

Avances de la inmunoterapia en el cáncer de pulmón



Dr. Luis González Machado

Oncólogo Radioterapeuta

Ex-Profesor Adjunto del Departamento de Oncología, Hospital de Clínicas

Ex-Director Técnico del Instituto Nacional de Oncología.

Director Técnico de Informédica - Farmanuario

Director Ejecutivo de Clínica Médica Medpoint, Montevideo, Uruguay.

KEYTRUDA® es el anti PD1 aprobado en:

Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (CPCNP)¹

- KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés) $\geq 50\%$ sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK. (Keynote-024)¹
- KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS $\geq 1\%$ y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK deben haber recibido también terapia dirigida antes de recibir KEYTRUDA. (Keynote-010)²

Melanoma

- KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos. (Keynote-001, 002 y 006)⁴

Carcinoma Urotelial

- KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que hayan recibido quimioterapia previa basada en platino (Keynote-045)³
- KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino. (Keynote-052)⁵

Linfoma de Hodgkin Clásico

- KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (LHC) en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y a brentuximab vedotina (BV), o que no son candidatos a trasplante y no han respondido a BV. (Keynote-087 y Keynote-013)⁶

Antes de prescribir KEYTRUDA, consulte la información para prescribir completa.

1. Rizk M, Brahmer J, Abrams D, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *New Eng J Med*. 2015; 372(18):1825-1835.
 2. Herbst RL, Baas P, Kim D-W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; publicado en línea el 18 de diciembre. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00281-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00281-1)
 3. Bellmunt J, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *New Eng J Med*. February 17, 2017. Published at NEJM.org.
 4. Larkin J, et al. The LBA3402 Study. *ASCO Meeting Abstracts*. 2017. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.3501>
 5. Durrón H, et al. Safety and Tumor Responses with Lembroizumab (Anti-PD-1) in Metastatic Urothelial Carcinoma. *New Eng J Med*. 2017; 376:1251-1261.
 6. Aron J, et al. First-line pembrolizumab in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017. Published Online September 26, 2017. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30455-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30455-2)
 7. Robert C, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England Journal of Medicine*. April 19, 2015.
 8. Aron J, et al. First-line pembrolizumab in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017. Published Online September 26, 2017. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30455-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30455-2)
 9. Robert C, et al. Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Resected/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. Published at JCO.org on April 25, 2017.
 10. Philip A, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. Published online ahead of print at www.jco.org on June 27, 2016.



Resumen. En el marco de los avances terapéuticos para el cáncer de pulmón no a pequeñas células, la inmunoterapia ha redefinido nuevos esquemas.

Inicialmente probada en segunda línea, la inmunoterapia se ha ido incorporando en primera línea de tratamiento, a partir de nuevos agentes con resultados promisorios.

En la presente revisión se analizan los procesos y mecanismos de acción involucrados en la inmunoterapia y se presentan sus aportes a la mejora del control y sobrevida del cáncer de pulmón.

Abstract. In the context of advances in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC), immunotherapy has redefined the therapeutic schemes.

Initially indicated in the second line, immunotherapy has begun to be incorporated in the first line of treatment, starting from new agents that show promising results.

In the present review, the processes and mechanisms of action involved in immunotherapy are analyzed and their contributions to the improvement of the control and survival of lung cancer are presented.

Palabras clave: cáncer de pulmón, inmunoterapia, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1.
Key words: lung cancer, immunotherapy, PD-1 inhibitors, PD-L1 inhibitors.

Introducción

El cáncer de pulmón no a pequeñas células (CPNPC) es una entidad de muy mal pronóstico, con una supervivencia global al año de 5% en pacientes no tratados.

Los resultados del tratamiento de esta enfermedad han experimentado mejoras notorias en los últimos años, sustentados en los avances en cada una de las disciplinas que se integran en su terapéutica.

La **quimioterapia** ha definido esquemas bien probados y eficientes, tanto para el tratamiento adyuvante como en neoadyuvancia, basados en sales de platino. Gracias a ello, el cirujano de tórax puede resear y tratar con criterio curativo a pacientes que hasta hace poco tiempo eran candidatos sólo a tratamiento paliativo. Como expresara Santini en esta misma publicación⁽¹⁾, hay avances claros en la **radioterapia**, se logra entregar con más precisión mayores dosis en menor tiempo

(SBRT), lo que aumenta las tasas de control local de la enfermedad.

Adicionalmente, un nuevo recurso terapéutico ha hecho irrupción en el horizonte: la **inmunoterapia**.

Año tras año se publican series de pacientes y estudios cada vez de mayor alcance que nos presentan los logros de este nuevo integrante del armamentario terapéutico para el cáncer de pulmón.

La inmunoterapia ha mejorado y cambiado el tratamiento del cáncer de pulmón, a través de nuevos agentes específicos que prontamente demostraron sus resultados como segunda línea de tratamiento: **los inhibidores del punto de control inmunitario**. Progresivamente, estos agentes han comenzado a mostrar impacto en la primera línea de tratamiento, a partir de un mayor conocimiento de sus mecanismos de acción.

Si bien el panorama es auspicioso, la evaluación del impacto global en el pronóstico del cáncer de pulmón requiere que se continúen desarrollando estudios que permitan analizar la sobrevida a largo plazo de los pacientes⁽²⁾.

E-mail: gmachado@adinet.com.uy

Inmunología e inmunoterapia

El más profundo conocimiento de los mecanismos biológicos implicados en la respuesta inmunitaria frente al tumor, ha posibilitado la introducción de nuevas terapias racionalmente sustentadas.

La inmunoterapia se desarrolló inicialmente como complemento del tratamiento de otros tumores, pero no sobre el cáncer de pulmón, ya que durante años se pensó que éste no era inmunogénico. No obstante, la investigación comprobó en el cáncer de pulmón