



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-32404986-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-32404986-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA SRL representante de Merck Sharp and Dome Corp. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente y nueva indicación para la Especialidad Medicinal denominada KEYTRUDA / PEMBROLIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN / PEMBROLIZUMAB 100 mg / 4 ml (25 mg/ml); aprobada por Certificado N° 57850.

Que la Especialidad Medicinal denominada KEYTRUDA / PEMBROLIZUMAB, certificado N° 57850 dejó de pertenecer a la categoría de medicamentos inscriptos BAJO CONDICIONES ESPECIALES y continúa su evaluación en los términos de la disposición 7075/2011 con una vigencia del certificado por 5 años.

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

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MSD ARGENTINA SRL representante de Merck Sharp and Dohme Corp. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada KEYTRUDA / PEMBROLIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN / PEMBROLIZUMAB 100 mg / 4 ml (25 mg/ml); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-52480276-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-52480363-APN-DERM#ANMAT; y las Nuevas Indicaciones: Cáncer esofágico: KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso recurrente localmente avanzado o metastásico de esófago cuyos tumores expresan PD-L1 ($CPS \geq 10$) según lo determinado por un ensayo validado, que hayan progresado después de una o más líneas previas de terapia sistémica; y Ca de vejiga no músculo invasivo (fase II de investigación): KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo de alto riesgo (NMIBC, por sus siglas en inglés) con carcinoma in situ (CIS), con o sin tumores papilares, que no responden a Bacillus Calmette-Guerin (BCG), que no son elegibles o han decidido no someterse a una cistectomía., además de las ya autorizadas.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57850, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

Expediente EX-2020-32404986-APN-DGA#ANMAT

Js

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

KEYTRUDA®

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

Solución para infusión – Vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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

Código ATC: L01XC18

DESCRIPCIÓN:

KEYTRUDA (pembrolizumab) es un anticuerpo que bloquea el receptor de muerte programada (PD-1). Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado kappa IgG4 con un peso molecular aproximado de 149 kDa. Pembrolizumab se elabora en células de ovario de hámster chino (CHO) recombinantes.

INDICACIONES:

Melanoma

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

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma con afección de ganglio/s linfático/s después de la resección completa.

Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 1 de 134

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

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

KEYTRUDA está indicado como agente único como tratamiento de primera línea en pacientes con NSCLC que expresen PD-L1 (TPS \geq 1%) determinado por un ensayo validado (ver Posología y forma de administración), sin las anomalías tumorales genómicas en EGFR o ALK y son:

- estadio III, donde los pacientes no son elegibles para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva, o
- metastásico

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

Cáncer de Pulmón de células pequeñas (SCLC)

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés) metastásico que hayan progresado después de quimioterapia basada en platino y al menos otra línea previa de terapia.

Cáncer de cabeza y cuello escamoso (HNSCC)

KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente, metastásico o no resecable (HNSCC, por sus siglas en inglés).

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (Puntaje

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

combinado Positivo, por sus siglas en inglés, (CPS) ≥ 1) determinado por un ensayo validado (ver Posología y forma de administración),

KEYTRUDA como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes con HNSCC que hayan progresado a una quimioterapia basada en platino.

Linfoma Hodgkin Clásico (cHL)

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

Linfoma B mediastínico primario de células grandes (PMBCL)

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

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

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico no aptos para recibir quimioterapia basada en cisplatino cuyo tumor exprese PD-L1 CPS ≥ 10 determinado por un ensayo validado, o en pacientes no aptos para recibir quimioterapia basada en ningún tipo de platino, independientemente del estado PD-L1.

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

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga no músculo-invasivo de alto riesgo (NMIBC, por sus siglas en inglés) con carcinoma in situ (CIS), con o sin

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

tumores papilares, que no responden a Bacillus Calmette-Guerin (BCG), que no son elegibles o han decidido no someterse a una cistectomía.

Cánceres ligados a Inestabilidad microsatelital (MSI-H)

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

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

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

Cáncer gástrico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 CPS \geq 1 determinado por un ensayo validado, que progresaran luego de dos o más líneas de tratamiento previas incluyendo quimioterapia basada en fluoropirimidinas y platino, y de corresponder, una terapia dirigida contra HER2/neu.

Cáncer esofágico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso recurrente localmente avanzado o metastásico de esófago cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS \geq 10) según lo determinado por un ensayo validado (ver Posología y Forma de Administración), que hayan progresado después de una o más líneas previas de terapia sistémica.

Cáncer cervical

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Carcinoma hepatocelular

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

Carcinoma de células de Merkel (MCC)

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con carcinoma de células de Merkel (MCC, por sus siglas en inglés) localmente avanzado o metastásico.

Carcinoma de células renales (RCC)

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés)

Indicaciones para adultos: régimen de dosificación adicional de 400 mg cada 6 semanas

KEYTRUDA está indicado para su uso en una dosis recomendada adicional de 400 mg cada 6 semanas para todas las indicaciones aprobadas para adultos (ver Indicaciones y Posología y Forma de Administración)

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 sobreexpresión de ligandos de PD-1 en algunos tumores, y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunológica activa de los linfocitos T sobre los tumores.

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

Farmacodinamia

Basado en el modelo de la relación de eficacia y seguridad dosis/exposición y los datos farmacocinéticos observados de un análisis intermedio de 41 pacientes con melanoma tratados con 400 mg de pembrolizumab cada 6 semanas, no existen diferencias clínicamente significativas

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

anticipadas en cuanto a la eficacia y seguridad entre las dosis de pembrolizumab de 200 mg ó 2 mg/kg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas.

Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de pembrolizumab se caracterizó utilizando una población de 2993 pacientes con diferentes tipos de cáncer que recibieron dosis de pembrolizumab de 1 a 10 mg/kg cada 2 semanas, de 2 a 10 mg/kg cada 3 semanas o 200 mg cada 3 semanas.

Las concentraciones en estado estacionario de pembrolizumab se alcanzaron a las 16 semanas de la administración de dosis repetidas con un régimen de cada 3 semanas, y la acumulación sistémica fue aproximadamente 2,1 veces. La concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$), concentración mínima ($C_{m\acute{i}n}$) 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.

Distribución

El valor medio geométrico (CV%) para el volumen de distribución en estado estacionario es de 6.0 L (20%)

Eliminación

La depuración de pembrolizumab (CL) es aproximadamente 23% menor [media geométrica, 195 ml/día (40%)] en estado estacionario en comparación con la primera dosis [252 ml/día (37%)]; esta disminución de la depuración con el tiempo no se considera clínicamente significativa. La vida media terminal ($t_{1/2}$) es de 22 días (32%).

Poblaciones específicas: Los siguientes factores no tuvieron efectos de importancia clínica sobre el CL de pembrolizumab: edad (rango de 15 a 94 años), género, raza (89% de raza blanca), insuficiencia renal ($eGFR \geq 15$ ml/min/1,73 m²), insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq límite superior normal (LSN) y ASAT $>$ LSN o bilirrubina total entre 1 y 1,5 veces ULN y cualquier ASAT) o carga tumoral. Se desconoce el impacto de la insuficiencia hepática moderada o grave en la farmacocinética de pembrolizumab.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Pacientes Pediátricos: las concentraciones de pembrolizumab con dosis basadas en el peso a 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes pediátricos (2 a 17 años) son comparables a las de los adultos en la misma dosis.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Selección de pacientes para NSCLC, HNSCC, carcinoma urotelial, cáncer gástrico, cáncer esofágico o cáncer cervical

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

- NSCLC estadio III, que no son elegibles para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva (Ver Estudios Clínicos).
- NSCLC metastásico (Ver Estudios Clínicos).
- Tratamiento de primera línea de HNSCC recurrente metastásico o irresecable (Ver Estudios Clínicos).
- Carcinoma urotelial metastásico (Ver Estudios Clínicos).
- Cáncer gástrico metastásico (ver Estudios clínicos). Si la expresión de PD-L1 no se detecta en una muestra de cáncer gástrico de archivo, evalúe la factibilidad de obtener una nueva biopsia tumoral para la prueba de PD-L1.
- Cáncer esofágico metastásico (Ver Estudios Clínicos)
- Cáncer cervical recurrente o metastásico (ver Estudios clínicos).

Dosis recomendada

Tabla 1: Dosis recomendada

Indicación	Dosis recomendada de KEYTRUDA	Duración/Tiempo del tratamiento
Monoterapia		
Pacientes adultos con melanoma metastásico o irresecable	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
Tratamiento adyuvante en pacientes adultos con melanoma.	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 12 meses.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Pacientes adultos con NSCLC, SCLC, HNSCC, cHL, PMBCL, Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, cáncer MSI-H, cáncer gástrico, cáncer esofágico, cáncer cervical, HCC o MCC.	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
Pacientes adultos con NMIBC de alto riesgo que no responden a BCG.	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta persistencia o recurrencia de NMIBC de alto riesgo, progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses
Pacientes pediátricos con cHL, PMBCL, cáncer MSI-H o MCC.	2 mg/kg cada 3 semanas (hasta un máximo de 200 mg)*	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
Terapia combinada †		
Pacientes adultos con NSCLC o HNSCC	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA antes de la quimioterapia cuando se administren el mismo día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
Pacientes adultos con RCC	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA en combinación con axitinib 5 mg oral dos veces al día‡	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.

* Infusión intravenosa por 30 minutos

† Consulte la Información de prescripción de los agentes administrados en combinación con KEYTRUDA para obtener la información de dosificación recomendada, según corresponda.

‡ Cuando axitinib se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más

Modificación de dosis

No se recomienda la reducción de dosis de KEYTRUDA. Suspenda o discontinúe KEYTRUDA para controlar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 2.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas (ver Advertencias y precauciones de uso)

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

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

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

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

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

En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si ALAT o ASAT ≥ 3 veces ULN pero <10 veces ULN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces ULN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los grados 0-1.

Considere la posibilidad de la terapia con corticosteroides. Considere volver a iniciar con un solo fármaco o secuencialmente con ambos fármacos después de la recuperación. Si reinicia con axitinib, considere la reducción de la dosis según la Información de prescripción de axitinib.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 10 de 134

- Si ALAT o ASAT ≥ 10 veces ULN o > 3 veces ULN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces ULN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considere la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración

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

Almacenamiento de la solución diluida

El producto no contiene conservantes.

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

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

Descartar luego de 6 horas a temperatura ambiente o luego de 24 horas bajo refrigeración.

Administración

- Administrar la solución diluida por vía intravenosa durante 30 minutos mediante una guía de administración parenteral que contenga un filtro en línea o adicional, de 0,2 a 5 micrones, con baja unión a proteínas, estéril y apirógeno.
- No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía de infusión

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 11 de 134

CONTRAINDICACIONES:

Ninguna

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Neumonitis de mecanismo inmunológico

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

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

En los ensayos clínicos que enrolaron 790 pacientes con NSCLC que recibieron KEYTRUDA como agente único como tratamiento de primera línea para la enfermedad avanzada, se produjo neumonitis en 65 pacientes (8,2%), incluidos grados 3-4 en el 3,2% de los pacientes. Cuarenta y ocho de los 65 pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de duración de 5 días (rango: 1 a 26 días). Se produjo neumonitis en el 17% de los pacientes con

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 12 de 134

antecedentes de radiación torácica previa y en el 7,7% de los pacientes que no recibieron radiación torácica previa. La neumonitis llevó a la interrupción de KEYTRUDA en 29 pacientes (3,7%). La neumonitis se resolvió en el 51% de los pacientes.

En KEYNOTE-048, se enrolaron 300 pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA como agente único. Se produjo neumonitis en 18 (6%) pacientes, incluidos Grado 3 (1,3%), Grado 4 (0%) y Grado 5 (0,3%). Ocho de los 18 pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de duración de 14 días (rango: 1 a 77 días). La neumonitis condujo a la interrupción de KEYTRUDA en 2 (0,7%) pacientes. La neumonitis resolvió en 12 (66%) de los pacientes. Se produjo neumonitis en 15 (5,4%) pacientes de 276 pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA en combinación con platino y FU como tratamiento de primera línea para la enfermedad avanzada, incluido Grado 3 (1,1%), Grado 4 (0%) y Grado 5 (0,4%) neumonitis. Cuatro de los 15 pacientes recibieron corticosteroides en dosis altas durante una mediana de duración de 16 días (rango: 2 a 32 días). La neumonitis condujo a la interrupción de KEYTRUDA en 5 (1,8%) pacientes. La neumonitis se resolvió en 12 (80%) de los pacientes.

Colitis de mecanismo inmunológico

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

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 13 de 134

Hepatitis de mecanismo inmunológico (KEYTRUDA), y hepatotoxicidad (KEYTRUDA en Combinación con Axitinib)

Hepatitis de mecanismo inmunológico

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

Se reportó hepatitis en 19 (0.7%) de 2799 pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo hepatitis de Grado 2 (0,1%), Grado 3 (0,4%) y Grado 4 (<0,1%). El tiempo mediano de inicio fue 1,3 meses (rango: 8 días a 21,4 meses) y la duración mediana fue de 1,8 meses (rango: 8 días a 20,9+ meses). Trece (68%) de los 19 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 12 de los 13 recibieron corticosteroides en dosis altas durante un tiempo medio de 5 días (rango: 1 a 26 días), seguidos de una disminución progresiva de corticosteroides. La hepatitis dio lugar a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 (0,2%) pacientes. La hepatitis se resolvió en 15 (79%) de los 19 pacientes.

Hepatotoxicidad en combinación con axitinib

KEYTRUDA en combinación con axitinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de las esperadas de elevaciones de ALAT y ASAT grado 3 y 4, en comparación con la monoterapia con KEYTRUDA. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando los medicamentos se administran como agentes únicos. Para las enzimas hepáticas elevadas, interrumpa KEYTRUDA y axitinib, y considere la posibilidad de administrar corticosteroides según sea necesario (consulte Dosificación y administración).

Con la combinación de KEYTRUDA y axitinib, se observaron incrementos de ALAT (20%) y ASAT (13%) grados 3 y 4. La mediana de tiempo para el inicio del aumento de ALAT fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALAT recibieron corticosteroides sistémicos. En pacientes con ALAT \geq 3 veces ULN (Grados 2-4, n = 116), ALAT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. Entre los 92 pacientes que reiniciaron la

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 14 de 134

terapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) administrados como agentes únicos o con ambos (50%), el 55% no tuvo recurrencia de ALAT > 3 veces el LNN.

Endocrinopatías de mecanismo inmunológico

Insuficiencia suprarrenal

KEYTRUDA puede causar insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria). Controle los signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal. Administrar corticosteroides y reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender KEYTRUDA en caso de insuficiencia suprarrenal moderada (Grado 2) y suspender o discontinuar KEYTRUDA en caso de insuficiencia suprarrenal severa (Grado 3) o con riesgo de vida (Grado 4) (Ver Posología y Forma de Administración y Reacciones Adversas).

Se reportó insuficiencia suprarrenal en 0,8% (22/2799) de los pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo insuficiencia suprarrenal de grado 4 (<0,1%), grado 3 (0,3%) y grado 2 (0,3%). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 26 días a 16,6 meses), y mediana de duración no fue alcanzada (rango: 4 días a más de 1,9 años). La insuficiencia suprarrenal dio lugar a la discontinuación permanente de KEYTRUDA en <0,1% de los pacientes y la interrupción de KEYTRUDA en 0,3% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 77% (17/22) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal, incluyendo el 9% que recibieron dosis altas de corticosteroides (prednisona \geq 40 mg por día o equivalente) durante una mediana de 4 días (rango: 1 a 6 días) seguido de reducción paulatina de corticosteroides. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 23% de los pacientes.

Hipofisitis

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

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

Desórdenes tiroideos

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

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

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

Se reportó hipotiroidismo en 237 (8,5%) de 2799 pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo hipotiroidismo de Grado 2 (6,2%) y de Grado 3 (0,1%). El tiempo mediano hasta el inicio fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 18,9 meses) y la duración mediana no fue alcanzada (rango: 2 días a 27,7+ meses). El hipotiroidismo dio lugar a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0,1%) paciente. El hipotiroidismo resolvió en 48 (20%) de los 237 pacientes. La incidencia de aparición de nuevo hipotiroidismo o agudizado fue mayor en los 1185 pacientes con HNSCC (16%) que recibieron KEYTRUDA como agente único o en combinación con platino y FU, incluyendo hipotiroidismo de Grado 3 (0,3%).

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 16 de 134

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

Diabetes mellitus tipo 1

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

Nefritis y disfunción renal de mecanismo inmunológico

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

Se reportó nefritis en 9 (0.3%) de 2799 pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo nefritis de Grado 2 (0,1%), Grado 3 (0,1%) y Grado 4 (<0,1%). El tiempo mediano para el inicio fue de 5,1 meses (rango: 12 días a 12,8 meses) y la duración mediana fue de 3,3 meses (rango: 12 días a 8,9+ meses). Ocho (89%) de los 9 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 7 de los 8 recibieron corticosteroides en dosis altas durante un tiempo medio de 15 días (rango: 3 días a 4,0 meses) seguidos de una disminución progresiva del corticosteroide. La nefritis llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 (0,1%) pacientes. La nefritis se resolvió en 5 (56%) de los 9 pacientes.

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 17 de 134

sistémicos, y los 6 recibieron dosis altas de corticosteroides durante una duración mediana de 3 días (rango: 1 a 17 días) seguidos de una disminución gradual de los corticosteroides.

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

Reacciones adversas cutáneas de mecanismo inmunológico

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

Otras reacciones adversas de mecanismo inmunológico

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

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

Las siguientes reacciones adversas de mecanismo inmunológico clínicamente significativas se produjeron en menos del 1% (a menos que se indique lo contrario) de los 2799 pacientes tratados

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 18 de 134

con KEYTRUDA: artritis (1,5%), uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave, vasculitis, pancreatitis, anemia hemolítica, sarcoidosis y encefalitis. Adicionalmente, se han reportado en otros estudios clínicos, incluyendo cHL, y en el uso post-comercialización, mielitis y miocarditis.

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

Reacciones relacionadas con la infusión

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

Complicaciones de HSCT alogénico

HSCT alogénico después del tratamiento con KEYTRUDA

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 19 de 134

temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante tales como GVHD hiperaguda, GVHD aguda severa (Grado 3 a 4), síndrome febril que requiera esteroides, VOD hepática y otras reacciones adversas de mecanismo inmunológico e intervenir rápidamente.

HSCT alogénico antes del tratamiento con KEYTRUDA

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

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

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

Toxicidad embriofetal

Basado en su mecanismo de acción, KEYTRUDA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los modelos animales vinculan la vía de señalización de PD-1/PD-L1 con el mantenimiento del embarazo mediante la inducción de la tolerancia inmunológica materna al tejido fetal. 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 (Ver Uso en poblaciones específicas).

USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

Según su mecanismo de acción, KEYTRUDA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No se cuenta con datos de seres humanos que informen acerca de riesgo de toxicidad embriofetal. En los modelos animales, la vía de señalización de PD-1/PD-L1 es

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

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. Evaluar a las mujeres embarazadas en relación con el riesgo potencial para el feto.

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

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

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de pembrolizumab ya sea en leche animal o humana o sus efectos en niños en lactancia o en la producción de leche. Dado el potencial de reacciones adversas serias en niños en lactancia, advierta a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con KEYTRUDA y durante 4 meses después de la dosis final.

Mujeres y hombres en edad reproductiva

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 21 de 134

Pruebas de embarazo

Verifique la presencia de un embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar KEYTRUDA (ver Uso en poblaciones específicas)

Anticoncepción

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

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de KEYTRUDA se han establecido en pacientes pediátricos con cHL, PMBCL y MSI-H. El uso de KEYTRUDA en pacientes pediátricos con cHL, PMBCL y MSI-H está respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de KEYTRUDA en adultos con datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales en pacientes pediátricos (ver Reacciones adversas, Estudios Clínicos, Farmacología clínica).

Existe poca experiencia con KEYTRUDA en pacientes pediátricos. En un estudio, 40 pacientes pediátricos (16 niños de 2 a 12 años de edad y adolescentes de 12 a 18 años) con diversos tumores, incluyendo usos no aprobados recibieron KEYTRUDA a la dosis de 2 mg / kg cada 3 semanas. Los pacientes recibieron KEYTRUDA por una mediana de 3 dosis (rango 1-17 dosis), con 34 pacientes (85%) recibiendo KEYTRUDA por 2 o más dosis.

El perfil de seguridad en estos pacientes pediátricos fue similar al observado en adultos; Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa mayor (diferencia $\geq 15\%$) en pacientes pediátricos en comparación con adultos <65 años de edad fueron fatiga (45%), vómitos (38%), dolor abdominal (28%), aumento de las transaminasas (28 %) e hiponatremia (18%).

Las concentraciones de pembrolizumab en pacientes pediátricos fueron comparables a las observadas en pacientes adultos con el mismo régimen de 2 mg/Kg cada 3 semanas.

La seguridad y efectividad de KEYTRUDA en pacientes pediátricos no ha sido establecida en otras indicaciones aprobadas (ver indicaciones).

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Uso geriátrico

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

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA:

Carcinogénesis, Mutagénesis, Disminución de la fertilidad

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

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

Toxicología y/o farmacología animal

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

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del prospecto:

- Neumonitis de mecanismo inmunológico (ver Advertencias y Precauciones).

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 23 de 134

- Colitis de mecanismo inmunológico (ver Advertencias y Precauciones).
- Hepatitis de mecanismo inmunológico (KEYTRUDA) y hepatotoxicidad (KEYTRUDA en combinación con axitinib) (ver Advertencias y Precauciones).
- Endocrinopatías de mecanismo inmunológico (ver Advertencias y Precauciones).
- Nefritis y disfunción renal de mecanismo inmunológico (ver Advertencias y Precauciones).
- Reacciones cutáneas severas de mecanismo inmunológico (ver Advertencias y Precauciones).
- Otras reacciones adversas de mecanismo inmunológico (ver Advertencias y Precauciones).
- Reacciones relacionadas con la infusión (ver Advertencias y Precauciones)

Experiencia en Estudios Clínicos

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

Los datos que se describen en ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES DE USO reflejan la exposición a KEYTRUDA en monoterapia en 2799 pacientes que participaron en 3 estudios clínicos aleatorizados, abiertos, comparativos (KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010), en los que se enroló a 912 pacientes con melanoma y 682 pacientes con NSCLC y un estudio de un solo grupo (KEYNOTE-001) en el que se enrolaron a 655 pacientes con melanoma y 550 pacientes con NSCLC. Además, de los 2799 pacientes, ciertas subsecciones de ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES describen las reacciones adversas observadas con la exposición a KEYTRUDA en monoterapia en dos estudios clínicos aleatorizados, abiertos controlados (KEYNOTE-042 y KEYNOTE-024) que enrolaron 790 pacientes con NSCLC; en un estudio no aleatorizado, abierto, de cohortes múltiples (KEYNOTE-012), un estudio no aleatorizado, abierto, de una única cohorte (KEYNOTE-055), y dos estudios aleatorizados, abiertos (brazos monoterapia de KEYNOTE-040 y KEYNOTE-048), en el que se enrolaron a 909 pacientes con HNSCC y en dos estudios clínicos no aleatorizados y abiertos (KEYNOTE-013 y KEYNOTE-087), que enrolaron 241 pacientes con cHL; en combinación con quimioterapia en un estudio aleatorizado, controlado (KEYNOTE-189), que enroló 405 pacientes con NSCLC no escamoso, en un estudio aleatorizado, abierto (brazo tratamiento combinado de KEYNOTE-048), que enroló 276 pacientes con HNSCC; en combinación con axitinib en un estudio clínico aleatorizado, controlado (KEYNOTE-426), que enroló 429 pacientes con RCC; y en experiencia post-comercialización. En todos los estudios, KEYTRUDA se administró en dosis de 2 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas, 10 mg/kg por

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

vía intravenosa cada 2 semanas, 10 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas o 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas. Entre los 2799 pacientes, el 41% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 21% estuvo expuesto durante 12 meses o más.

Los datos que se presentan en esta sección se obtuvieron en diez estudios clínicos aleatorizados, comparativos (KEYNOTE-002, KEYNOTE-006, KEYNOTE-010, KEYNOTE-042, KEYNOTE-045, KEYNOTE-048, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, KEYNOTE-181 y KEYNOTE-426) I, y en diez estudios no aleatorizados, abiertos (KEYNOTE-028, KEYNOTE-012, KEYNOTE-087, KEYNOTE-170, KEYNOTE-052, KEYNOTE-057, KEYNOTE-059, KEYNOTE-158, KEYNOTE-224 y KEYNOTE-017). Los datos descriptos en esta sección también incluyen un estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado (KEYNOTE-054) en el cual se administró KEYTRUDA para el tratamiento adyuvante de 509 pacientes con melanoma con afección de nódulo/s linfático/s a continuación de la resección quirúrgica completa. En estos estudios, KEYTRUDA se administró a una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas, 200 mg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas.

Melanoma

Melanoma sin tratamiento previo con Ipilimumab

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

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 25 de 134

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

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

Tabla 3: Reacciones adversas seleccionadas* que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-006

Reacción adversa	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 ó 3 semanas n=555		Ipilimumab n=256	
	Todos los grados † (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados † (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga	28	0,9	28	3,1
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea † †	24	0,2	23	1,2
Vitíligo §	13	0	2	0
Sistema musculoesquelético y del tejido conectivo				
Artralgia	18	0,4	10	1,2
Dolor de espalda	12	0,9	7	0,8

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos	17	0	7	0,4
Disnea	11	0,9	7	0,8
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	16	0,5	14	0,8
Sistema nervioso				
Cefalea	14	0,2	14	0,8

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

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

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

§ Incluye hipopigmentación de la piel

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

Tabla 4: Anormalidades de laboratorio seleccionadas* que empeoraron respecto a la línea basal en $\geq 20\%$ de los pacientes con melanoma que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-006

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

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

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

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

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

Melanoma refractario a Ipilimumab

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

La duración mediana de la exposición a 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas fue de 3,7 meses (rango: 1 día a 16,6 meses) y para 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas fue de 4,8 meses (rango: 1 día a 16,8 meses). En el brazo de 2 mg/kg de KEYTRUDA 36% de los pacientes estuvieron 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.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 28 de 134

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

En el KEYNOTE-002, el perfil de reacciones adversas fue similar para la dosis de 2 mg/kg y la dosis de 10 mg/kg; por lo tanto, el resumen de los resultados de seguridad se presenta en un análisis combinado (n=357) de ambos grupos de KEYTRUDA. Las reacciones adversas que causaron la suspensión permanente de KEYTRUDA se produjeron en el 12% de pacientes que recibieron KEYTRUDA. Las más comunes ($\geq 1\%$) fueron: el deterioro general de la salud física (1%), astenia (1%), disnea (1%), neumonitis (1%) y edema generalizado (1%). Las reacciones adversas que causaron la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 14% de pacientes; las más comunes ($\geq 1\%$) fueron disnea (1%), diarrea (1%) y erupción maculo-papular (1%). Las tablas 5 y 6 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-002.

Tabla 5: Reacciones adversas seleccionadas* ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-002

Reacción adversa	KEYTRUDA 2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas N=357		Quimioterapia † N=171	
	Todos los grados † † (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados † † (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Prurito	28	0	8	0
Erupción cutánea §	24	0,6	8	0
Gastrointestinales				
Estreñimiento	22	0,3	20	2,3
Diarrea	20	0,8	20	2,3
Dolor abdominal	13	1,7	8	1,2
Respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos	18	0	16	0
Generales				
Pirexia	14	0,3	9	0,6
Astenia	10	2,0	9	1,8
Sistema musculoesquelético y del tejido conectivo				

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Artralgia	14	0,6	10	1,2
-----------	----	-----	----	-----

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

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

† † Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

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

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

Tabla 6: Anormalidades de laboratorio seleccionadas* que empeoraron desde el basal ocurridas en \geq 20% de los pacientes con melanoma que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-002

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

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

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

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

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Tratamiento adyuvante del melanoma resecao

La seguridad de KEYTRUDA como agente único se investigó en KEYNOTE-054, un ensayo aleatorizado (1:1) doble ciego en el que 1019 pacientes con melanoma Estadio IIIA (metástasis > 1 mm en nódulo linfático), IIIB o IIIC, completamente resecaos, recibieron 200 mg de KEYTRUDA por infusión intravenosa cada 3 semanas (n = 509) o placebo (n = 502) por hasta un año (ver Estudios Clínicos). Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requirió inmunosupresión o melanoma de mucosa u ocular no fueron elegibles. El setenta y seis por ciento de los pacientes recibió KEYTRUDA durante 6 meses o más.

Las características de la población estudiada fueron: mediana de edad de 54 años (rango: 19 a 88); 25% de 65 años o más; 62% masculino y 94% ECOG PS de 0 y 6% ECOG PS de 1. El dieciséis por ciento tenía estadio IIIA, el 46% tenía estadio IIIB, el 18% tenía estadio IIIC (1-3 ganglios linfáticos positivos) y el 20% tenía estadio IIIC (\geq 4 ganglios linfáticos positivos).

Dos pacientes tratados con KEYTRUDA murieron por causas distintas a la progresión de la enfermedad; las causas de muerte fueron la reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos y miositis autoinmune con insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas serias en el 25% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. En el 14% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA se produjeron reacciones adversas que provocaron una interrupción permanente; los más comunes (\geq 1%) fueron neumonitis (1,4%), colitis (1,2%) y diarrea (1%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 19% de los pacientes; los más comunes (\geq 1%) fueron diarrea (2,4%), neumonitis (2%), aumento de ALAT (1,4%), artralgia (1,4%), aumento de ASAT (1,4%), disnea (1%) y fatiga (1%). Las tablas 7 y 8 resumen reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-054.

Tabla 7: Reacciones adversas seleccionadas* ocurridas en \geq 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-054

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=509		Placebo N=502	
	Todos los grados † (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados † (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales				

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Diarrea	28	1,2	26	1,2
Náuseas	17	0,2	15	0
Piel y tejido subcutáneo				
Prurito	19	0	12	0
Erupción cutánea	13	0,2	9	0
Músculo-esquelético y tejido conectivo				
Artralgia	16	1,2	14	0
Endócrino				
Hipotiroidismo	15	0	2,8	0
Hipertiroidismo	10	0,2	1,2	0
Respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos	14	0	11	0
Generales				
Astenia	11	0,2	8	0
Enfermedad símil gripe	11	0	8	0
Investigaciones				
Pérdida de peso	11	0	8	0

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

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

Tabla 8: Anormalidades de laboratorio seleccionadas* que empeoraron desde el basal ocurridas en \geq 20% de los pacientes con melanoma que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-054

Prueba de laboratorio †	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas		Placebo	
	Todos los grados † † (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados † † (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de ALAT	27	2,4	16	0,2
Aumento de ASAT	24	1,8	15	0,4
Hematología				
Linfopenia	24	1	16	1,2

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

† La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponibles mediciones basales y al menos una medición de laboratorio efectuada durante el estudio: KEYTRUDA (503 a 507 pacientes) y placebo (rango: 492 a 498 pacientes)

† † Los grados se asignaron según NCI CTCAE v4.03

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

NSCLC

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

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

La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas fue de 7,2 meses (rango: 1 día a 20,1 meses). El sesenta por ciento de los pacientes en el brazo de KEYTRUDA estuvieron expuestos a KEYTRUDA durante \geq 6 meses. Setenta y dos por ciento de los pacientes recibieron carboplatino.

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 34 a 84), 49% fueron de 65 o más, 59% hombres, 94% blancos y 3% asiáticos, y 18% con antecedentes de metástasis cerebrales al inicio del estudio.

KEYTRUDA se suspendió por reacciones adversas en el 20% de los pacientes. Las reacciones adversas que más comúnmente causaron la interrupción permanente de KEYTRUDA fueron neumonitis (3%) y lesión renal aguda (2%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 53% de los pacientes; las reacciones adversas más comunes o las anomalías de laboratorio que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA (\geq 2%) fueron neutropenia (13%), astenia/fatiga (7%), anemia (7%), trombocitopenia (5%), diarrea (4%), neumonía (4%), aumento de la creatinina en sangre (3%), disnea (2%), neutropenia febril (2%), infección del tracto respiratorio superior (2%), ALAT incrementada (2%) y pirexia (2%). Las tablas 9 y 10 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-189.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 33 de 134

La Tabla 9 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA.

Tabla 8: Reacciones adversas seleccionadas* ocurridas en \geq 20% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-189

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Pemetrexed Quimioterapia basada en Platino n=405		Placebo Pemetrexed Quimioterapia basada en Platino n=202	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales				
Náuseas	56	3,5	52	3,5
Constipación	35	1,0	32	0,5
Diarrea	31	5	21	3,0
Vómitos	24	3,7	23	3,0
Generales				
Fatiga†	56	12	58	6
Pirexia	20	0,2	15	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	1,5	30	0,5
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea‡	25	2,0	17	2,5
Respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos	21	0	28	0
Disnea	21	3,7	26	5

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

† Incluye astenia y fatiga

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

Tabla 10: Anormalidades de laboratorio que empeoraron respecto al nivel basal en \geq 20% de los pacientes en KEYNOTE-189

Prueba de laboratorio *	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Pemetrexed Quimioterapia basada en platino		Placebo Pemetrexed Quimioterapia basada en platino	
	Todos los Grados† %	Grados 3-4 %	Todos los Grados %	Grados 3-4 %
Hematología				
Anemia	85	17	81	18
Linfopenia	64	22	64	25
Neutropenia	48	20	41	19

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Trombocitopenia	30	12	29	8
Química				
Hiperglucemia	63	9	60	7
Incremento de ALAT	47	3,8	42	2,6
Incremento de ASAT	47	2,8	40	1,0
Hipoalbuminemia	39	2,8	39	1,1
Incremento de creatinina	37	4,2	25	1,0
Hiponatremia	32	7	23	6
Hipofosfatemia	30	10	28	14
Incremento de fosfatasa alcalina	26	1,8	29	2,1
Hipocalcemia	24	2,8	17	0,5
Hiperpotasemia	24	2,8	19	3,1
Hipopotasemia	21	5	20	5

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

† Los grados se asignaron según NCI CTCAE v4.03

Tratamiento de primera línea de NSCLC escamoso metastásico con carboplatino y quimioterapia con paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con carboplatino y la elección del investigador de paclitaxel o nab-paclitaxel se evaluó en el Estudio KEYNOTE-407, un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (1:1), controlado con placebo en 558 pacientes con NSCLC metastásico escamoso, sin tratamiento previo (ver Estudios Clínicos). Los datos de seguridad están disponibles para los primeros 203 pacientes que recibieron KEYTRUDA y quimioterapia (n = 101) o placebo y quimioterapia (n = 102). Los pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requería inmunosupresión; o quienes hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas no fueron elegibles.

La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 7 meses (rango: 1 día a 12 meses). El sesenta y un por ciento de los pacientes en la rama de KEYTRUDA estuvieron expuestos a KEYTRUDA durante ≥ 6 meses. Un total de 139 de 203 pacientes (68%) recibieron paclitaxel y 64 pacientes (32%) recibieron paclitaxel unido a proteínas en combinación con carboplatino. Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 65 años (rango: 40 a 83); 52% de 65 años o más; 78% masculino; 83% blanco; y el 9% con antecedentes de metástasis cerebrales. KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 15% de los pacientes, sin un solo tipo de reacción adversa que representara a la mayoría. Las reacciones adversas que llevaron

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 35 de 134

a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 43% de los pacientes; los más comunes ($\geq 2\%$) fueron trombocitopenia (20%), neutropenia (11%), anemia (6%), astenia (2%) y diarrea (2%). Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neutropenia febril (6%), neumonía (6%) e infección del tracto urinario (3%).

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

NSCLC previamente sin tratar

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-042, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1), con control activo en 1251 pacientes con expresión de PD-L1 con NSCLC sin tratamiento previo, en estadio III, que no eran candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva, o NSCLC metastásico (ver Estudios Clínicos). Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas (n = 636) o la opción de quimioterapia elegida por el investigador (n = 615), que consistió en pemetrexed y carboplatino seguidos de pemetrexed opcional (n = 312) o paclitaxel y carboplatino seguidos de pemetrexed opcional (n = 303) cada 3 semanas. Los pacientes con aberraciones genómicas EGFR o ALK; enfermedad autoinmune que requirió terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requería inmunosupresión; o quienes hayan recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas anteriores no fueron elegibles.

La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 5,6 meses (rango: 1 día a 27,3 meses). Cuarenta y ocho por ciento de los pacientes en el brazo de KEYTRUDA fueron expuestos a KEYTRUDA 200 mg durante ≥ 6 meses.

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 25 a 90), 45% de 65 o más; 71% masculino y 64% blanco, 30% asiático y 2% negro. Diecinueve por ciento eran hispanos o latinos. Ochenta y siete por ciento tenía enfermedad metastásica (estadio IV), 13% tuvieron enfermedad en estadio III (2% en etapa IIIA y 11% en etapa IIIB); y 5% tuvieron metástasis cerebrales tratadas al inicio del estudio.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 36 de 134

KEYTRUDA se suspendió por reacciones adversas en el 19% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que resultaron en la interrupción permanente de KEYTRUDA fueron neumonitis (3,0%), muerte por causa desconocida (1,6%) y neumonía (1,4%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 33% de los pacientes; las reacciones adversas más comunes o las anormalidades de laboratorio que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron neumonitis (3,1%), neumonía (3,0%), hipotiroidismo (2,2%) y aumento de ALAT (2,0%). Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía (7%), neumonitis (3,9%), embolia pulmonar (2,4%) y derrame pleural (2,2%). Las tablas 11 y 12 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-042.

Tabla 11: Reacciones adversas * ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-042

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=636		Quimioterapia n=615	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-5 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-5 (%)
General				
Fatiga†	25	3,1	33	3,9
Pirexia	10	0,3	8	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	17	1,7	21	1,5
Respiratorio, Torácico y del Mediastino				
Disnea	17	2,0	11	0,8
Tos	16	0,2	11	0,3
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción‡	15	1,3	8	0,2
Gastrointestinal				
Constipación	12	0	21	0,2
Diarrea	12	0,8	12	0,5
Náuseas	12	0,5	32	1,1
Endocrino				
Hipotiroidismo	12	0,2	1,5	0
Infecciones				
Neumonía	12	7	9	6
Investigaciones				
Pérdida de peso	10	0,9	7	0,2

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

† Incluye fatiga y astenia

‡ Incluye erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculo-papular, erupción papular, erupción prurítica, y erupción pustular.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Tabla 12: Anormalidades de laboratorio que empeoraron respecto al nivel basal en $\geq 20\%$ de los pacientes en KEYNOTE-042

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas		Quimioterapia	
	Todos los Grados † %	Grados 3-4 %	Todos los Grados %	Grados 3-4 %
Química				
Hiperglucemia	52	4,7	51	5
Incremento de ALAT	33	4,8	34	2,9
Hipoalbuminemia	33	2,2	29	1,0
Incremento de ASAT	31	3,6	32	1,7
Hiponatremia	31	9	32	8
Incremento de fosfatasa alcalina	29	2,3	29	0,3
Hipocalcemia	25	2,5	19	0,7
Hiperpotasemia	23	3,0	20	2,2
Incremento de protrombina INR	21	2,0	15	2,9
Hematología				
Anemia	43	4,4	79	19
Linfopenia	30	7	41	13

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponibles mediciones basales y al menos una medición de laboratorio efectuada durante el estudio: KEYTRUDA (rango: 598 a 610 pacientes) y quimioterapia (rango: 588 a 597 pacientes); incremento de protrombina INR: KEYTRUDA n=203 y quimioterapia n=173.

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

NSCLC previamente tratado

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

La duración mediana de la exposición a 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,4 meses) y a 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas fue de 3,5 meses (rango

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 38 de 134

1 día a 20,8 meses). Los datos que se presentan a continuación reflejan la exposición a 2 mg/kg de KEYTRUDA en el 31% de pacientes expuestos a KEYTRUDA durante \geq 6 meses. En el grupo de 10 mg/kg de KEYTRUDA, el 34% de pacientes estuvo expuesto a KEYTRUDA durante \geq 6 meses.

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

En el KEYNOTE-010, el perfil de reacciones adversas fue similar para las dosis de 2 mg/kg y de 10 mg/kg; por lo tanto, el resumen de resultados de seguridad se presenta en un análisis combinado (n=682). El tratamiento se discontinuó debido a reacciones adversas en el 8% de pacientes que recibieron KEYTRUDA. El evento adverso más común que provocó la suspensión permanente de KEYTRUDA fue neumonitis (1,8%). Reacciones adversas causando la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 23% de pacientes; las más comunes (\geq 1%) fueron diarrea (1%), fatiga (1,3%), neumonía (1%), elevación de enzimas hepáticas (1,2%), disminución del apetito (1,3%) y neumonitis (1%). Las Tablas 13 y 14 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-010.

Tabla 13: Reacciones adversas seleccionadas* que ocurrieron en \geq 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010

Reacción adversa	KEYTRUDA 2 ó 10 mg/kg cada 3 semanas N=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas N=309	
	Todos los grados † (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados † (%)	Grados 3-4 (%)
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	25	1,5	23	2,6
Respiratorios, torácicos y del mediastino				
Disnea	23	3,7	20	2,6
Tos	19	0,6	14	0
Gastrointestinales				
Náuseas	20	1,3	18	0,6

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Constipación	15	0,6	12	0,6
Vómitos	13	0,9	10	0,6
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea † †	17	0,4	8	0
Prurito	11	0	3	0,3
Musculoesquelético y del tejido conectivo				
Artralgia	11	1,0	9	0,3
Dolor de espalda	11	1,5	8	0,3

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

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

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

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

Tabla 14: Anormalidades de laboratorio seleccionadas* que empeoraron respecto al estado basal ocurridas en \geq 20% de los pacientes con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010

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

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

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

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

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

SCLC

Entre los 131 pacientes con SCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-158 Cohorte G (n = 107) y KEYNOTE-028 Cohorte C1 (n = 24) (Ver Estudios Clínicos), la mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue 2 meses (rango: 1 día a 2,25 años). Los pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o una condición médica que requirió inmunosupresión no fueron elegibles. Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con SCLC fueron similares a las que ocurrieron en pacientes con otros tumores sólidos que recibieron KEYTRUDA como agente único.

HNSCC

Tratamiento de primera línea de HNSCC recurrente metastásico o irresecable

La seguridad de KEYTRUDA, como agente único y en combinación con platino (cisplatino o carboplatino) y quimioterapia basada en FU, se investigó en KEYNOTE-048, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1:1), activo-controlado en pacientes con HNSCC recurrente o metastásico sin tratamiento previo (Ver Estudios Clínicos). Los pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento o una condición médica que requirió inmunosupresión no fueron elegibles. Un total de 576 pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas como agente único (n = 300) o en combinación con platino y FU (n = 276) cada 3 semanas durante 6 ciclos seguidos de KEYTRUDA, en comparación con 287 pacientes que recibieron cetuximab semanalmente en combinación con platino y FU cada 3 semanas durante 6 ciclos seguidos de cetuximab.

La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 24.2 meses) en el brazo de agente único de KEYTRUDA y fue de 5,8 meses (rango: 3 días a 24.2 meses) en el brazo de combinación. Diecisiete por ciento de los pacientes en el brazo de KEYTRUDA como agente único y el 18% de los pacientes en el brazo de combinación fueron expuestos a KEYTRUDA durante ≥ 12 meses. Cincuenta y siete por ciento de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia comenzó el tratamiento con carboplatino.

KEYTRUDA se suspendió por reacciones adversas en el 12% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA como agente único. Las reacciones adversas más comunes que resultaron en la interrupción permanente de KEYTRUDA fueron sepsis (1,7%) y neumonía (1,3%). Las reacciones

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 41 de 134

adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 31% de los pacientes; Las reacciones adversas más comunes que conducen a la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron neumonía (2,3%), neumonitis (2,3%) e hiponatremia (2%).

KEYTRUDA se suspendió por reacciones adversas en el 16% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación. Las reacciones adversas más comunes que causaron la interrupción permanente de KEYTRUDA fueron neumonía (2,5%), neumonitis (1,8%) y shock séptico (1,4%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 45% de los pacientes; las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron neutropenia (14%), trombocitopenia (10%), anemia (6%), neumonía (4,7%) y neutropenia febril (2,9%).

Las Tablas 15 y 16 resumen reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-048.

Tabla 15: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-048

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=300		KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Platino FU n=276		Cetuximab Platino FU n=287	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)
General						
Fatiga [†]	33	4	49	11	48	8
Pirexia	13	0,7	16	0,7	12	0
Inflamación mucosal	4,3	1,3	31	10	28	5
Gastrointestinal						
Constipación	20	0,3	37	0	33	1,4
Náuseas	17	0	51	6	51	6
Diarrea [‡]	16	0,7	29	3,3	35	3,1
Vómitos	11	0,3	32	3,6	28	2,8
Disfagia	8	2,3	12	2,9	10	2,1
Estomatitis	3	0	26	8	28	3,5
Piel						
Erupción [§]	20	2,3	17	0,7	70	8
Prurito	11	0	8	0	10	0,3
Respiratorio, Torácico y del Mediastino						

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Tos [†]	18	0,3	22	0	15	0
Disnea [#]	14	2,0	10	1,8	8	1,0
Endócrino						
Hipotiroidismo	18	0	15	0	6	0
Metabolismo y Nutrición						
Disminución del apetito	15	1,0	29	4,7	30	3,5
Pérdida de peso	15	2	16	2,9	21	1,4
Infecciones						
Neumonía ^P	12	7	19	11	13	6
Sistema Nervioso						
Cefalea	12	0,3	11	0,7	8	0,3
Mareos	5	0,3	10	0,4	13	0,3
Neuropatía sensorial periférica ^β	1	0	14	1,1	7	1
Musculo-esquelético						
Mialgia ^à	12	1,0	13	0,4	11	0,3
Dolor de cuello	6	0,7	10	1,1	7	0,7
Psiquiátrico						
Insomnia	7	0,7	10	0	8	0

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

† Incluye fatiga y astenia

‡ Incluye diarrea, colitis, diarrea hemorrágica, colitis microscópica

§ Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis bullosa, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa, erupción medicamentosa, eritema, eritema multiforme, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción prurítica, dermatitis seborréica

¶ Incluye tos, tos productiva

Incluye disnea, disnea de esfuerzo

P Incluye neumonía, neumonía atípica, neumonía bacteriana, neumonía stafilocócica, neumonía por aspiración, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, infección pulmonar pseudomonal

β Incluye neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica, hipoestesia, disestesia

à Incluye dolor de espaldas, Dolor en el pecho musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 43 de 134

Tabla 16: Anormalidades de laboratorio que empeoraron respecto al nivel basal en $\geq 20\%$ de los pacientes en KEYNOTE-048

Prueba de laboratorio *	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas		KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Platino FU		Cetuximab Platino FU	
	Todos los Grados † (%)	Grados 3- 4 (%)	Todos los Grados † (%)	Grados 3- 4 (%)	Todos los Grados † (%)	Grados 3- 4 (%)
Hematología						
Linfopenia	54	25	69	35	74	45
Anemia	52	7	89	28	78	19
Trombocitopenia	12	3,8	73	18	76	18
Neutropenia	7	1,4	67	35	71	42
Química						
Hiperglucemia	47	3,8	55	6	66	4,7
Hiponatremia	46	17	56	20	59	20
Hipoalbuminemia	44	3,2	47	4,0	49	1,1
Incremento de AST	28	3,1	24	2,0	37	3,6
Incremento de ALT	25	2,1	22	1,6	38	1,8
Incremento de fosfatasa alcalina	25	2,1	27	1,2	33	1,1
Hipercalcemia	22	4,6	16	4,3	13	2,6
Hipocalcemia	22	1,1	32	4	58	7
Hiperpotasemia	21	2,8	27	4,3	29	4,3
Hipofosfatemia	20	5	35	12	48	19
Hipopotasemia	19	5	34	12	47	15
Incremento de creatinina	18	1,1	36	2,3	27	2,2
Hipomagnesemia	16	0,4	42	1,7	76	6

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponibles mediciones basales y al menos una medición de laboratorio efectuada durante el estudio: KEYTRUDA/quimioterapia (rango: 235 a 266 pacientes), KEYTRUDA (rango: 241 a 288 pacientes), cetuximab/quimioterapia (rango: 249 a 282 pacientes).

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

HNSCC recurrente o metastásico previamente tratado

Entre los 192 pacientes con HNSCC enrolados en KEYNOTE-012 (ver Estudios Clínicos), la duración mediana de la exposición a KEYTRUDA fue de 3,3 meses (rango: 1 día a 27,9 meses).

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección que requiriera inmunosupresión no fueron admitidos para el KEYNOTE-012.

Las características de la población en estudio fueron: mediana de edad de 60 años (rango: 20 a 84); el 35% 65 o más; el 83% de sexo masculino; el 77% de raza blanca, el 15% de raza asiática y el 5% de raza negra. El 61% de pacientes tenía dos o más líneas de terapia previas, y el 95% había recibido una radioterapia previa. Los ECOG PS basales fueron 0 (30%) o 1 (70%) y el 86% tenía enfermedad M1.

KEYTRUDA se discontinuó debido a reacciones adversas en el 17% de los pacientes. Las reacciones adversas serias ocurrieron en el 45% de pacientes que recibieron KEYTRUDA. Las reacciones adversas serias más frecuentes que se reportaron al menos en el 2% de pacientes fueron neumonía, disnea, estado de confusión, vómitos, derrame pleural e insuficiencia respiratoria. La incidencia de reacciones adversas, especialmente las reacciones adversas serias, fue similar entre los regímenes de dosificación (10 mg/kg cada 2 semanas o 200 mg cada 3 semanas); por lo tanto, los resultados de seguridad resumidos se proporcionan en un análisis combinado. Las reacciones adversas más comunes (que se presentaron en \geq 20% de pacientes) fueron fatiga, disminución del apetito y disnea. Las reacciones adversas que se presentaron en pacientes con HNSCC, por lo general, fueron similares a las que se observaron en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único, con excepción del incremento en la incidencia de edema facial (10% todos los grados; 2,1% Grados 3-4) e hipotiroidismo de nueva aparición o empeorado (Ver Advertencias y Precauciones).

cHL

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

Dos pacientes fallecieron por causas distintas a la progresión de la enfermedad; uno por GVHD luego del HSCT alogénico subsecuente; otro por shock séptico. Las Tablas 17 y 18 resumen las

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 45 de 134

reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-087.

Tabla 17: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con cHL en KEYNOTE-087

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=210	
	Todos los grados * (%)	Grado 3 (%)
Generales		
Fatiga †	26	1,0
Pirexia	24	1,0
Respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos ‡	24	0,5
Disnea §	11	1,0
Musculoesquelético y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético ¶	21	1,0
Artralgia	10	0,5
Gastrointestinales		
Diarrea #	20	1,4
Vómitos	15	0
Náuseas	13	0
Piel y el tejido subcutáneo		
Erupción cutánea p	20	0,5
Prurito	11	0
Endócrinos		
Hipotiroidismo	14	0,5
Infecciones		

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Infección del tracto urinario superior	13	0
Sistema nervioso		
Cefalea	11	0,5
Neuropatía periférica β	10	0

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

† Incluye fatiga, astenia

‡ Incluye tos, tos productiva

§ Incluye disnea, de esfuerzo, sibilancias

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

Incluye diarrea, gastroenteritis, colitis, enterocolitis

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

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

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

Tabla 18: Anormalidades de laboratorio seleccionadas que empeoraron desde la línea basal ocurridas en ≥ 15% de los pacientes con cHL que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-087

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	
	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)
Química		
Hipertransaminasemia ‡	34	2
Incremento de fosfatasa alcalina	17	0
Incremento de creatinina	15	0,5

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 47 de 134

Hematología		
Anemia	30	6
Trombocitopenia	27	4
Neutropenia	24	7

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

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

‡ Incluye elevación de ASAT o ALAT

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

PMBCL

Entre los 53 pacientes con PMBCL tratados en KEYNOTE-170 (ver Estudios Clínicos), la mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,8 meses). KEYTRUDA se discontinuó debido a reacciones adversas en el 8% de los pacientes, y el tratamiento se interrumpió debido a reacciones adversas en el 15%. El veinticinco por ciento de los pacientes tuvo una reacción adversa que requirió terapia sistémica con corticosteroides. Se produjeron reacciones adversas graves en el 26% de los pacientes, que incluyeron arritmia (4%), taponamiento cardíaco (2%), infarto de miocardio (2%), derrame pericárdico (2%) y pericarditis (2%). Seis (11%) pacientes murieron dentro de los 30 días del inicio del tratamiento. Las Tablas 19 y 20 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-170.

Tabla 19: Reacciones adversas en \geq 10% de los pacientes con PMBCL en KEYNOTE-170

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=53	
	Todos los grados * (%)	Grado 3 (%)
Musculoesquelético y del tejido conectivo		
Dolor Musculoesquelético [†]	30	0
Infecciones		

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Infección del tracto urinario superior ‡	28	0
Generales		
Pirexia	28	0
Fatiga §	23	2
Respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos ¶	26	2
Disnea	21	11
Gastrointestinales		
Diarrea #	13	2
Dolor abdominal [Ⓟ]	13	0
Náuseas	11	0
Cardíacos		
Arritmia [Ⓡ]	11	4
Sistema nervioso		
Cefalea	11	0

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

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

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

§ Incluye fatiga, astenia

¶ Incluye tos alérgica, tos, tos productiva

Incluye diarrea, gastroenteritis

Ⓟ Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior

Ⓡ Incluye fibrilación auricular, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 49 de 134

Tabla 20: Anormalidades de laboratorio seleccionadas que empeoraron desde la línea basal ocurridas en ≥ 15% de los pacientes con PMBCL que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-170

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	
	Todos los Grados† (%)	Grados 3- 4 (%)
Hematología		
Anemia	47	0
Leucopenia	35	9
Linfopenia	32	18
Neutropenia	30	11
Química		
Hiperglucemia	38	4
Hipofosfatemia	29	10
Hipertransaminasemia‡	27	4
Hipoglucemia	19	0
Incremento de fosfatasa alcalina	17	0
Incremento de creatinina	17	0
Hipocalcemia	15	4
Hipopotasemia	15	4

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

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

‡ Incluye aumento de ASAT o ALAT

Carcinoma urotelial

Pacientes con carcinoma urotelial no aptos para recibir cisplatino

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

Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección que requiriera corticosteroides sistémicos u alguna otra medicación inmunosupresora no fueron admitidos (ver Estudios Clínicos). Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o hasta progresión clínica o radiográfica de la enfermedad.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

La mediana de duración a la exposición a KEYTRUDA fue 2,8 meses (rango: 1 día a 15,8 meses).

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

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

La Tabla 21 resume las reacciones adversas en pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-052.

Tabla 21: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-052

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=370	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3 – 4 (%)
Generales		
Fatiga¶	38	6
Pirexia	11	0,5
Pérdida de peso	10	0
Musculoesquelético y del tejido conectivo		
Dolor Musculoesquelético #	24	4.9

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Artralgia	10	1,1
Metabólicos y nutricionales		
Disminución del apetito	22	1,6
Hiponatremia	10	4,1
Trastornos gastrointestinales		
Constipación	21	1,1
Diarrea†	20	2,4
Náuseas	18	1,1
Dolor abdominal ‡	18	2,7
Aumento de las LFTs §	13	3,5
Vómitos	12	0
Piel y tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ¶	21	0,5
Prurito	19	0,3
Edema periférico ^β	14	1,1
Infecciones		
Infección del tracto urinario	19	9
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	17	7
Respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	14	0
Disnea	11	0,5
Trastornos renales y urinarios		
Aumento de creatinemia	11	1,1
Hematuria	13	3,0

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

† Incluye: fatiga, astenia

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

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

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

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

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

Ⓛ Incluye dermatitis, bullosa, eczema, eritema, erupción cutánea, erupción macular, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción pustular, reacción cutánea, dermatitis acneiforme, dermatitis seborreica, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción generalizada

Ⓜ Incluye edema periférico, hinchazón periférica

Carcinoma urotelial previamente tratado

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

En el 8% de los pacientes KEYTRUDA fue discontinuado debido a reacciones adversas. La reacción adversa más común que condujo a la discontinuación permanente de KEYTRUDA fue neumonitis (1,9%). En el 20% de los pacientes ocurrieron reacciones adversas que condujeron a la interrupción de KEYTRUDA; las más comunes ($\geq 1\%$) fueron: infección del tracto urinario (1,1%), diarrea (1,5%) y colitis (1,1%). En el 39% de los pacientes tratados con KEYTRUDA ocurrieron reacciones adversas serias. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) en pacientes tratados con KEYTRUDA fueron: infección del tracto urinario, neumonía, anemia y neumonitis. Las Tablas 22 y 23 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-045.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 53 de 134

Tabla 22: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes que recibieron
KEYTRUDA en KEYNOTE-045

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas (n=266)		Quimioterapia* (n=255)	
	Todos los Grados† (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados † (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga‡	38	4,5	56	11
Pirexia	14	0,8	13	1,2
Musculoesquelético y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético¶	32	3,0	27	2,0
Piel y del tejido subcutáneo				
Prurito	23	0	6	0,4
Erupción cutáneaà	20	0,4	13	0,4
Gastrointestinales				
Náuseas	21	1,1	29	1,6
Constipación	19	1,1	32	3,1
Diarrea#	18	2,3	19	1,6
Vómitos	15	0,4	13	0,4
Dolor abdominal	13	1,1	13	2,7
Metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	21	3,8	21	1,2
Infecciones				
Infección del tracto urinario	15	4,9	14	4,3
Respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos ^b	15	0,4	9	0
Disnea ^β	14	1,9	12	1,2
Trastornos renales y urinarios				
Hematuria [#]	12	2,3	8	1,6

* Quimioterapia: paclitaxel, docetaxel, o vinflunina

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

‡ Incluye: astenia, fatiga, malestar, letargo

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

Incluye: presencia de sangre en orina, hematuria, cromaturia

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

- ↳ Incluye: tos, tos productiva
- ↳ Incluye: disnea, disnea de ejercicio, sibilancias
- ↳ Incluye: erupción maculo-papular, erupción genital, erupción eritematosa, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular, eritema, erupción medicamentosa, eczema, eczema asteatótico, dermatitis de contacto, dermatitis acneiforme, dermatitis, queratosis seborreica, queratosis liquenoide
- # Incluye: diarrea, gastroenteritis, colitis, enterocolitis

Tabla 23: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal ocurriendo en \geq 20% de los pacientes con carcinoma urotelial que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-045

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas		Quimioterapia	
	Todos los grados †	Grados 3-4 %	Todos los grados †	Grados 3-4 %
Química				
Hiperglucemia	52	8	60	7
Anemia	52	13	68	18
Linfopenia	45	15	53	25
Hipoalbuminemia	43	1,7	50	3,8
Hiponatremia	37	9	47	13
Aumento de fosfatasa alcalina	37	7	33	4,9
Aumento de creatinina	35	4,4	28	2,9
Hipofosfatemia	29	8	34	14
Aumento de ASAT	28	4,1	20	2,5
Hiperpotasemia	28	0,8	27	6
Hipocalcemia	26	1,6	34	2,1

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

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

NMIBC de alto riesgo que no responde a BCG

Se investigó la seguridad de KEYTRUDA en KEYNOTE-057, un ensayo multicéntrico, abierto y de un solo brazo que enroló a 148 pacientes con cáncer de vejiga no músculo-invasivo de alto riesgo (NMIBC), 96 de los cuales tenían carcinoma in situ (CIS) sin respuesta a BCG, con o sin tumores papilares. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas hasta una toxicidad inaceptable, NMIBC de alto riesgo persistente o recurrente o enfermedad progresiva, o hasta 24 meses de terapia sin progresión de la enfermedad.

La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 4,3 meses (rango: 1 día a 25,6 meses).

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 55 de 134

KEYTRUDA se discontinuó debido a reacciones adversas en el 11% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente (>1%) que provocó la discontinuación permanente de KEYTRUDA fue la neumonitis (1,4%). Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción de KEYTRUDA en el 22% de los pacientes; los más comunes ($\geq 2\%$) fueron diarrea (4%) e infección del tracto urinario (2%). Se produjeron reacciones adversas graves en el 28% de los pacientes tratados con KEYTRUDA. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) en pacientes tratados con KEYTRUDA fueron neumonía (3%), isquemia cardíaca (2%), colitis (2%), embolia pulmonar (2%), sepsis (2%) e infección del tracto urinario (2%). Las tablas 24 y 25 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en pacientes con KEYTRUDA en KEYNOTE-057.

Tabla 24: Reacciones adversas que ocurren en $\geq 10\%$ de los pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-057

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=148	
	Todos los Grados * (%)	Grados 3– 4 (%)
General		
Fatiga [†]	29	0,7
Edema periférico [‡]	11	0
Gastrointestinal		
Diarrea [§]	24	2,0
Náuseas	13	0
Constipación	12	0
Piel y Tejido subcutáneo		
Erupción [¶]	24	0,7
Prurito	19	0,7
Musculoesquelético y Tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético [#]	19	0
Artralgia	14	1,4
Renal y Urinario		
Hematuria	19	1,4
Respiratorio, Torácico, y del Mediastino		
Tos ^p	19	0
Infecciones		
Infección del tracto urinario	12	2,0
Nasofaringitis	10	0
Endócrino		
Hipotiroidismo	11	0

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.3

[†] Incluye: astenia, fatiga, malestar

[‡] Incluye edema periférico, hinchazón periférica

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

§ Incluye diarrea, gastroenteritis, colitis

¶ Incluye erupción maculo-papular, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción pustular, eritema, eczema, eczema asteatotico, queratosis liquenoide, urticaria, dermatitis

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

ᵀ Incluye tos, tos productiva

Tabla 25: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal ocurriendo en \geq 20% de los pacientes con NMIBC que no responden a BCG que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-057

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	
	Todos los Grados † (%)	Grados 3-4 (%)
Química		
Hiperglucemia	59	8
Aumento de ALAT	25	3,4
Hiponatremia	24	7
Hipofosfatemia	24	6
Hipoalbuminemia	24	2,1
Hiperpotasemia	23	1,4
Hipocalcemia	22	0,7
Aumento de ASAT	20	3,4
Aumento de creatinina	20	0,7
Hematología		
Anemia	35	1,4
Linfopenia	29	1,6

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que disponían el nivel basal y al menos una medición de laboratorio disponible durante el estudio: KEYTRUDA (rango: 124 a 147 pacientes).

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.3

Cáncer gástrico

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

Las reacciones adversas que ocurrieron en 2799 pacientes con cáncer gástrico fueron similares a las que sucedieron en pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 57 de 134

Cáncer esofágico

Entre los 314 pacientes con cáncer de esófago enrolados en KEYNOTE-181 (ver Estudios Clínicos) tratados con KEYTRUDA, la mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 24,4 meses). Los pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requiriera inmunosupresión no fueron elegibles.

Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con cáncer de esófago fueron similares a las que sucedieron en los 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único.

Cáncer Cervical

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

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

Las Tablas 26 y 27 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-158.

Tabla 26: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de las pacientes con cáncer cervical que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-158

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas N=98	
	Todos los grados* %	Grados 3-4 %
Generales		
Fatiga [†]	43	5

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Dolor [‡]	22	2,0
Pirexia	19	1,0
Edema periférico [§]	15	2,0
Musculoesquelético y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético [¶]	27	5
Gastrointestinales		
Diarrea [#]	23	2,0
Dolor abdominal ^ᵇ	22	3,1
Náuseas	19	0
Vómitos	19	1,0
Constipación	14	0
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	21	0
Vasculares		
Hemorragia ^ᶠ	19	5
Infecciones		
UTI ^à	18	6
Infección (excepto UTI) ^è	16	4,1
Piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ^ò	17	2,0
Endócrinos		
Hipotiroidismo	11	0
Sistema nervioso		
Cefalea	11	2,0
Respiratorios, torácicos y del mediastino		
Disnea	10	1,0

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

† Incluye: astenia, fatiga, letargo, malestar general

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

§ Incluye: edema periférico, hinchazón periférica

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

Incluye: colitis, diarrea, gastroenteritis

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

Ⓑ Incluye epistaxis, hematuria, hemóptisis, metrorragia, hemorragia rectal, hemorragia uterina, hemorragia vaginal

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

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

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

Tabla 27: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal ocurriendo en $\geq 20\%$ de las pacientes con cáncer cervical que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-158

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas	
	Todos los grados † %	Grados 3-4 %
Hematología		
Anemia	54	24
Disminución de linfocitos	47	9
Química		

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Hipoalbuminemia	44	5
Aumento de fosfatasa alcalina	42	2,6
Hiponatremia	38	13
Hiper glucemia	38	1,3
Aumento de ASAT	34	3,9
Aumento de creatinina	32	5
Hipocalcemia	27	0
Aumento de ALAT	21	3,9
Hipopotasemia	20	6

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

† Grados asignados según NCI CTCAE v4.0

Otras anomalías de laboratorio que ocurrieron en $\geq 10\%$ de las pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron hipofosfatemia (19% todos los grados, 6% grados 3-4), aumento de INR (19% todos los grados, 0% grados 3-4), hipercalcemia (14% todos los grados; 2,6% Grados 3-4), disminución del recuento de plaquetas (14% todos los grados, 1,3% grados 3-4), tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado (14% todos los grados, 0% grados 3-4), hipoglucemia (13% todos Grados: 1,3% Grados 3-4), disminución de glóbulos blancos (13% todos los grados, 2,6% grados 3-4) e hiperkalemia (13% todos los grados, 1,3% grados 3-4).

HCC

Entre los 104 pacientes con HCC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-224 (ver Estudios Clínicos), la mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 4,2 meses (rango: 1 día a 1,5 años). Las reacciones adversas que se produjeron en pacientes con HCC fueron generalmente similares a las de los 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único, con la excepción del aumento de la incidencia de ascitis (8%, grados 3-4) y hepatitis de mecanismo inmunológico (2,9%). Las anomalías de laboratorio (grados 3-4) que se produjeron con una mayor incidencia fueron incremento de ASAT (20%), ALAT (9%) e hiperbilirrubinemia (10%).

MCC

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Entre los 50 pacientes con MCC enrolados en KEYNOTE-017 (ver Estudios Clínicos), la mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 6,6 meses (rango de 1 día a 23,6 meses). Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requirió inmunosupresión no fueron elegibles. Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con MCC fueron similares a las que ocurrieron en los 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único. Las anormalidades de laboratorio (grados 3-4) que se produjeron con una mayor incidencia fueron elevación de ASAT (11%) e hiperglucemia (19%).

RCC

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con axitinib se investigó en KEYNOTE-426 (ver Estudios Clínicos). Los pacientes con afecciones médicas que requerían corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores o que tenían antecedentes de enfermedad autoinmune severa distinta de la diabetes tipo 1, el vitíligo, el síndrome de Sjogren y el hipotiroidismo estable en el reemplazo hormonal no fueron elegibles. Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas y axitinib 5 mg por vía oral dos veces al día, o sunitinib 50 mg una vez al día durante 4 semanas y luego sin tratamiento durante 2 semanas. La mediana de duración de la exposición a la terapia de combinación de KEYTRUDA y axitinib fue de 10,4 meses (rango: 1 día a 21,2 meses).

Las características de la población en estudio fueron: mediana de edad de 62 años (rango: 30 a 89), 40% de los pacientes 65 o más, 71% hombres, 80% blancos y 80% estado de Karnofsky (KPS) de 90-100 y 20% KPS de 70-80.

Se produjeron reacciones adversas fatales en el 3,3% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. Estos incluyeron 3 casos de paro cardíaco, 2 casos de embolia pulmonar y 1 caso de insuficiencia cardíaca, muerte por causa desconocida, miastenia grave, miocarditis, gangrena de Fournier, mieloma de células plasmáticas, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 40% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. Las reacciones adversas serias en $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib incluyeron hepatotoxicidad (7%), diarrea (4.2%), lesión renal aguda (2.3%), deshidratación (1%) y neumonitis (1%). La interrupción permanente debida a una reacción adversa de KEYTRUDA o axitinib ocurrió en el 31% de los

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 62 de 134

pacientes; El 13% sólo con KEYTRUDA, el 13% sólo con axitinib y el 8% con ambos fármacos. La reacción adversa más común (> 1%) que resultó en la interrupción permanente de KEYTRUDA, axitinib o la combinación fue hepatotoxicidad (13%), diarrea/colitis (1.9%), lesión renal aguda (1.6%) y accidente cerebrovascular (1,2%).

Ocurrieron interrupciones o reducciones de la dosis debido a una reacción adversa, excluyendo interrupciones temporales de las infusiones de KEYTRUDA debidas a reacciones relacionadas con la perfusión, en el 76% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. Esto incluye la interrupción de KEYTRUDA en el 50% de los pacientes. Axitinib se interrumpió en el 64% de los pacientes y la dosis se redujo en el 22% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes (> 10%) que resultaron en la interrupción de KEYTRUDA fueron hepatotoxicidad (14%) y diarrea (11%), y las reacciones adversas más comunes (> 10%) que resultaron en interrupción o reducción de axitinib fueron hepatotoxicidad (21%), diarrea (19%) e hipertensión (18%).

Las reacciones adversas más comunes (> 20%) en pacientes que recibieron KEYTRUDA y axitinib fueron diarrea, fatiga/astenia, hipertensión, hipotiroidismo, disminución del apetito, hepatotoxicidad, eritrodistesia palmo-plantar, náuseas, estomatitis/ inflamación mucosal, disfonía, erupción, tos y constipación.

Veintisiete por ciento (27%) de los pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib recibieron una dosis oral de prednisona equivalente a ≥ 40 mg diarios por una reacción adversa inmunitaria. Las tablas 28 y 29 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426.

Tabla 28: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 20\%$ de las pacientes que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426

Reacción adversa	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y Axitinib n=429		Sunitinib n=425	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinal				

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Diarrea [†]	56	11	45	5
Náuseas	28	0,9	32	0,9
Constipación	21	0	15	0,2
General				
Fatiga/Astenia	52	5	51	10
Vascular				
Hipertensión [‡]	48	24	48	20
Hepatobiliar				
Hepatotoxicidad [§]	39	20	25	4,9
Endócrino				
Hipotiroidismo	35	0,2	32	0,2
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	30	2,8	29	0,7
Piel y Tejido Subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	28	5	40	3,8
Estomatitis/ Inflamación mucosal	27	1,6	41	4
Erupción [¶]	25	1,4	21	0,7
Respiratorio, Torácico y del Mediastino				
Disfonia	25	0,2	3,3	0
Tos	21	0,2	14	0,5

* Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

[†] Incluye diarrea, colitis, enterocolitis, gastroenteritis, enteritis, enterocolitis hemorrágica

[‡] Incluye hipertensión, aumento de presión sanguínea, crisis hipertensiva, hipertensión lábil

[§] Incluye aumento de ALAT, aumento de ASAT, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, daño hepático inducido por droga, aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis fulminante, daño hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis de mecanismo inmunológico, aumento de la prueba de función hepática, daño hepático, aumento de transaminasas

[¶] Incluye erupción, erupción de la mariposa, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis atópica, dermatitis ampollar, dermatitis de contacto, erupción exfoliativa, erupción genital, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, dermatitis seborreica, decoloración cutánea, exfoliación cutánea, erupción perineal.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Tabla 29: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal ocurriendo en $\geq 20\%$ de las pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-426

Prueba de laboratorio*	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas y Axitinib		Sunitinib	
	Todos los grados [†] %	Grados 3-4 %	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Química				
Hiperglucemia	62	9	54	3,2
Aumento de ALAT	60	20	44	5
Aumento de ASAT	57	13	56	5
Aumento de creatinina	43	4,3	40	2,4
Hiponatremia	35	8	29	8
Hiperpotasemia	34	6	22	1,7
Hipoalbuminemia	32	0,5	34	1,7
Hipercalcemia	27	0,7	15	1,9
Hipofosfatemia	26	6	49	17
Aumento de fosfatasa alcalina	26	1,7	30	2,7
Hipocalcemia [‡]	22	0,2	29	0,7
Aumento de bilirrubina en sangre	22	2,1	21	1,9
Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada [§]	22	1,2	14	0
Hematología				
Linfopenia	33	11	46	8
Anemia	29	2,1	65	8
Trombocitopenia	27	1,4	78	14

* La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que disponían el nivel basal y al menos una medición de laboratorio disponible durante el estudio: KEYTRUDA /axitinib (rango: 342 a 425 pacientes)

y sunitinib (rango: 345 a 422 pacientes).

[†] Grados asignados según NCI CTCAE v4.03

[‡] Corregido para albúmina

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

§ Dos pacientes con prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) grado 3, fueron también reportados con una reacción adversa de hepatotoxicidad.

Inmunogenicidad

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

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

SOBREDOSIS:

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

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

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 66 de 134

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

PRESENTACIONES:

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

INFORMACIÓN CLÍNICA COMPLETA

Eficacia y seguridad clínica

Melanoma

Melanoma sin tratamiento previo con Ipilimumab

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-006, un ensayo aleatorizado (1:1:1), abierto, multicéntrico, controlado de manera activa en 834 pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA en una dosis de 10 mg/kg intravenosa cada 2 semanas ó 10 mg/kg intravenosa cada 3 semanas en infusión intravenosa hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable ó 3 mg/kg de ipilimumab intravenoso cada 3 semanas por 4 dosis a menos que se discontinuara en forma anticipada debido a progresión de la enfermedad o a toxicidad inaceptable. Los pacientes con progresión de la enfermedad podrían recibir dosis adicionales del tratamiento, a menos que la progresión de la enfermedad fuera sintomática o rápida o requiriera intervención urgente o se produjera con un empeoramiento en el estado general o se confirmara a las 4 a 6 semanas con imágenes repetidas. La aleatorización fue estratificada por línea de terapia (ninguna frente a una), ECOG PS (0 frente a 1) y expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$ de células tumorales [positivo], frente a $<1\%$ de células tumorales [negativo]) de acuerdo con una prueba de uso solo en investigación. Los criterios clave de elegibilidad fueron melanoma irresecable o metastásico; sin tratamiento previo con ipilimumab; y no más de un tratamiento sistémico previo para melanoma metastásico. No se requirió que los pacientes con melanoma positivo a la mutación BRAF V600E hubieran recibido una terapia previa con un inhibidor de BRAF. Los pacientes con enfermedad autoinmune; una afección que requiriese inmunosupresión; hipersensibilidad grave previa a otros anticuerpos monoclonales; e infección con VIH, hepatitis B o hepatitis C, no fueron admitidos. La evaluación del estado del tumor se efectuó a las 12 semanas, luego cada 6 semanas hasta la semana 48, seguida de cada 12 semanas en lo sucesivo. Los principales criterios de eficacia fueron la sobrevida global (OS) y la sobrevida libre de progresión (PFS); evaluada mediante una revisión cegada central independiente (BICR) utilizando los Criterios de Evaluación de Respuesta

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 67 de 134

en Tumores Sólidos (RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano). Los criterios de eficacia adicionales fueron: la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta (DoR).

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad mediana 62 años (rango: 18 a 89), 60% de sexo masculino, 98% de raza blanca, 66% sin terapia sistémica previa para enfermedad metastásica, 69% con ECOG PS de 0, 80% con PD-L1 positivo, 18% con melanoma negativo a PD-L1 y 2% con estado de PD-L1 desconocido utilizando el ensayo IUO, 65% con enfermedad en estadio M1c, 68% con LDH normal, 36% con melanoma positivo para la mutación BRAF reportada y 9% con antecedentes de metástasis cerebral. Entre los pacientes con melanoma positivo a la mutación BRAF, 139 (46%) fueron tratados previamente con un inhibidor de BRAF.

El estudio demostró mejoras estadísticamente significativas en OS y PFS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA, en comparación con ipilimumab. Entre los 91 pacientes aleatorizados a 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas con una respuesta objetiva, la duración de la respuesta fluctuó entre 1,4+ y 8,1+ meses. Entre los 94 pacientes aleatorizados a 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas con una respuesta objetiva, la duración de la respuesta fluctuó entre 1,4+ y 8,2 meses. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 30 y la Figura 1.

Tabla 30: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-006

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

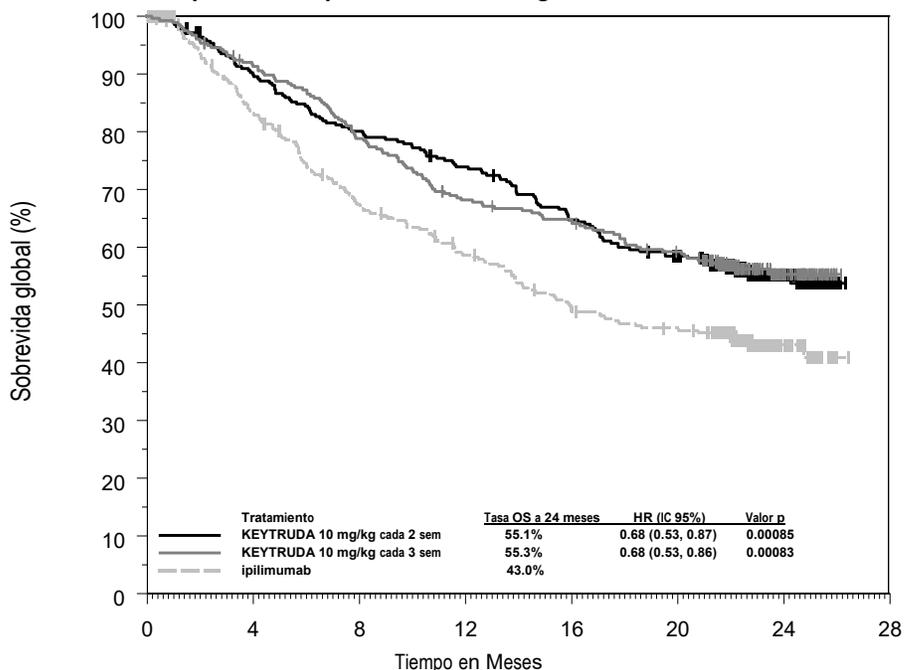
* Índice de riesgo (KEYTRUDA en comparación con ipilimumab) en función del modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

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



Número a Riesgo	0	4	8	12	16	20	24	28
KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 sem:	279	249	221	202	176	156	44	0
KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 sem:	277	251	215	184	174	156	43	0
ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

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

Melanoma refractario a Ipilimumab

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-002, un ensayo comparativo multicéntrico, aleatorizado (1:1:1) en 540 pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una de 2 dosis de KEYTRUDA de manera cegada o una quimioterapia a elección del investigador. Los grupos de tratamiento consistieron en 2 mg/kg de KEYTRUDA o 10 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas o cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia, a elección del investigador: 1000 mg/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 mg/ml/min más 225 mg/m² de paclitaxel por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 ciclos y luego carboplatino AUC 5 mg/ml/min más 175 mg/m² de paclitaxel cada 3 semanas (25%), 175 mg/m² de paclitaxel por vía intravenosa cada 3 semanas (16%) o carboplatino AUC 5 ó 6 mg/ml/min por vía intravenosa cada 3 semanas (8%). La aleatorización fue estratificada por ECOG PS (0 vs. a 1), los niveles de LDH (normales vs. elevados [\geq 110% LSN]) y el estado de la

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

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 excluyeron del estudio a los pacientes con melanoma uveal y metástasis cerebral activa. Los pacientes recibieron KEYTRUDA hasta tener una toxicidad inaceptable; progresión de la enfermedad que fuera sintomática o rápida o requiriera intervención urgente, se produjera con una disminución en el estado general o se confirmara al cabo de 4 a 6 semanas con la repetición de pruebas de diagnóstico por imágenes; retirase el consentimiento; o el médico decidiera interrumpir la terapia al paciente. La evaluación del estado del tumor se efectuó 12 semanas después de la aleatorización y, posteriormente, cada 6 semanas hasta la semana 48, seguida de cada 12 semanas en lo sucesivo. A los pacientes con quimioterapia que experimentaron una progresión de la enfermedad se les ofreció KEYTRUDA. Los criterios primarios de eficacia fueron PFS evaluada mediante BICR según RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano y OS. Los parámetros adicionales de eficacia fueron: ORR evaluada mediante BICR según RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, y DoR.

Las características de la población del estudio fueron: la edad mediana fue de 62 años (rango: 15 a 89), con 43% de 65 años o más; 61% de sexo masculino; 98% de raza blanca; y 55% con ECOG PS de 0 y 45% con ECPG PS de 1. El 23% de los pacientes fueron positivos a la mutación BRAF V600; el 40% tenían LDH basal elevada, el 82% tenía enfermedad estadio M1c y el 73% había recibido 2 o más terapias previas para la enfermedad avanzada o metastásica.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en PFS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en comparación con el grupo de control. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre 2 mg/kg de KEYTRUDA y la quimioterapia o entre 10 mg/kg de KEYTRUDA y la quimioterapia en el análisis de OS en el cual el 55% de los pacientes que fueron aleatorizados a recibir quimioterapia fueron cruzados para recibir KEYTRUDA. Entre los 38 pacientes aleatorizados a 2 mg/kg de KEYTRUDA con una respuesta objetiva, la duración de la respuesta fluctuó entre 1,3 y 11,5+ meses. Entre los 46 pacientes aleatorizados a 10 mg/kg de KEYTRUDA con una respuesta objetiva, la duración de la respuesta fluctuó entre 1,1+ y 11,1 meses. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 31.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 70 de 134

Tabla 31: Resultados de eficacia en KEYNOTE-002

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

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

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

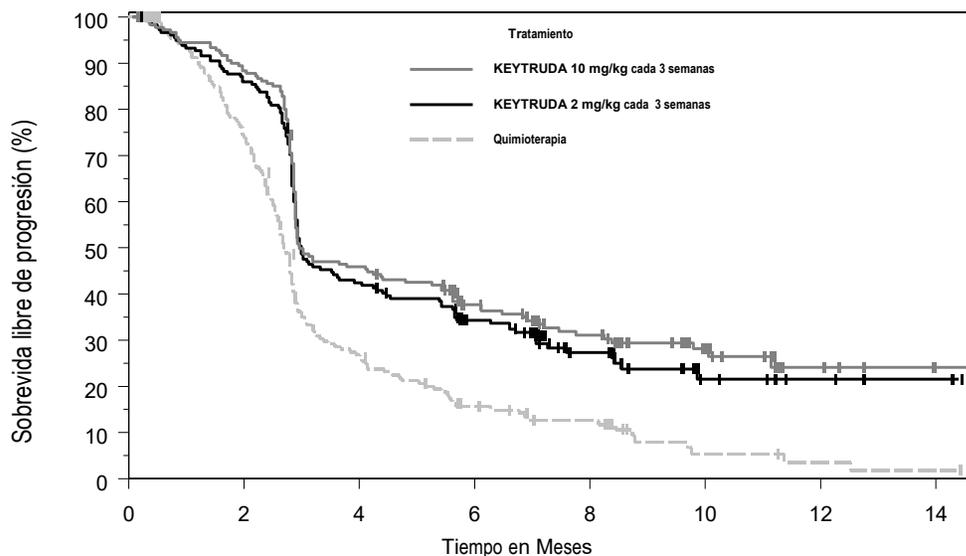
‡ No estadísticamente significativo en comparación con el nivel de significancia ajustado de multiplicidad de 0,01

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

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



Número a Riesgo	0	2	4	6	8	10	12	14
KEYTRUDA 10 mg/kg:	181	158	82	55	39	15	5	1
KEYTRUDA 2 mg/kg:	180	153	74	53	26	9	4	2
Quimioterapia:	179	128	43	22	15	4	2	1

Tratamiento adyuvante del melanoma reseado

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-054, un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo en pacientes con estadio IIIA reseado (metástasis de ganglio linfático > 1 mm), IIIB o melanoma IIIC. Los pacientes fueron aleatorizados a KEYTRUDA 200 mg intravenoso cada tres semanas o placebo hasta por un año, hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización fue estratificada por el American Joint Committee on Cancer 7th edition (AJCC) etapa (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 ganglios linfáticos positivos vs. IIIC ≥ 4 ganglios linfáticos positivos) y región geográfica (América del Norte, países europeos, Australia, y otros países según lo designado). Los pacientes deben someterse a una disección de ganglios linfáticos y, si está indicado, radioterapia dentro de las 13 semanas previas al inicio del tratamiento. El principal criterio de valoración de la eficacia fue la supervivencia sin recidiva (RFS) evaluada por el investigador en toda la población y en la población con tumores positivos para PD-L1 donde se definió la RFS como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (local, metástasis regional o distante) o muerte, lo que ocurra primero. Los pacientes se

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

sometieron a imágenes cada 12 semanas después de la primera dosis de KEYTRUDA durante los primeros dos años, luego cada 6 meses del año 3 al 5 y luego anualmente.

Las características de la población estudiada fueron: mediana de edad de 54 años (rango: 19 a 88); 25% de 65 años o más; 62% masculino y 94% ECOG PS de 0 y 6% ECOG PS de 1. El 16% tenía el estadio IIIA, el 46% tenía el estadio IIIB, el 18% tenía el estadio IIIC (1-3 ganglios linfáticos positivos) y el 20% tenía el estadio IIIC (≥ 4 positivo ganglios linfáticos); El 50% fue positivo para la mutación BRAF V600 y el 44% fue BRAF de tipo salvaje; y el 84% tenía melanoma positivo para PD-L1 con TPS $\geq 1\%$ según un ensayo de uso exclusivo en investigación (IUO).

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la RFS para los pacientes aleatorizados al grupo KEYTRUDA en comparación con el placebo. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 32 y la Figura 3.

Tabla 32: Resultados de eficacia en KEYNOTE-054

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=514	Placebo n=505
RFS		
Número (%) de pacientes con evento	135 (26%)	216 (43%)
Mediana en meses (IC 95%)	NR	20,4 (16,2; NR)
Índice de riesgo*† (IC 95%)	0,57 (0,46; 0,70)	
Valor p† (log-rank)	<0,001‡	

* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

† Estratificado por el Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer de la 7ª edición (AJCC) etapa

‡ El valor de p se compara con 0,008 del alfa asignado para este análisis intermedio.

NR = no alcanzado

Para los pacientes con tumores positivos para PD-L1, el Índice de Riesgo fue de 0,54 (IC del 95%: 0,42 a 0,69); $p < 0,001$. El beneficio de RFS para KEYTRUDA en comparación con el placebo se observó independientemente de la expresión de PD-L1 del tumor.

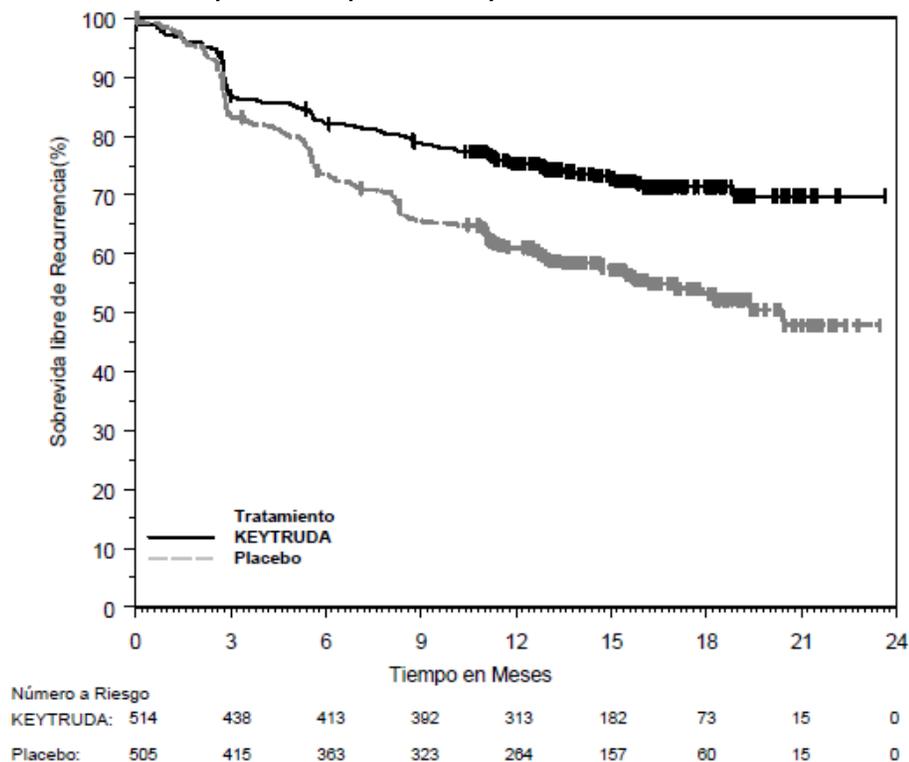
Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 73 de 134

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para una supervivencia sin recurrencia en KEYNOTE-054



Carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

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

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino se evaluó en KEYNOTE-189, un estudio aleatorizado, doble ciego, activo y controlado, realizado en 616 pacientes con NSCLC no escamoso metastásico, independientemente del estado de expresión de PD-L1, que no habían recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica y en la que no había anomalías tumorales genómicas en EGFR o ALK. Los pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requería inmunosupresión; o quienes hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas no fueron elegibles.

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

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

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

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

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

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

Las características de la población estudiada fueron: mediana de edad de 64 años (rango: 34 a 84); 49% de 65 años o más; 59% masculino; 94% blanco y 3% asiático; 56% con ECOG PS de 1; y el 18% con antecedentes de metástasis cerebrales. Treinta y uno por ciento tenía expresión PD-L1 con TPS <1% (negativo). El setenta y dos por ciento recibió carboplatino y el 12% nunca fue

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 75 de 134

fumador. Un total de 85 pacientes en la rama de placebo y quimioterapia recibieron un anticuerpo monoclonal anti-PD 1/PD-L1 en el momento de la progresión de la enfermedad.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS y la PFS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino en comparación con el placebo/pemetrexed y quimioterapia de platino. La Tabla 33 y la Figura 4 resumen los resultados de eficacia para KEYNOTE-189.

Tabla 33: Resultados de eficacia en KEYNOTE-189

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Pemetrexed quimioterapia basada en platino n=410	Placebo Pemetrexed quimioterapia basada en platino n=206
OS		
Número (%) de pacientes con evento	127 (31%)	108 (52%)
Mediana en meses (IC 95%)	NR (NR; NR)	11,3 (8,7; 15,1)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,49 (0,38; 0,64)	
Valor-p †	<0,0001	
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	244 (60%)	166 (81%)
Mediana en meses (IC 95%)	8,8 (7,6; 9,2)	4,9 (4,7; 5,5)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,52 (0,43; 0,64)	
Valor-p †	<0,0001	
Tasa de respuesta Objetiva		
ORR ‡ (IC 95%)	48% (43; 53)	19% (14; 25)
Respuesta completa	0.5%	0.5%
Respuesta parcial	47%	18%
Valor-p §	<0,0001	
Duración de la respuesta		

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Mediana en meses (rango)	11,2 (1,1+; 18,0+)	7,8 (2,1+; 16,4+)
--------------------------	--------------------	-------------------

* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

† Basado en estratificación por Logrank

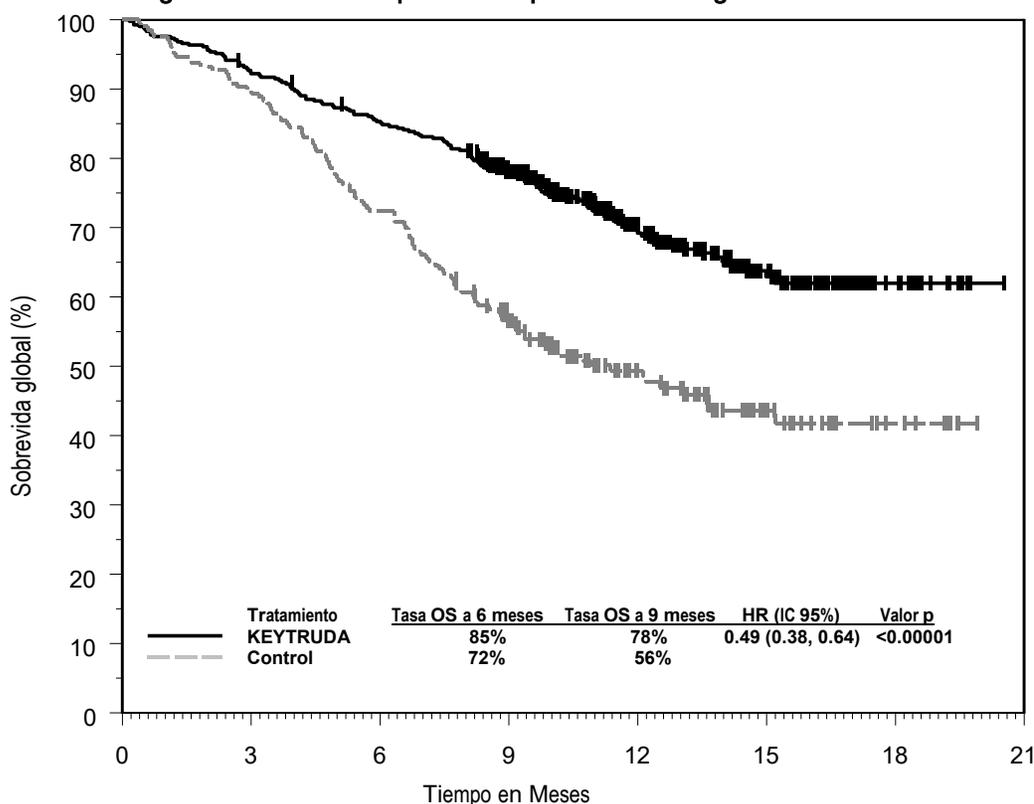
‡ Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa confirmada o respuesta parcial.

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

quimioterapia de platino y el estado de fumador

NR = no alcanzada

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global en KEYNOTE-189



Número a Riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21
KEYTRUDA:	410	377	347	278	163	71	18	0
Control:	206	183	149	104	59	25	8	0

Tratamiento de primera línea de NSCLC escamoso metastásico con carboplatino y quimioterapia con paclitaxel o paclitaxel unido a proteína

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con carboplatino y la elección del investigador de paclitaxel o paclitaxel unido a proteína se evaluó en KEYNOTE-407, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 559 pacientes con NSCLC

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

escamoso metastático, independientemente del estado de expresión PD-L1 del tumor, que no había recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica. Los pacientes con enfermedad autoinmune que requirieron terapia sistémica dentro de los 2 años de tratamiento; una condición médica que requería inmunosupresión; o quienes hayan recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó por el estado PD-L1 del tumor (TPS <1% [negativo] vs. TPS ≥ 1%), elección de paclitaxel o paclitaxel unido a proteína y región geográfica (Asia oriental vs Asia no oriental). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes tratamientos; todos los medicamentos del estudio se administraron mediante infusión intravenosa.

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

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

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

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 78 de 134

criterio de eficacia adicional fue la DoR evaluado por BICR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano.

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

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en OS, PFS y ORR en pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteína en comparación con pacientes aleatorizados con placebo con quimioterapia con carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteína. La Tabla 34 y la Figura 5 resumen los resultados de eficacia para KEYNOTE-407.

Tabla 34: Resultados de eficacia en KEYNOTE-407

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Carboplatino Paclitaxel/Paclitaxel unido a proteína N=278	Placebo Carboplatino Paclitaxel/Paclitaxel unido a proteína N=281
OS		
Número de eventos (%)	85 (31%)	120 (43%)
Mediana en meses (IC 95%)	15,9 (13,2; NE)	11,3 (9,5; 14,8)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,64 (0,49; 0,85)	
Valor p†	0,0017	
PFS		
Número de eventos (%)	152 (55%)	197 (70%)
Mediana en meses (IC 95%)	6,4 (6,2; 8,3)	4,8 (4,3; 5,7)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,56 (0,45; 0,70)	

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Valor p†	<0,0001	
	n=101	n=103
Tasa de respuesta global‡		
ORR (IC 95%)	58% (48, 68)	35% (26, 45)
Diferencia (IC 95%)	23,6% (9,9; 36,4)	
Valor p§	0,0008	
Duración de la respuesta‡		
Mediana de duración de respuesta en meses (rango)	7,2 (2,4, 12,4+)	4,9 (2,0, 12,4+)

* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

† Basado en estratificación por log-rank

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

§ Basado en el método de Miettinen y Nurminen

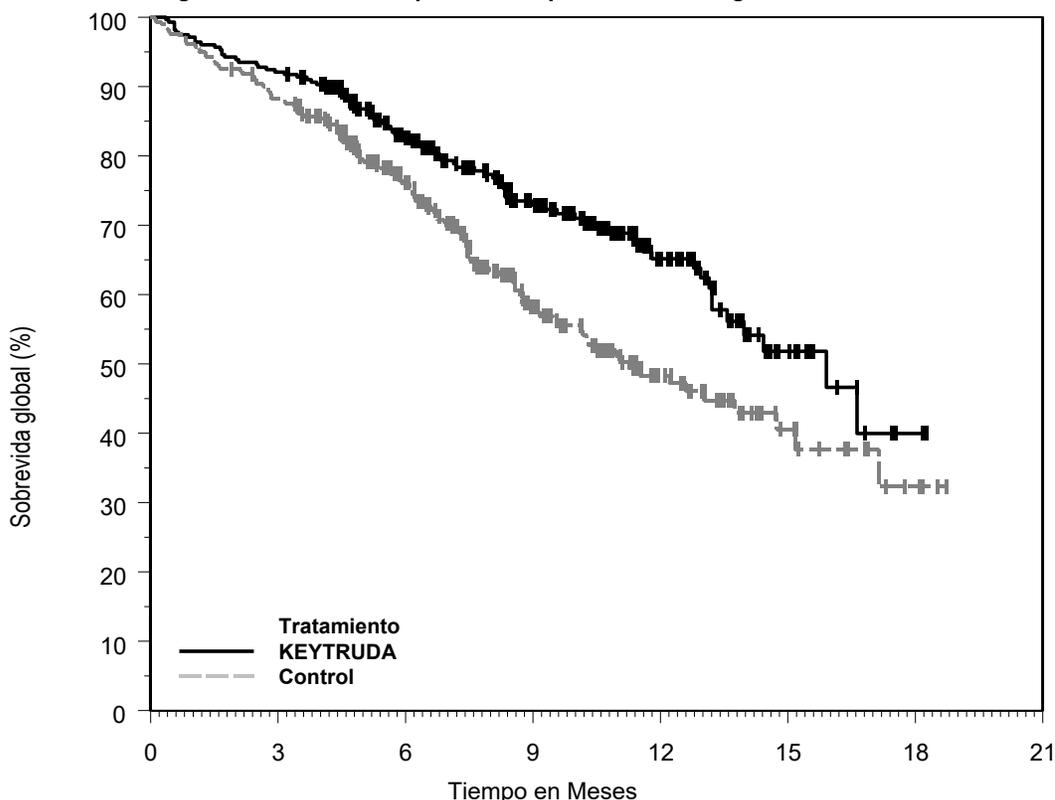
NE = no estimable

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global en KEYNOTE-407



Número a Riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21
KEYTRUDA:	278	256	188	124	62	17	2	0
Control:	281	246	175	93	45	16	4	0

Tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico como agente único
KEYNOTE-042

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-042, un ensayo comparativo aleatorizado, multicéntrico, abierto, conducido en 1274 pacientes con NSCLC estadio III, que no fueron candidatos para la resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva, o pacientes con NSCLC metastásico. Sólo fueron elegibles los pacientes cuyo tumor expresó PD-L1 TPS \geq 1% o mayor mediante una prueba inmunohistoquímica validada que utilizó el kit pharmDx de PD-L1 IHC 22C3 y quienes no hubieran recibido un tratamiento sistémico previo para el NSCLC metastásico. Los pacientes con anormalidades tumorales genómicas EGFR o ALK; enfermedad autoinmune que requiriera una terapia sistémica dentro de 2 años de tratamiento; una afección que requiriera inmunosupresión; o que hubieran recibido más de 30 Gy de irradiación torácica dentro de las 26 semanas previas a la iniciación del estudio no fueron admitidos. La aleatorización fue estratificada

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

por ECOG PS (0 frente a 1), histología (escamosa frente a no escamosa), región geográfica (Asia Oriental frente a no-Asia Oriental) y expresión de PD-L1 (TPS \geq 50% vs. TPS \geq 1 a 49%). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 200 mg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas o la elección del investigador de cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia que contuviera platino:

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

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1, (modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano), toxicidad inaceptable o por un máximo de 24 meses. Se permitió la administración de KEYTRUDA más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente se encontraba clínicamente estable y obtenía beneficios clínicos según lo determinado por el investigador. El tratamiento con KEYTRUDA podría reiniciarse en el momento de la progresión posterior de la enfermedad y administrarse hasta por 12 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. El principal criterio de valoración de la eficacia fue la OS en el subgrupo de pacientes con TPS \geq 50% de NSCLC, el subgrupo de pacientes con TPS \geq 20% de NSCLC y la población general con TPS \geq 1% de NSCLC. Los criterios de valoración de eficacia adicionales fueron PFS y ORR en el subgrupo de pacientes con TPS \geq 50% de NSCLC, el subgrupo de pacientes con TPS \geq 20% de NSCLC y la población general con TPS \geq 1% de NSCLC según lo evaluado por BICR según RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano.

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 25 a 90), 45% de 65 años o más; 71% masculino; y 64% blanco, 30% asiático y 2% negro. Diecinueve por ciento eran hispanos o latinos. El sesenta y nueve por ciento tenía ECOG PS de 1; 39% con histología escamosa y 61% con histología no escamosa; 87% tuvieron enfermedad M1 y 13% tuvieron estadio IIIA (2%) o estadio IIIB (11%) y que no fueron candidatos para resección quirúrgica

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 82 de 134

o quimiorradiación definitiva según la evaluación del investigador; y 5% con metástasis cerebrales tratadas al inicio del estudio. Cuarenta y siete por ciento de los pacientes tenían TPS \geq 50% NSCLC y 53% tenían TPS 1 a 49% NSCLC.

El ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS para los pacientes (PD-L1 TPS \geq 50%, TPS \geq 20%, TPS \geq 1%) aleatorizado a KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia. La Tabla 35 y la Figura 6 resumen los resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes con TPS \geq 50% y en todos los pacientes aleatorizados con TPS \geq 1%.

Tabla 35: Resultados de eficacia de todos los pacientes aleatorizados (TPS \geq 1% y TPS \geq 50%) en KEYNOTE-042.

Criterio de valoración	TPS \geq 1%		TPS \geq 50%	
	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=637	Quimioterapia n=637	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=299	Quimioterapia n=300
OS				
Número de eventos (%)	371 (58%)	438 (69%)	157 (53%)	199 (66%)
Mediana en meses (IC 95%)	16,7 (13,9; 19,7)	12,1 (11,3; 13,3)	20,0 (15,4; 24,9)	12,2 (10,4; 14,2)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,81 (0,71; 0,93)		0,69 (0,56; 0,85)	
Valor p †	0,0036		0,0006	
PFS				
Número de eventos (%)	507 (80%)	506 (79%)	221 (74%)	233 (78%)
Mediana en meses (IC 95%)	5,4 (4,3; 6,2)	6,5 (6,3; 7,0)	7,1 (5,9; 9,0)	6,4 (6,1; 6,9)
Índice de riesgo *, † (IC 95%)	1,07 (0,94; 1,21)		0,81 (0,67; 0,99)	
Valor p †	‡		NS§	
Tasa de Respuesta Objetiva				
ORR‡ (IC 95%)	27% (24; 31)	27% (23; 30)	39% (33,9; 45,3)	32% (26,8; 37,6)
Tasa de respuesta completa	0,5%	0,5%	0,7%	0,3%
Tasa de respuesta	27%	26%	39%	32%

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

parcial				
Duración de Respuesta				
% con duración ≥ 12 meses [¶]	47%	16%	42%	17%
% con duración ≥ 18 meses [¶]	26%	6%	25%	5%

* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

† Basado en estratificación por log-rank; comparado a un límite de valor p de 0.0291

‡ No se evaluó la significación estadística como resultado del procedimiento de prueba secuencial para los criterios de valoración secundarios

§ No significativo en comparación con un límite de valor p de 0.0291

¶ Basado en la duración de la respuesta observada

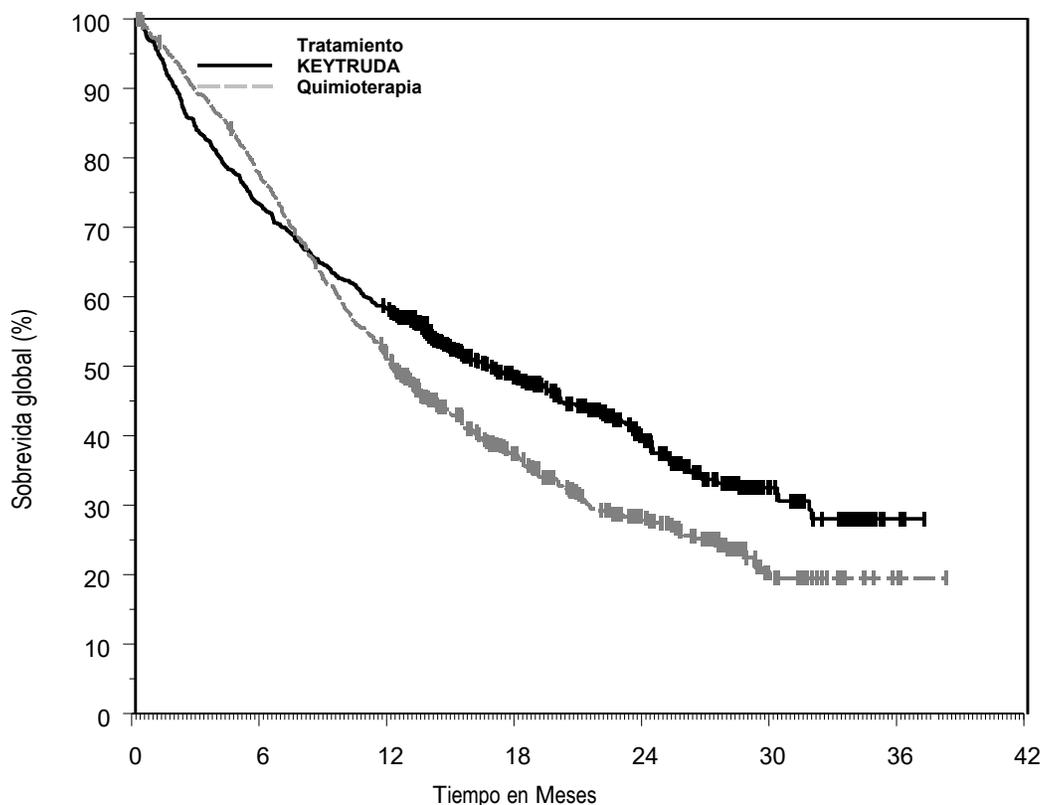
Los resultados de todas las medidas de resultado de eficacia en el subgrupo de pacientes con PD-L1 TPS ≥ 20% de NSCLC fueron intermedios entre los resultados de aquellos con PD-L1 TPS ≥ 1% y aquellos con PD-L1 TPS ≥ 50%. En un análisis de subgrupo exploratorio preespecificado para pacientes con NSCLC con TPS 1-49%, la mediana de OS fue de 13.4 meses (IC 95%: 10.7, 18.2) para el grupo de pembrolizumab y 12.1 meses (IC 95%: 11.0, 14.0) en el grupo de quimioterapia, con un índice de riesgo de 0,92 (IC del 95%: 0,77, 1,11).

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general en todos los pacientes aleatorizados en KEYNOTE-042 (TPS \geq 1%)



Número a Riesgo	Tiempo en Meses							
	0	6	12	18	24	30	36	42
KEYTRUDA:	637	463	365	214	112	35	2	0
Quimioterapia:	637	485	316	166	88	24	1	0

KEYNOTE-024

La eficacia de KEYTRUDA también se investigó en KEYNOTE-024, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, activo-controlado en 305 pacientes no tratados previamente con NSCLC metastásico. El diseño del estudio fue similar al de KEYNOTE-042, excepto que solo los pacientes cuyos tumores tenían una expresión alta de PD-L1 (TPS del 50% o más) mediante un ensayo inmunohistoquímico con el kit de farmacología PD-L1 IHC 22C3 fueron elegibles. Los pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir 200 mg de KEYTRUDA por vía intravenosa cada 3 semanas o la elección del investigador de cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia que contuviera platino:

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

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

A los pacientes aleatorizados a la quimioterapia se les ofreció KEYTRUDA al momento en que ocurrió la progresión de la enfermedad.

El principal criterio de eficacia fue la PFS, evaluada por BICR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano. Parámetros adicionales de eficacia fueron la OS y la ORR; evaluados por BICR, de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad mediana 65 años (rango: 33 a 90), 54% de 65 años o más; 61% de sexo masculino; 82% de raza blanca y 15% de raza asiática; 65% con ECOG PS 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 ambos, la PFS y OS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA, en comparación con la quimioterapia. La Tabla 36 y la Figura 7 resumen los resultados de eficacia para el KEYNOTE-024

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Tabla 36: Resultados de eficacia en el KEYNOTE-024

Criterios de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=154	Quimioterapia n=151
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	73 (47%)	116 (77%)
Mediana, en meses (IC 95%)	10,3 (6,7; NR)	6,0 (4,2; 6,2)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,50 (0,37; 0,68)	
Valor p (estratificado por logrank)	<0,001	
OS		
Número (%) de pacientes con evento	44 (29%)	64 (42%)
Mediana, en meses (IC 95%)†	30,0 (18,3; NR)	14,2 (9,8; 19,0)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,60 (0,41; 0,89)	
Valor p (estratificado por logrank)	0,005 †	
Tasa de respuesta objetiva		
ORR % (IC 95%)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
Tasa de Respuesta completa	4%	1%
Tasa de Respuesta parcial	41%	27%
Valor p (Miettinen-Nurminen)	0,001	
Duración mediana de la respuesta en meses (rango)	NR (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)

* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado para el análisis interino

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

NR = No se alcanzó.

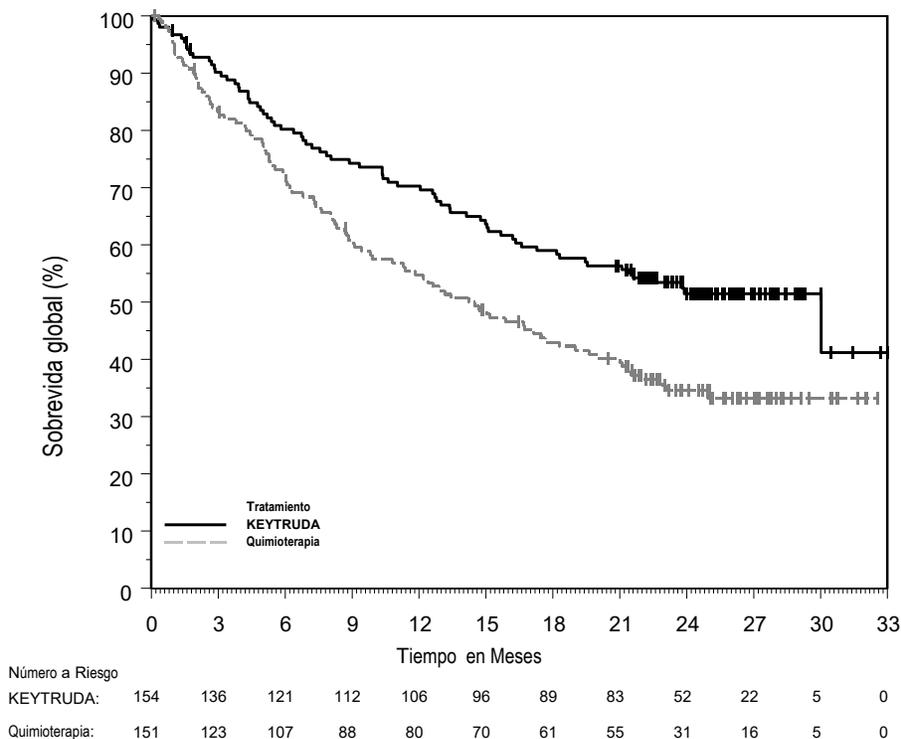
† Basado en el análisis del OS final especificado en el protocolo realizado en 169 eventos que ocurrieron 14 meses después del análisis interino

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida global en KEYNOTE-024*



* Basado en el protocolo especificado, el análisis final del sistema operativo realizado en 169 eventos, que se produjo 14 meses después del análisis provisional

NSCLC con tratamiento previo

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-010, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, comparativo en 1033 pacientes con NSCLC metastásico que tuvieron una progresión después de una quimioterapia que contuviera platino, y, si era adecuado, una terapia orientada para las anomalías tumorales genómicas EGFR y ALK. Los pacientes elegibles tuvieron un TPS de expresión de PD-L1 de 1% o mayor, mediante un ensayo inmunohistoquímico validado utilizando el kit de pharmDx PD-L1 IHC 22C3. Los pacientes con enfermedad autoinmune; una afección que requiriera inmunosupresión; o que hubieran recibido más de 30 Gy de irradiación torácica dentro de las 26 semanas previas no fueron admitidos. La aleatorización fue estratificada por la expresión PD-L1 del tumor (expresión de PD-L1 TPS \geq 50% frente a TPS = 1-49%), ECOG PS (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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

intravenosa hasta que se produjera una toxicidad inaceptable o una progresión de la enfermedad. A los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA se les permitió continuar hasta que se produjera una progresión de la enfermedad que fuera sintomática o rápida o que requiriera una intervención urgente o se produjera con una disminución en el estado general o una confirmación de la progresión a las 4 a 6 semanas con repetición de pruebas de diagnóstico por imágenes, o hasta por 24 meses sin progresión de la enfermedad.

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

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: edad mediana de 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 ECOG PS de 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 anormalidades genómicas EGFR y ALK, respectivamente. Todos los pacientes habían recibido una terapia previa con un régimen de terapia combinada con platino; el 29% recibió dos o más terapias previas para su enfermedad metastásica.

Las Tablas 37 y 38 y la Figura 8 resumen los resultados de eficacia en el subgrupo con la población que presentaba TPS \geq 50% y en todos los pacientes, respectivamente.

Tabla 37: Resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes con TPS \geq 50% en KEYNOTE-010

Criterios de Valoración	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=139	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 3 semanas n=151	DOCETAXEL 75 mg/m ² cada 3 semanas n=152
OS			
Muertes (%)	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Mediana, en meses (IC 95%)	14,9 (10,4; NR)	17,3 (11,8; NR)	8,2 (6,4; 10,7)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,54 (0,38; 0,77)	0,50 (0,36; 0,70)	---

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Valor p (estratificado por logrank)	<0,001	<0,001	---
PFS			
Eventos (%)	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Mediana, en meses (IC 95%)	5,2 (4,0; 6,5)	5,2 (4,1; 8,1)	4,1 (3,6; 4,3)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,58 (0,43; 0,77)	0,59 (0,45; 0,78)	---
Valor p (estratificado por logrank)	<0,001	<0,001	---
Tasa de respuesta objetiva			
ORR † (IC 95%)	30% (23; 39)	29% (22; 37)	8% (4; 13)
Valor p (Miettinen-Nurminen)	<0,001	<0,001	---
Duración mediana de la respuesta en meses (rango)	NR (0,7+; 16,8+)	NR (2,1+; 17,8+)	8,1 (2,1+; 8,8+)

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

† Todas las respuestas fueron respuestas parciales

NR = No se alcanzó.

Tabla 38: Resultados de eficacia de todos los pacientes aleatorizados (TPS ≥ 1%) en KEYNOTE-010

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

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

† Todas las respuestas fueron respuestas parciales

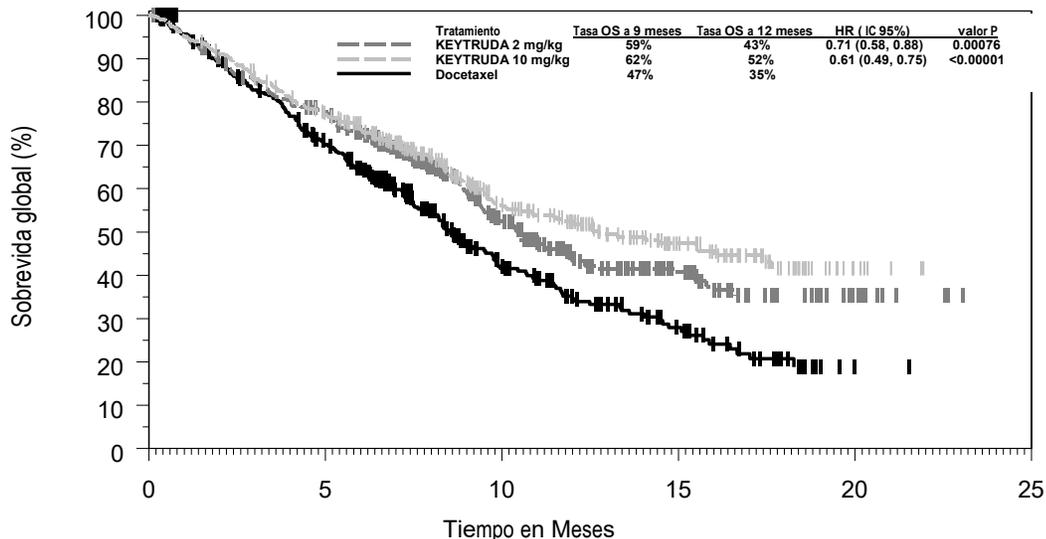
NR = No se alcanzó.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier para la Sobrevida global en todos los pacientes aleatorizados en KEYNOTE-010 (TPS ≥ 1%)



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

Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas (SCLC)

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en 83 pacientes con SCLC que tuvieron progresión de la enfermedad luego de quimioterapia con platino y al menos otra línea de terapia previa de tratamiento enrolados en uno de los dos estudios abiertos multicéntricos, de múltiples cohortes, no aleatorizados: KEYNOTE-028, Cohorte C1 o KEYNOTE-158, Cohorte G. Los estudios excluyeron a los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requirió inmunosupresión.

Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas (n=64) o 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas (n=19). El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta que se documentó la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Los pacientes con progresión radiológica inicial podrían recibir dosis adicionales de KEYTRUDA durante la confirmación de la progresión, a menos que la progresión de la enfermedad fuera sintomática, progresiva rápidamente, requiriera intervención urgente o se produjera con una disminución en el estado funcional.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

La evaluación del estado del tumor se realizó cada 8 semanas durante los primeros 6 meses en KEYNOTE-028, cada 9 semanas durante los primeros 12 meses en KEYNOTE-158, y cada 12 semanas a partir de entonces para ambos estudios. Los principales criterios de eficacia fueron ORR y DoR según lo evaluado por BICR según RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano.

Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 62 años (rango: 24 a 84); 40% de 65 o más; 64% masculino; 63% de blancos, 25% de asiáticos y 2% de negros; 30% de ECOG PS de 0 y 69% de ECOG PS de 1; El 7% tenía enfermedad M0 y el 93% tenía enfermedad M1; y el 16% tenía antecedentes de metástasis cerebrales. El sesenta y cuatro por ciento recibió dos líneas previas de terapia y el 36% recibió tres o más líneas previas de terapia; El 60% recibió radioterapia torácica previa; El 51% recibió radioterapia previa al cerebro.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 39.

Tabla 39: Resultados de eficacia en pacientes con SCLC

Criterio de valoración	KEYTRUDA n=83
Tasa de Respuesta Objetiva	
ORR (IC95%)	19% (11; 29)
Tasa de respuesta Completa	2%
Tasa de respuesta parcial	17%
Duración de la Respuesta	n=16
Rango (meses)	4.1; 35.8+
% con duración ≥ 6 meses	94%
% con duración ≥ 12 meses	63%
% con duración ≥ 18 meses	56%

+ Denota respuesta continua

Cáncer de Cabeza y Cuello escamoso

Tratamiento de primera línea de HNSCC recurrente metastásico o no resecable

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-048, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado por activos, realizado en 882 pacientes con HNSCC metastásico que no habían recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad metastásica o con enfermedad recurrente que era considerado incurable por las terapias locales. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa que requirieron terapia sistémica dentro de los dos años de tratamiento o una condición médica que requirió inmunosupresión no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó por la expresión del tumor PD-L1 (TPS \geq 50% o $<$ 50%) de acuerdo con el kit pharmDx IHC 22C3 PD-L1, estado del VPH según p16 IHC (positivo o negativo) y ECOG PS (0 vs. 1). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a uno de los siguientes brazos de tratamiento:

- KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas.
- KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas, carboplatino AUC 5 mg/ml/min por vía intravenosa cada 3 semanas o cisplatino 100 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas, y FU 1000 mg/m²/día como infusión intravenosa continua durante 96 horas cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platino y FU)
- Cetuximab 400 mg/m² por vía intravenosa como la dosis inicial, luego 250 mg/m² por vía intravenosa una vez por semana, carboplatino AUC 5 mg/ml/min por vía intravenosa cada 3 semanas o cisplatino 100 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas, y FU 1000 mg/m²/día como infusión intravenosa continua durante 96 horas cada 3 semanas (máximo de 6 ciclos de platino y FU)

El tratamiento con KEYTRUDA continuó hasta que se definió una progresión de la enfermedad según criterios RECIST v1.1 determinado por el investigador, una toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 24 meses. La administración de KEYTRUDA se permitió más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y si el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. La evaluación del estado del tumor se realizó en la Semana 9 y luego cada 6 semanas durante el primer año, seguido de cada 9 semanas hasta los 24 meses. Se realizó una reclasificación retrospectiva del estado de PD-L1 del tumor de los pacientes de acuerdo con la CPS mediante el uso del kit farmacológico PD-L1 IHC 22C3 utilizando las muestras de tumores utilizadas para la aleatorización.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 93 de 134

Los principales criterios de valoración de eficacia fueron OS y PFS según lo evaluado por BICR según RECIST v1.1 (modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano), evaluado secuencialmente en el subgrupo de pacientes con CPS \geq 20, el subgrupo de pacientes con CPS \geq 1 y la población general.

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 61 años (rango: 20 a 94), 36% de 65 o más; 83% hombres; 73% blanco, 20% asiático y 2,4% negro; El 61% tenía ECOG PS de 1; y el 79% eran o habían sido fumadores. El veintidós por ciento de los tumores de los pacientes eran positivos al VPH, el 23% tenía PD-L1 TPS \geq 50% y el 95% tenía enfermedad en estadio IV (estadio IVa 19%, estadio IVb 6% y estadio IVc 70%). El ochenta y cinco por ciento de los tumores de los pacientes tenían una expresión de CPS de PD-L1 \geq 1 y el 43% tenía CPS \geq 20.

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS para los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con la quimioterapia en comparación con los aleatorizados a cetuximab en combinación con la quimioterapia en un análisis provisional preespecificado en la población general. El estudio también demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS para el subgrupo de pacientes con PD-L1 CPS \geq 1 aleatorizado a KEYTRUDA como agente único en comparación con los aleatorizados a cetuximab en combinación con quimioterapia. En el momento del análisis intermedio, no había una diferencia significativa en la OS entre el brazo de agente único de KEYTRUDA y el brazo de control para la población general. La Tabla 40 y la Figura 9 resumen los resultados de eficacia para KEYTRUDA en combinación con quimioterapia.

Tabla 40: Resultados de eficacia para KEYTRUDA con platino/FU en KEYNOTE-048

Criterios de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas Platino FU n=281	Cetuximab Platino FU n=278
OS		
Número (%) de pacientes con evento	197 (70%)	223 (80%)
Mediana en meses (IC 95%)	13,0 (10,9; 14,7)	10,7 (9,3; 11,7)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,77 (0,63; 0,93)	

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Valor p†	0,0067	
PFS		
Número (%) de pacientes con evento	244 (87%)	253 (91%)
Mediana en meses (IC 95%)	4,9 (4,7; 6,0)	5,1 (4,9; 6,0)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,92 (0,77; 1,10)	
Valor p†	0,3394	
Tasa de respuesta Objetiva		
ORR‡ (IC 95%)	36% (30,0; 41,5)	36% (30,7; 42,3)
Tasa de respuesta completa	6%	3%
Tasa de respuesta parcial	30%	33%
Duración de la Respuesta		
Mediana en meses (rango)	6,7 (1,6+; 30,4+)	4,3 (1,2+; 27,9+)

* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

† Basado en estratificación por log-rank;

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

En KEYNOTE-048, los índices de Riesgo para la OS de los pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, en comparación con cetuximab en combinación con quimioterapia, fueron similares para todas las poblaciones, independientemente de la expresión de PD-L1 en un análisis provisional preespecificado: ITT (HR 0,77, 95 % IC: 0,63, 0,93), CPS \geq 1 (HR 0,71, IC del 95%: 0,57, 0,88), CPS \geq 20 (HR 0,69, IC del 95%: 0,51, 0,94).

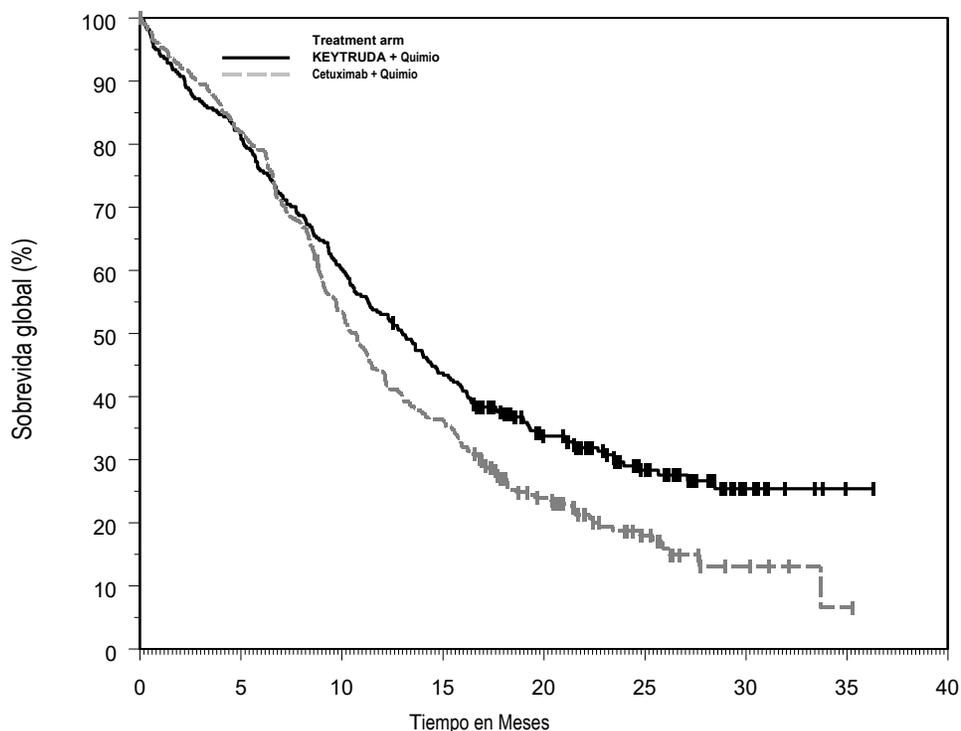
Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 95 de 134

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para la OS para KEYTRUDA más platino/FU en KEYNOTE-048



Número a Riesgo	0	5	10	15	20	25	30	35	40
KEYTRUDA + Quimio:	281	227	169	122	75	40	10	1	0
Cetuximab + Quimio:	278	227	147	100	51	20	5	1	0

La Tabla 41 resume los resultados de eficacia para KEYTRUDA como monoterapia en los subgrupos de pacientes con CPS ≥ 1 HNSCC y CPS ≥ 20 HNSCC. La Figura 10 resume los resultados de OS en el subgrupo de pacientes con CPS ≥ 1 HNSCC.

Tabla 41: Resultados de eficacia para KEYTRUDA como monoterapia en KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 y CPS ≥ 20)

Criterios de valoración	CPS ≥ 1		CPS ≥ 20	
	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=257	Cetuximab Platino FU n=255	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=133	Cetuximab Platino FU n=122
OS				
Número de pacientes (%)	177 (69%)	206 (81%)	82 (62%)	95 (78%)

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Mediana en meses (IC 95%)	12,3 (10,8; 14,9)	10,3 (9,0;11,5)	14,9 (11,6; 21,5)	10,7 (8,8; 12,8)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,78 (0,64; 0,96)		0,61 (0,45; 0,83)	
Valor p†	0,0171		0,0015	
PFS				
Número de pacientes (%)	225 (88%)	231 (91%)	113 (85%)	111 (91%)
Mediana en meses (IC 95%)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 5,8)	3,4 (3,2; 3,8)	5,0 (4,8; 6,2)
Índice de riesgo † (IC 95%)	1,15 (0,95; 1,38)		0,99 (0,75; 1,29)	
Tasa de Respuesta Objetiva				
ORR‡ (95% CI)	19% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)	23% (16,4; 31,4)	36% (27,6; 45,3)
Tasa de respuesta Completa	5%	3%	8%	3%
Tasa de respuesta parcial	14%	32%	16%	33%
Duración de la Respuesta				
Mediana en meses (rango)	20,9 (1,5+; 34,8+)	4,5 (1,2+; 28,6+)	20,9 (2,7; 34,8+)	4,2 (1,2+; 22,3+)

* Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado

† Basado en estratificación por log-rank;

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

En un análisis de subgrupo exploratorio para pacientes con CPS 1-19 HNSCC, la mediana de OS fue de 10,8 meses (IC 95%: 9,0, 12,6) para KEYTRUDA como monoterapia y 10,1 meses (IC 95%: 8,7, 12,1) para cetuximab en combinación con quimioterapia, con un índice de riesgo de 0,90 (IC del 95%: 0,68, 1,18).

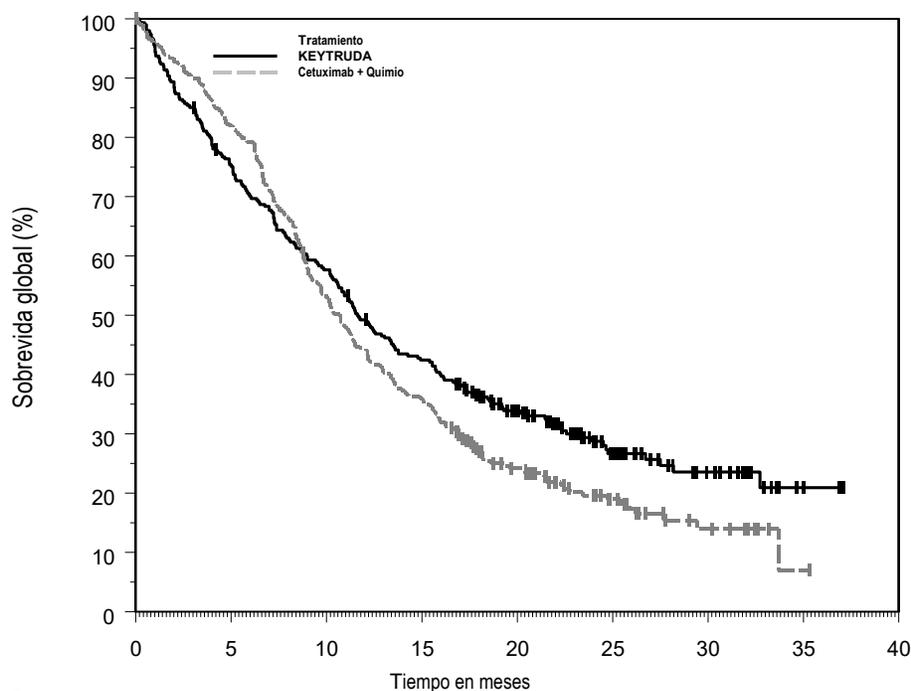
Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 97 de 134

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para la OS de KEYTRUDA como monoterapia en KEYNOTE-048 (CPS \geq 1)



Número a Riesgo	0	5	10	15	20	25	30	35	40
KEYTRUDA:	257	196	152	110	74	34	17	2	0
Cetuximab + Quimio:	255	207	131	89	47	21	9	1	0

HNSCC recurrente metastásico o no reseccable tratado previamente

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

Los pacientes recibieron 10 mg/kg de KEYTRUDA cada 2 semanas (n=53) o 200 mg cada 3 semanas (n=121) hasta que se produjera una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad que fuera sintomática o rápida o que requiriera una intervención urgente o se produjera con una disminución del estado general o se confirmara al menos después de 4 semanas con imágenes

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

repetidas. Los pacientes sin una progresión de la enfermedad se trataron hasta por 24 meses. El tratamiento con pembrolizumab podía reiniciarse para una progresión de la enfermedad posterior y administrarse hasta durante 1 año adicional. La evaluación del estado del tumor se efectuó cada 8 semanas. Los principales criterios de eficacia fueron la ORR de acuerdo con RECIST v1.1, modificado para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano, evaluado por BICR y la DoR.

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

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

Linfoma Hodgkin Clásico

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

Las características basales de la población del estudio fueron: edad mediana de 35 años (rango: 18 a 76), 9% 65 años o más; 54% masculinos; 88% blanco y 49% ECOG PS 0 y el 51% de 1. La

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 99 de 134

mediana del número de tratamientos previos administrados para tratar el cHL fue de 4 (rango 1 a 12). Cincuenta y ocho por ciento eran refractarios a la última terapia anterior, incluyendo 35% con enfermedad refractaria primaria y 14% cuya enfermedad era refractaria a todos los regímenes anteriores. El sesenta y uno por ciento de los pacientes habían sido sometidos a auto-HSCT previo, el 83% habían recibido previamente brentuximab vedotin y el 36% de los pacientes tenían radioterapia previa.

Los resultados de eficacia para el estudio KEYNOTE-087 se resumen en la Tabla 42.

Tabla 42: Resultados de Eficacia en KEYNOTE-087

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=210
Tasa de respuesta objetiva	
ORR %, (IC 95%)	69% (62; 75)
Tasa de Respuesta Completa	22%
Tasa de Respuesta Parcial	47%
Duración de la Respuesta	
Mediana en meses (rango)	11,1 (0,0+; 11,1) †

* Tiempo de seguimiento medio de 9.4 meses

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

Linfoma B mediastínico primario de células grandes

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

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

Para los 24 respondedores, el tiempo medio hasta la primera respuesta objetiva (respuesta completa o parcial) fue de 2,8 meses (rango de 2,1 a 8,5 meses). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 43.

Tabla 43: Resultados de eficacia en KEYNOTE-170

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=53*
Tasa de respuesta objetiva	
ORR (IC 95%)	45% (32; 60)
Tasa de Respuesta completa	11%
Tasa de Respuesta parcial	34%
Duración de la Respuesta	
Mediana en meses (rango)	NR (1,1+; 19,2+) †

* Tiempo de seguimiento medio de 9.7 meses

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

NR = No alcanzado

Carcinoma urotelial

Pacientes con carcinoma urotelial no aptos para recibir cisplatino

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

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

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

Entre los 370 pacientes, el 30% (n=110) tenían tumores que expresaron PD-L1 con CPS ≥ 10 . El estado de PD-L1 se determinó usando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Las características de la población del estudio de estos 110 pacientes fueron: mediana de edad de 73 años, 68% hombres y 87% blancos. El ochenta y dos por ciento tenía la enfermedad M1 y el 18% tenía la enfermedad M0. El ochenta y uno por ciento tenía un tumor primario en el tracto inferior, y el 18% de los pacientes tenían un tumor primario en el tracto superior. El 76% de los pacientes tenían metástasis viscerales, incluido el 11% de metástasis hepáticas. Las razones para la inelegibilidad del cisplatino incluyen: 45% con aclaramiento basal de creatinina <60 ml/min, 37% ECOG PS de 2, 10% ECOG PS 2 y aclaramiento basal de creatinina <60 ml/min, y 8% con otras razones (Insuficiencia cardíaca de Clase III, neuropatía periférica de grado 2 o superior y pérdida de audición de grado 2 o superior).

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

superior). Noventa por ciento de los pacientes no recibieron tratamiento previo y 10% recibieron quimioterapia adyuvante previa o neoadyuvante basada en platino.

El tiempo mediano de seguimiento para los 370 pacientes tratados con KEYTRUDA fue de 7,8 meses (rango de 0,1 a 20 meses). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 44.

Tabla 44: Resultados de eficacia en KEYNOTE-052

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

* Incluye 9 sujetos con estado de PD-L1 desconocido

+ Indica en curso

NR = no alcanzada

Carcinoma urotelial previamente no tratado

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

de terapia para pacientes que ya habían sido asignados al azar y que recibían tratamiento en el brazo de monoterapia.

Carcinoma urotelial previamente tratado

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-045, un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1), controlado en 542 pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado con progresión con o luego de quimioterapia basada en platino. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune o una afección que requiriera inmunosupresión.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas (n=270) o la quimioterapia de elección del investigador, todas administradas con el régimen cada 3 semanas (n=272): paclitaxel 175 mg/m² (n=90), docetaxel 75 mg/m² (n=92), o vinflunina 320 mg/m² (n=90). El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

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

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

previamente, 23% recibieron carboplatino previamente, y 1% fue tratado con otros regímenes basados en platino.

El estudio demostró mejoras estadísticamente significativas en OS y ORR para pacientes aleatorizados a KEYTRUDA comparado con quimioterapia. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre KEYTRUDA y quimioterapia en lo que respecta a PFS. El tiempo mediano de seguimiento en este estudio fue de 9,0 meses (rango de 0,2 a 20,8 meses). La tabla 45 y la Figura 11 resumen los resultados de eficacia para KEYNOTE-045

Tabla 45: Resultados de eficacia en KEYNOTE-045

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

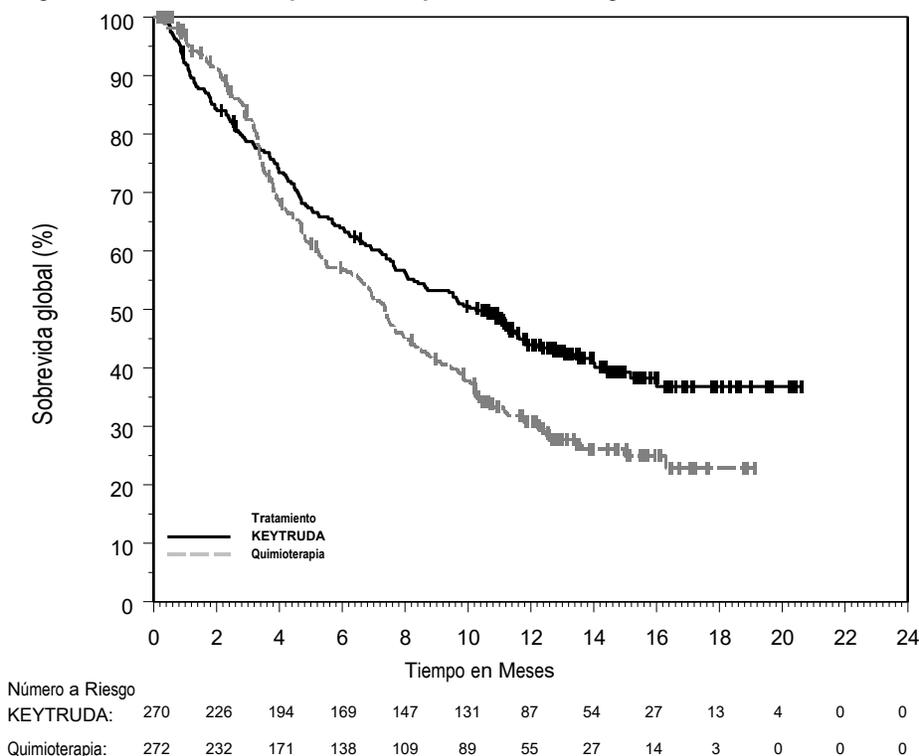
Mediana de duración de la respuesta en Meses (rango)	NR (1,6+; 15,6+)	4.3 (1,4+; 15,4+)
---	---------------------	----------------------

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

+ Indica en curso

NR = no alcanzado

Figura 11: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global en KEYNOTE-045



Cáncer de vejiga no músculo-invasivo de alto riesgo que no responde a BCG

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-057, un ensayo multicéntrico, abierto, de brazo único en 96 pacientes con cáncer de vejiga no músculo-invasivo de alto riesgo (NMIBC) que no responde a Bacillus Calmette-Guerin (BCG), con carcinoma in situ (CIS), con o sin tumores papilares que no son elegibles o han optado por no someterse a una cistectomía. El NMIBC de alto riesgo que no responde a la BCG se definió como enfermedad persistente a pesar de la terapia adecuada con BCG, la recurrencia de la enfermedad después de un estadio inicial libre de tumor después de la terapia con BCG adecuada o la enfermedad T1 después de un curso de inducción único de BCG.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

La terapia adecuada con BCG se definió como la administración de al menos cinco de seis dosis de un ciclo de inducción inicial más cualquiera de: al menos dos de tres dosis de terapia de mantenimiento o al menos dos de seis dosis de un segundo ciclo de inducción. Antes del tratamiento, todos los pacientes habían sido sometidos a resección transuretral del tumor de vejiga (TURBT, por sus siglas en inglés) para eliminar toda la enfermedad resecable (componentes Ta y T1). Se permitió el CIS residual (componentes Tis) no susceptibles de resección completa. El ensayo excluyó a pacientes con carcinoma urotelial con invasión muscular (es decir T2, T3, T4) no resecable localmente avanzado o metastásico, carcinoma concurrente de células transicionales del urotelio no musculo invasivo extravesical (es decir, uretra, uréter o pelvis renal), o enfermedad autoinmune o una afección médica que requiriera inmunosupresión.

Los pacientes recibieron KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable, NMIBC de alto riesgo persistente o recurrente o enfermedad progresiva. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 12 semanas durante dos años y luego cada 24 semanas durante tres años, y los pacientes sin progresión de la enfermedad podrían ser tratados hasta por 24 meses. Los principales criterios de evaluación de eficacia fueron la respuesta completa (según lo definido por los resultados negativos para la cistoscopia (con TURBT/biopsias, según corresponda), citología de orina y tomografía computarizada de urografía (CTU)) y la DoR.

Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 73 años (rango: 44 a 92); 44% de edad \geq 75; 84% hombres; 67% blanco; y 73% y 27% con un estado de rendimiento ECOG de 0 o 1, respectivamente. El patrón tumoral al ingreso al estudio fue CIS con T1 (13%), CIS con TA de alto grado (25%) y CIS (63%). El estado basal de la enfermedad de alto riesgo de NMIBC fue 27% persistente y 73% recurrente. La mediana del número de instilaciones previas de BCG fue de 12.

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 28,0 meses (rango: 4,6 a 40,5 meses). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 46.

Tabla 46: Resultados de eficacia en KEYNOTE-057

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=96
Tasa de Respuesta Completa (IC 95%)	41% (31; 51)

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Duración de la Respuesta *	
Mediana en meses (rango)	16,2 (0,0+; 30,4+)
% (n) con duración ≥ 12 meses	46% (18)

* Basado en pacientes (n = 39) que lograron una respuesta completa; refleja el período desde el momento en que se logró la respuesta completa

+ Denota en curso

Inestabilidad microsatelital

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

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

Tabla 47: Estudios en MSI-H

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

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

CRC = cáncer colorrectal

PCR = Reacción en cadena de polimerasa

IHC = inmunohistoquímica

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

La identificación del estado del tumor como MSI-H o dMMR para la mayoría de los pacientes (135/149) se determinó prospectivamente mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) desarrolladas localmente en laboratorio para pruebas del estado MSI-H o por ensayo de inmunohistoquímica (IHC) para dMMR. Catorce de los 149 pacientes fueron identificados retrospectivamente como MSI-H al analizar muestras tumorales de un total de 415 pacientes usando

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

una prueba de PCR desarrollada por un laboratorio central. Cuarenta y siete pacientes tenían cánceres ligados a dMMR identificado por IHC, 60 tenían MSI-H identificado por PCR, y 42 fueron identificados con ambas pruebas.

Las tablas 48 y 49 resumen los resultados de eficacia

Tabla 48: Resultados de eficacia para pacientes con cáncer MSI-H/dMMR

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=149
Tasa de respuesta objetiva	
ORR (IC 95%)	39,6% (31,7; 47,9)
Tasa de respuesta completa	7,4%
Tasa de respuesta parcial	32,2%
Duración de la respuesta	
Mediana en meses (rango)	NR (1,6+; 22,7+)
% con duración ≥ 6 meses	78%

NR = no alcanzado

Tabla 49: Respuesta por tipo de tumor

	N	Tasa de respuesta objetiva n (%)	IC 95%	Rango DoR (meses)
Cáncer colorrectal (CRC)	90	32 (36%)	(26%; 46%)	(1,6+; 22,7+)
No-CRC	59	27 (46%)	(33%; 59%)	(1,9+; 22,1+)
Cáncer Endometrial	14	5 (36%)	(13%; 65%)	(4,2+; 17,3+)
Cáncer biliar	11	3 (27%)	(6%; 61%)	(11,6+; 19,6+)
Cáncer gástrico o de la unión GE	9	5 (56%)	(21%; 86%)	(5,8+; 22,1+)
Cáncer pancreático	6	5 (83%)	(36%; 100%)	(2,6+; 9,2+)
Cáncer de intestino delgado	8	3 (38%)	(9%; 76%)	(1,9+; 9,1+)
Cáncer de mama	2	PR, PR		(7,6; 15,9)
Cáncer de próstata	2	PR, SD		9,8+

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Cáncer de vejiga	1	NE	
Cáncer de esófago	1	PR	18,2+
Sarcoma	1	PD	
Cáncer de tiroides	1	NE	
Adenocarcinoma retroperitoneal	1	PR	7,5+
Cáncer de pulmón de células pequeñas	1	CR	8,9+
Cáncer de células renales	1	PD	

CR = Respuesta completa

PR = Respuesta parcial

SD = Enfermedad estable

PD = Enfermedad progresiva

NE = no evaluable

Cáncer Gástrico

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

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 111 de 134

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

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

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

Cáncer esofágico

KEYNOTE-181

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-181, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado y activo que enroló a 628 pacientes con cáncer esofágico recurrente localmente avanzado o metastásico que progresaron durante o después de una línea previa de tratamiento sistémico para la enfermedad avanzada. Se requirió que los pacientes con cáncer esofágico positivo para HER2/neu recibieran tratamiento con terapia dirigida HER2/neu aprobada. Se requirió que todos los pacientes tuvieran muestras de tumor para la prueba PD-L1 en un laboratorio central; El estado de PD-L1 se determinó utilizando el kit PD L1 IHC 22C3 pharmDx. Los pacientes con antecedentes de neumonitis no infecciosa que requirieron esteroides o neumonitis actual, enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requiriera inmunosupresión no fueron elegibles.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 200 mg de KEYTRUDA cada 3 semanas o la elección del investigador de cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia, todos administrados por vía intravenosa: paclitaxel 80-100 mg/m² los días 1, 8 y 15 de cada 4-ciclo

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 112 de 134

semanal, docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas, o irinotecan 180 mg/m² cada 2 semanas. La aleatorización se estratificó por histología tumoral (carcinoma de células escamosas esofágicas (ESCC) versus adenocarcinoma esofágico (EAC)/Siewert tipo I EAC de la unión gastroesofágica (GEJ)), y región geográfica (Asia vs ex-Asia). El tratamiento con KEYTRUDA o quimioterapia continuó hasta una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. A los pacientes asignados al azar a KEYTRUDA se les permitió continuar más allá de la primera progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 (modificada para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano) si era clínicamente estable, hasta que la primera evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad fuera confirmada al menos 4 semanas después con repetición de imágenes. Los pacientes tratados con KEYTRUDA sin progresión de la enfermedad podrían ser tratados hasta por 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. El principal criterio de valoración de eficacia fue la evaluación de la OS en las siguientes poblaciones co-primarias: pacientes con ESCC, pacientes con tumores que expresan PD-L1 CPS ≥ 10 y todos los pacientes aleatorizados. Los criterios de valoración de eficacia adicionales fueron PFS, ORR y DoR, de acuerdo con RECIST v1.1, modificadas para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, según lo evaluado por BICR.

Un total de 628 pacientes fueron enrolados y asignados al azar a KEYTRUDA (n = 314) o al tratamiento de elección del investigador (n = 314). De estos 628 pacientes, 167 (27%) tenían ESCC que expresó PD-L1 con un CPS ≥ 10 . De estos 167 pacientes, 85 pacientes fueron asignados al azar a KEYTRUDA y 82 pacientes al tratamiento de elección del investigador (paclitaxel (n = 50), docetaxel (n = 19) o irinotecan (n = 13)). Las características basales de estos 167 pacientes fueron: mediana de edad de 65 años (rango: 33 a 80), 51% de 65 años o más; 84% hombres; 32% blancos y 68% asiáticos; El 38% tenía un ECOG PS de 0 y el 62% tenía un ECOG PS de 1. El noventa por ciento tenía enfermedad M1 y el 10% tenía enfermedad M0. Antes de la inscripción, el 99% de los pacientes habían recibido tratamiento con platino y el 84% también había recibido tratamiento con fluoropirimidina. Treinta y tres por ciento de los pacientes recibieron tratamiento previo con un taxano.

El índice de riesgo observado para la OS fue de 0,77 (IC 95%: 0,63; 0,96) en pacientes con ESCC, 0,70 (IC 95%: 0,52; 0,94) en pacientes con tumores que expresaron PD-L1 CPS ≥ 10 , y 0,89 (IC 95%: 0,75; 1,05) en todos los pacientes aleatorizados. En un examen adicional en pacientes cuyos tumores ESCC expresaron PD-L1 (CPS ≥ 10), se observó una mejora en la OS entre los pacientes

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 113 de 134

asignados al azar a KEYTRUDA en comparación con la quimioterapia. La Tabla 50 y la Figura 12 resumen los criterios de valoración de eficacia para KEYNOTE-181 para pacientes con ESCC CPS ≥ 10 .

Tabla 50: Resultados de eficacia en pacientes con ESCC recurrente o metastásico (CPS ≥ 10) en KEYNOTE-181

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=85	Quimioterapia n=82
OS		
Número de pacientes con evento (%)	68 (80%)	72 (88%)
Mediana en meses (IC 95%)	10,3 (7,0; 13,5)	6,7 (4,8; 8,6)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,64 (0,46; 0,90)	
PFS		
Número de pacientes con evento (%)	76 (89%)	76 (93%)
Mediana en meses (IC 95%)	3,2 (2,1; 4,4)	2,3 (2,1; 3,4)
Índice de riesgo * (IC 95%)	0,66 (0,48; 0,92)	
Tasa de Respuesta Objetiva		
ORR (IC 95%)	22 (14, 33)	7 (3, 15)
Número de respuestas completas (%)	4 (5)	1 (1)
Número de respuestas parciales (%)	15 (18)	5 (6)
Mediana de duración de la respuesta en meses (rango)	9,3 (2,1+; 18,8+)	7,7 (4,3; 16,8+)

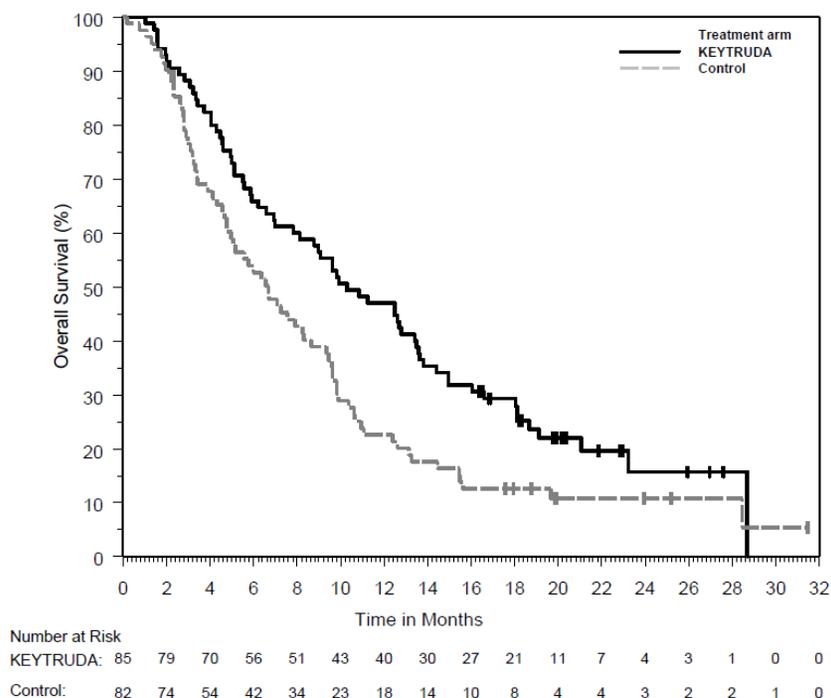
* Basado en el modelo de estratificación de riesgo proporcional de Cox por región (Asia vs. ex-Asia)

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Figura 12: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global en KEYNOTE-181 (ESCC CPS \geq 10)



KEYNOTE-180

Se investigó la eficacia de KEYTRUDA en KEYNOTE-180, un ensayo multicéntrico, no aleatorizado, abierto que enroló a 121 pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado o metastásico que progresaron durante o después de al menos 2 tratamientos sistémicos previos para enfermedad avanzada. Con la excepción del número de líneas de tratamiento anteriores, los criterios de elegibilidad fueron similares y el régimen de dosificación idéntico al KEYNOTE-181.

Los principales criterios de valoración de eficacia fueron ORR y DoR según RECIST v1.1, modificadas para seguir un máximo de 10 lesiones objetivo y un máximo de 5 lesiones objetivo por órgano, según lo evaluado por BICR.

Entre los 121 pacientes incluidos, el 29% (n = 35) tenían ESCC que expresaba PD-L1 CPS \geq 10. Las características basales de estos 35 pacientes fueron: mediana de edad de 65 años (rango: 47 a 81), 51% de 65 años o más; 71% hombres; 26% blancos y 69% asiáticos; El 40% tenía un ECOG PS de 0 y el 60% tenía un ECOG PS de 1. El cien por ciento tenía enfermedad M1.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

El ORR en los 35 pacientes con ESCC que expresaron PD-L1 fue del 20% (IC 95%: 8, 37). Entre los 7 pacientes que respondieron, el DoR varió de 4.2 a 25.1+ meses, con 5 pacientes (71%) con respuestas de 6 meses o más y 3 pacientes (57%) con respuestas de 12 meses o más.

Cáncer Cervical

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

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

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

No se observaron respuestas en pacientes cuyos tumores no tenían expresión de PD-L1 (CPS < 1). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 51 para pacientes con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1).

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Tabla 51: Resultados de eficacia en pacientes con cáncer cervical recurrente o metastásico (CPS ≥ 1) en KEYNOTE-158

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=77*
Tasa de respuesta objetiva	
ORR (IC 95%)	14.3% (7,4; 24,1)
Tasa de respuesta completa	2,6%
Tasa de respuesta parcial	11,7%
Duración de la respuesta	
Mediana en meses (rango)	NR (4,1; 18,6+) †
% con duración ≥ 6 meses	91%

* Mediana de seguimiento de 11,7 meses (rango 0,6 a 22,7 meses)

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

+ Denota continuación

NR = no alcanzado

Carcinoma Hepatocelular

La eficacia de KEYTRUDA se evaluó en KEYNOTE-224, un ensayo multicéntrico de una sola rama en 104 pacientes con HCC que presentaron progresión de la enfermedad en o después de sorafenib o que eran intolerantes al sorafenib; tenían enfermedad medible; e insuficiencia hepática clase A de Child-Pugh. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa, más de una etiología de la hepatitis, una afección médica que requirió inmunosupresión o evidencia clínica de ascitis por examen físico no fueron elegibles para el ensayo.

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Las características basales de la población del estudio fueron: mediana de edad de 68 años (67% edad 65 o más); 83% hombres; 81% blancos y 14% asiáticos; 61% ECOG PS de 0 y 39% ECOG PS de 1. La clasificación y la puntuación de Child-Pugh fueron A5 para 72%, A6 para 22%, B7 para 5% y B8 para 1% de los pacientes. El 21% de los pacientes eran seropositivos para VHB y 25% para seropositivos para VHC. Hubo 9 pacientes (9%) que fueron seropositivos tanto para el VHB como para el VHC. Para estos 9 pacientes, todos los casos de VHB y tres de los casos de VHC estaban inactivos. El sesenta y cuatro por ciento (64%) de los pacientes tenía enfermedad extrahepática, el 17% tenía invasión vascular y el 9% tenía ambos. El treinta y ocho por ciento (38%) de los pacientes tenían niveles de alfa-fetoproteína (AFP) $\geq 400 \mu\text{g} / \text{l}$. Todos los pacientes recibieron sorafenib previo; de los cuales 20% no pudieron tolerar sorafenib. Ningún paciente recibió más de una terapia sistémica previa (sorafenib).

La Tabla 52 resume los resultados de eficacia.

Tabla 52: Resultados de eficacia en KEYNOTE-224

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=104
Tasa de respuesta objetiva evaluada por BICR (RECIST v1.1*)	
ORR (IC 95%)†	17% (11; 26)
Tasa de respuesta completa	1%
Tasa de respuesta parcial	16%
Duración de la respuesta evaluada por BICR	
% con duración ≥ 6 meses	89%
% con duración ≥ 12 meses	56%

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

Carcinoma de células de Merkel (MCC)

La eficacia de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-017, un ensayo abierto, multicéntrico, no aleatorizado, que incluyó a 50 pacientes con MCC recurrente localmente avanzado o metastásico que no habían recibido tratamiento sistémico previo para su enfermedad avanzada. Los pacientes

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

con enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requirió inmunosupresión no fueron elegibles.

Los pacientes recibieron KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad que fue sintomática, rápidamente progresiva, requirió intervención urgente, se produjo una disminución en el estado de rendimiento o se confirmó al menos 4 semanas más tarde con la obtención de imágenes repetidas. Los pacientes sin progresión de la enfermedad fueron tratados por hasta 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó a las 13 semanas, seguidas de cada 9 semanas durante el primer año y cada 12 semanas a partir de entonces. Los principales criterios de valoración fueron ORR y DoR según lo evaluado por BICR por RECIST v1.1.

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 71 años (rango: 46 a 91), 80% de 65 o más; 68% masculino; 90% blanco; y 48% ECOG PS de 0 y 52% ECOG PS de 1. El catorce por ciento tenía enfermedad en estadio IIIB y el 86% tenía estadio IV. El ochenta y cuatro por ciento de los pacientes se sometieron a cirugía previa y el 70% recibió radioterapia previa.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 53.

Tabla 53: Resultados de eficacia en KEYNOTE-017

Criterio de valoración	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=50
Tasa de Respuesta objetiva	
ORR (IC 95%)	56% (41; 70)
Tasa de respuesta completa (IC 95%)	24% (13; 38)
Tasa de Respuesta parcial (IC 95%)	32% (20; 47)
Duración de Respuesta	
Rango en meses *	5,9 – 34,5+
Pacientes con duración ≥ 6 meses, n (%)	27 (96%)

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Pacientes con duración \geq 12 meses, n (%)	15 (54%)
---	----------

* No se alcanzó la mediana de duración de respuesta

Carcinoma de células renales (CCR)

La eficacia de KEYTRUDA en combinación con axitinib se investigó en KEYNOTE-426, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, realizado en 861 pacientes que no habían recibido terapia sistémica para el CCR avanzado. Los pacientes fueron incluidos independientemente del estado de expresión del tumor PD-L1. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa que requieren inmunosupresión sistémica en los últimos 2 años no fueron elegibles. La aleatorización se estratificó según las categorías de la International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) (favorable versus intermedio versus pobre) y región geográfica (Norteamérica versus Europa Occidental versus “Resto del mundo”).

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento:

- KEYTRUDA 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta 24 meses en combinación con axitinib 5 mg por vía oral, dos veces al día. Los pacientes que toleraron axitinib 5 mg dos veces al día durante 2 ciclos consecutivos (6 semanas) podrían aumentar a 7 mg y luego a 10 mg dos veces al día. Axitinib podría ser interrumpido o reducido a 3 mg dos veces al día y, posteriormente, a 2 mg dos veces al día para controlar la toxicidad.
- Sunitinib 50 mg por vía oral, una vez al día durante 4 semanas y luego fuera del tratamiento durante 2 semanas.

El tratamiento con KEYTRUDA y axitinib continuó hasta progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 o hasta toxicidad inaceptable. La administración de KEYTRUDA y axitinib se permitió más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente se encontraba clínicamente estable y si el investigador consideró que se obtenía un beneficio clínico. La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio del estudio, después de la aleatorización en la Semana 12, luego cada 6 semanas hasta la Semana 54 y luego cada 12 semanas.

Las características de la población estudiada fueron: mediana de edad de 62 años (rango: 26 a 90); 38% de 65 años o más; 73% masculino; 79% de blancos y 16% de asiáticos; El 19% y el 80% de los pacientes tenían una KPS de referencia de 70 a 80 y 90 a 100, respectivamente; y la distribución de pacientes por categorías de riesgo IMDC fue 31% favorable, 56% intermedia y 13% pobre.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 120 de 134

Los principales criterios de valoración de eficacia fueron OS y PFS según lo evaluado por BICR de acuerdo con RECIST v1.1., para seguir un máximo de 10 lesiones diana y un máximo de 5 lesiones diana por órgano. Los criterios de valoración de eficacia adicionales incluyeron ORR, según lo evaluado por BICR. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS en el análisis provisional preespecificado en pacientes aleatorizados a KEYTRUDA en combinación con axitinib en comparación con sunitinib. El ensayo también demostró mejoras estadísticamente significativas en PFS y ORR. La Tabla 54 y la Figura 13 resumen los resultados de eficacia para KEYNOTE-426. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 12,8 meses (rango de 0,1 a 22,0 meses). Se observaron resultados coherentes en los subgrupos preespecificados, las categorías de riesgo de IMDC y el estado de expresión del tumor PD-L1.

Tabla 54: Resultados de eficacia en KEYNOTE-426

Criterio de valoración	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas con axitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Número de pacientes con evento (%)	59 (14%)	97 (23%)
Mediana en meses (IC 95%)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Índice de riesgo* (IC 95%)	0,53 (0,38; 0,74)	
Valor p†	<0,0001‡	
Tasa de OS 12 meses	90% (86; 92)	78% (74; 82)
PFS		
Número de pacientes con evento (%)	183 (42%)	213 (50%)
Mediana en meses (95% CI)	15,1 (12,6; 17,7)	11,0 (8,7; 12,5)
Índice de riesgo * (95% CI)	0,69 (0,56; 0,84)	
Valor p†	0,0001§	
ORR		
Tasa de respuesta global confirmada	59% (54; 64)	36% (31; 40)

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

(IC 95%)		
Tasa de Respuesta Completa	6%	2%
Tasa de Respuesta Parcial	53%	34%
Valor p [¶]	<0,0001	

* Basado en el modelo de estratificación de riesgo proporcional a de Cox

† Basado en la prueba estratificada de log-rank

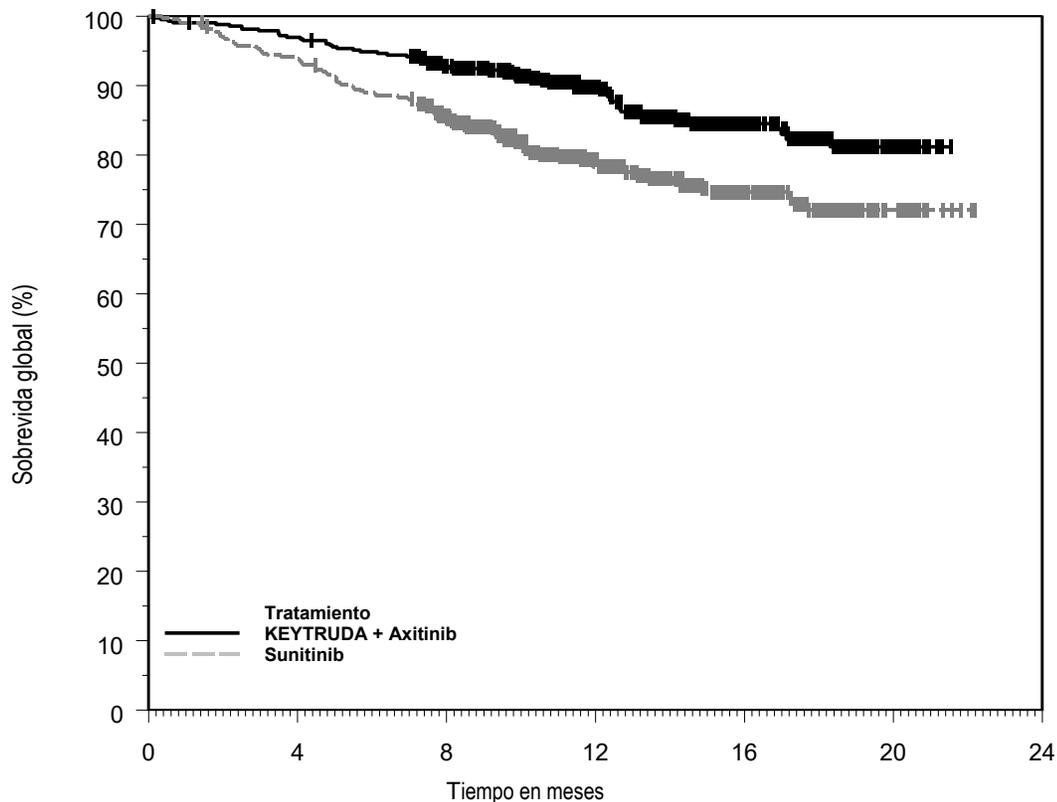
‡ El valor p (unilateral) se compara con el alfa asignado de 0.0001 para este análisis intermedio (con el 39% del número planificado de eventos para el análisis final).

§ El valor p (unilateral) se compara con el alfa asignado de 0.0013 para este análisis intermedio (con el 81% del número planificado de eventos para el análisis final).

¶ Basado en el método de Miettinen y Nurminen, estratificado por grupo de riesgo IMDC y región geográfica

NR = no alcanzado

Figura 13: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida global en KEYNOTE-426



Número a Riesgo	0	4	8	12	16	20	24
KEYTRUDA + Axitinib:	432	417	378	256	136	18	0
Sunitinib:	429	401	341	211	110	20	0

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Indicaciones para adultos: régimen de dosificación adicional de 400 mg cada 6 semanas

La eficacia y seguridad de KEYTRUDA usando una dosis de 400 mg cada 6 semanas para todas las indicaciones de adultos aprobadas se basó principalmente en el modelo de la relación de eficacia y seguridad dosis/exposición y los datos farmacocinéticos observados en pacientes con melanoma (ver Farmacología clínica).

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y
VIGILANCIA MÉDICA Y NO SE PUEDE REPETIR SIN UNA NUEVA RECETA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.850

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

FABRICADO EN IRLANDA

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

www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

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:

MU-MK3475-000002901-AR-PC-IV-q6w-400mg-dosing-resub

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 123 de 134



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-32404986 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 123 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.10 19:26:27 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.10 19:26:28 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

KEYTRUDA®

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

Solución para infusión – Vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

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

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

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

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

KEYTRUDA puede causar que su sistema inmune ataque órganos y tejidos normales en cualquier parte de su organismo, y puede afectar el modo en el cual trabajan. Estos problemas pueden, en algunos casos, volverse severos o amenazantes para la vida y pueden conducir a la muerte. Estos problemas pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento e incluso luego de finalizado el tratamiento.

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

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

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

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

- Diarrea o mayor número de evacuaciones intestinales de lo normal

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 124 de 134

- Heces negras, alquitranadas, pegajosas o con sangre o moco
- Dolor o sensibilidad severa en el área del estómago (abdomen)

Problemas en el hígado, incluyendo hepatitis. Los signos y síntomas de problemas en el hígado pueden incluir:

- Coloración amarillenta de la piel o de la zona blanca de los ojos
- Náuseas o vómitos
- Dolor en el lado superior derecho de su abdomen (área del estómago)
- Orina más oscura (puede parecer amarillo oscuro o amarronada)
- Más propensión al sangrado o moretones de lo normal

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

- Latidos rápidos (taquicardia)
- Pérdida o aumento de peso
- Aumento de la sudoración
- Sentir más apetito o sed
- Orinar con mayor frecuencia de lo habitual
- Pérdida de cabello
- Sentir frío
- Estreñimiento
- Su voz puede sonar más profunda (disfonía)
- Dolores musculares
- Se siente muy débil
- Mareos o desmayos
- Dolores de cabeza que no desaparecen o dolor de cabeza inusual

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

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

Problemas cutáneos. Los signos de estos problemas pueden incluir:

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 125 de 134

- Sarpullido
- Picazón
- Ampollas, descamación y llagas en la piel
- Úlceras dolorosas o úlceras en la boca o en la nariz, la garganta o el área genital

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

- Alteraciones en la visión
- Dolores severos o persistentes en músculos o articulaciones
- Debilidad muscular severa
- Disminución del número de glóbulos rojos (anemia)
- Ganglios linfáticos inflamados, sarpullido o nódulos sensibles en la piel, tos, dificultad para respirar, cambios en la visión o dolor en los ojos (sarcoidosis)
- Confusión, fiebre, debilidad muscular, alteraciones del equilibrio, náuseas, vómitos, rigidez en el cuello, problemas de memoria o convulsiones (encefalitis)
- Dificultad para respirar, latidos cardíacos irregulares, sensación de cansancio o dolor en el pecho (miocarditis)

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

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

Rechazo de un órgano trasplantado. Las personas que se han sometido a un trasplante de órganos pueden tener un mayor riesgo de rechazo de trasplante de órganos. Su médico debe indicarle qué signos y síntomas debe informar y controlarlo, según el tipo de trasplante de órganos que haya tenido.

Complicaciones, incluyendo la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), en personas que han recibido una médula ósea (trasplante de células madre) que utiliza

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 126 de 134

células madre donantes (allogénicas). Estas complicaciones pueden ocurrir si se sometió a un trasplante antes o después de ser tratado con KEYTRUDA. Su médico le monitorizará los siguientes signos y síntomas: erupción cutánea, inflamación del hígado, dolor en el área del estómago (abdominal) y diarrea.

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

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

2. QUÉ ES KEYTRUDA?

KEYTRUDA es una medicación usada para tratar:

- un tipo de cáncer de piel llamado melanoma.
 - KEYTRUDA puede usarse cuando su melanoma se ha diseminado o no puede extirparse por cirugía (melanoma avanzado), o
 - Para ayudar a prevenir que el melanoma regrese después de que el mismo y los ganglios linfáticos que contienen cáncer hayan sido extirpados.

- un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP).
 - KEYTRUDA puede usarse junto con los productos quimioterápicos pemetrexed y un platino como primer tratamiento cuando su cáncer de pulmón:
 - Se haya diseminado (CPCNP avanzado) y
 - Sea un tipo de cáncer de pulmón llamado "no escamoso", y
 - Su tumor no tuviera un gen "EGFR" o "ALK" anormal

 - KEYTRUDA puede usarse junto con los productos quimioterápicos carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteína como primer tratamiento cuando su cáncer de pulmón:
 - Se haya diseminado (CPCNP avanzado) y
 - Sea un tipo de cáncer de pulmón llamado "escamoso"

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 127 de 134

- KEYTRUDA puede usarse solo como primer tratamiento cuando su cáncer de pulmón:
 - No se haya diseminado fuera de su pecho (etapa III) y no puede recibir cirugía o quimioterapia con radiación o
 - su NSCLC se ha diseminado a otras áreas de su cuerpo (CPCNP avanzado), y
 - su tumor da positivo para "PD-L1", y no tiene el gen "EGFR" o "ALK" anormal.

- KEYTRUDA también puede usarse solo cuando:
 - Usted recibió quimioterapia conteniendo platino para tratar su cáncer de pulmón, y esta no funcionó o ya no está funcionando, y
 - su tumor da positivo para "PD-L1", y
 - si su tumor tiene un gen "EGFR" o "ALK" anormal, también recibió un medicamento inhibidor de EGFR o ALK y no funcionó o ya no está funcionando.

- un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP). KEYTRUDA puede usarse cuando su cáncer de pulmón:
 - Se haya diseminado (CPCP avanzado), y
 - Usted haya recibido 2 o más tipos de quimioterapia, incluyendo una que contenga platino, y la misma no funcionó o ya no está funcionando.

- un tipo de cáncer llamado cáncer escamoso de cabeza y cuello (CECyC):
 - KEYTRUDA puede usarse con los medicamentos de quimioterapia fluorouracilo y platino como su primer tratamiento cuando su cáncer de cabeza y cuello se ha diseminado o regresado y no se puede extirpar mediante cirugía.
 - KEYTRUDA puede usarse solo como su primer tratamiento cuando su cáncer de cabeza y cuello:
 - Se haya diseminado o regresado y no pueda ser removido por cirugía, y
 - su tumor da positivo para "PD-L1"
 - KEYTRUDA puede usarse solo cuando su cáncer de cabeza y cuello:
 - Se haya diseminado o regresado y
 - Usted haya recibido quimioterapia conteniendo platino y la misma no funcionó o ya no está funcionando.

- un tipo de cáncer llamado Linfoma Hodgkin clásico (LHc) en adultos y pediátricos cuando:
 - Usted haya recibido un tratamiento y el mismo no funcionó o
 - El LHc haya reaparecido luego de recibir 3 o más tipos de tratamiento.

- un tipo de cáncer llamado linfoma B mediastínico primario de células grandes (PMBCL) en adultos y niños cuando:
 - Usted ha probado un tratamiento y no funcionó o
 - su PMBCL ha regresado después de que recibió 2 o más tipos de tratamiento.

- un tipo de cáncer de vejiga y del tracto urinario llamado carcinoma urotelial.
 - KEYTRUDA puede ser usado cuando su cáncer no se ha diseminado al tejido cercano en la vejiga, pero tiene un alto riesgo de propagación (cáncer de vejiga no-musculo invasivo de alto riesgo (NMIBC, por sus siglas en inglés)) cuando:
 - Su tumor es de un tipo llamado "carcinoma in situ" (CIS), y
 - Usted ha intentado el tratamiento con Bacilo Calmette-Guerin (BCG) y no funcionó, y
 - Usted no puede o ha decidido no someterse una cirugía para remover su vejiga.
 - KEYTRUDA puede ser usado cuando su cáncer de vejiga o tracto urinario:
 - Se haya diseminado o no puede eliminarse por cirugía (cáncer urotelial avanzado) y,
 - Usted no pueda recibir quimioterapia que contenga un medicamento llamado cisplatino, y su tumor diera positivo para "PD-L1", o
 - Usted no puede recibir un medicamento llamado cisplatino o carboplatino, o
 - Usted haya recibido quimioterapia que contenga platino, y no funcionó o ya no estuviera funcionando.

- un tipo de cáncer que se muestra mediante una prueba de laboratorio como un tumor sólido con alta inestabilidad microsatelital (MSI-H) o un tumor sólido deficiente en reparación por apareamiento del ADN (dMMR). KEYTRUDA se puede usar en adultos y niños para tratar:

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

- cáncer que se haya diseminado o que no pudiera extirparse mediante cirugía (cáncer avanzado) y
- haya progresado después del tratamiento, y usted no tuviera opciones de tratamiento satisfactorias, o
- tuviera cáncer de colon o de recto, y hubiera recibido quimioterapia con fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, pero no funcionó o ya no estuviera funcionando.

No se sabe si KEYTRUDA es seguro y efectivo en niños con cáncer MSI-H del cerebro o la médula espinal (cánceres del sistema nervioso central).

- un tipo de cáncer de estómago llamado adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (GEJ) que diera positivo para "PD-L1". KEYTRUDA puede usarse cuando su cáncer de estómago:
 - Haya reaparecido o se haya diseminado (cáncer gástrico avanzado), y
 - Haya recibido 2 o más tipos de quimioterapia, incluida la fluoropirimidina y la quimioterapia que contiene platino, y no funcionó o ya no estuviera funcionando, y
 - Si su tumor tuviera un gen "HER2 / neu" anormal, y hubiera recibido un medicamento dirigido a HER2 / neu y no funcionó o ya no estuviera funcionando.
- un tipo de cáncer llamado carcinoma de células escamosas del esófago. KEYTRUDA puede usarse cuando>
 - su cáncer haya reaparecido o se haya diseminado (cáncer esofágico avanzado), y
 - su cáncer diera positivo para "PD-L1" y haya recibido uno o más tipos de tratamiento y no funcionaron o ya no funcionan.
- un tipo de cáncer llamado cáncer de cuello uterino (cervical) que diera positivo para "PD-L1". KEYTRUDA puede usarse cuando su cáncer cervical:
 - haya regresado, se haya diseminado o no se pudiera extirpar mediante cirugía (cáncer de cuello uterino avanzado), y
 - haya recibido quimioterapia, y no funcionó o ya no funcionara.
- Un tipo de cáncer de hígado llamado carcinoma hepatocelular, después de haber recibido el medicamento sorafenib.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

- un tipo de cáncer de piel llamado carcinoma de células de Merkel (CCM) en adultos y niños. KEYTRUDA puede usarse para tratar el cáncer de piel cuando se ha diseminado o regresado.
- un tipo de cáncer de riñón llamado carcinoma de células renales (CCR), KEYTRUDA se puede usar con un medicamento llamado axitinib como su primer tratamiento cuando su cáncer de riñón se ha diseminado o no se puede extirpar mediante cirugía (CCR avanzado)

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

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

- Padece algún trastorno del sistema inmunológico como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o lupus sistémico
- Recibió un trasplante de órgano, como un riñón o hígado
- Ha recibido o planea recibir un trasplante de células madre que usa células madre de donantes (alogénicas)
- Tiene problemas pulmonares o respiratorios
- Tiene cualquier problema de hígado
- Tiene otros problemas médicos
- Está embarazada o planea quedar embarazada
 - KEYTRUDA puede dañar a su bebé en gestación.
 - Su médico le hará una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con KEYTRUDA
 - Usted deberá utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz durante y al menos por 4 meses después de la última dosis de KEYTRUDA. Hable con su médico acerca de métodos anticonceptivos que pueda usar durante este tiempo.
 - Informe de inmediato a su médico si piensa que puede estar embarazada o si llega a quedar embarazada durante el tratamiento con KEYTRUDA.
- Está amamantando o planea amamantar.
 - No se sabe si KEYTRUDA pasa a su leche materna.
 - No amamante durante el tratamiento con KEYTRUDA y durante 4 meses después de la última dosis de KEYTRUDA

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

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

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

4. **Cómo voy a recibir KEYTRUDA?**

- Su médico le administrará KEYTRUDA en su vena a través de una guía intravenosa (IV) durante 30 minutos.
- En adultos, KEYTRUDA generalmente se administra cada 3 semanas o cada 6 semanas, dependiendo de la dosis de KEYTRUDA que este recibiendo.
- En pacientes pediátricos, KEYTRUDA generalmente se administra cada 3 semanas.
- Su médico decidirá cuántas aplicaciones necesitará.
- Su médico le solicitará análisis de sangre para verificar si tiene efectos secundarios.
- Si olvida alguna cita, llame a su médico tan pronto como sea posible para reprogramarla.

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

KEYTRUDA puede causar efectos secundarios serios. Consulte la sección “CUÁL ES LA INFORMACIÓN MAS IMPORTANTE QUE DEBO SABER SOBRE KEYTRUDA?”

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

Los efectos secundarios comunes de KEYTRUDA cuando se administra junto determinados productos quimioterápicos incluyen: sensación de cansancio o debilidad, náuseas, estreñimiento, diarrea, disminución del apetito, erupción cutánea, vómitos, tos, dificultad para respirar, fiebre, pérdida de cabello, inflamación de los nervios que pueden causar dolor, debilidad y parálisis en los brazos y piernas, hinchazón del revestimiento de la boca, nariz, ojos, garganta, intestinos o vagina, y llagas en la boca. .

Los efectos secundarios comunes de KEYTRUDA cuando se administra con axitinib incluyen: diarrea, cansancio o debilidad, presión arterial alta, problemas hepáticos, niveles bajos de hormona tiroidea, disminución del apetito, ampollas o erupciones en las palmas de las manos y plantas de los pies, náuseas, llagas en la boca o hinchazón del revestimiento de la boca, nariz, ojos, garganta, intestinos o vagina, ronquera, erupción cutánea, tos y estreñimiento.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

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

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

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

6. Cuáles son los ingredientes de KEYTRUDA?

Ingrediente activo: pembrolizumab

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

7. CÓMO DEBO CONSERVAR KEYTRUDA?

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

8. CÓMO 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 revisó por última vez en:

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

Página 133 de 134

"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)**, Dublín 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)

MU-MK3475-000002901-AR-PC-IV-q6w-400mg-dosing-resub



BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277293820

Jose Nerone
Apoderado



NERONE José Marcos

firma
Digital

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

Página 134 de 134



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-32404986 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.10 19:26:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.10 19:26:45 -03:00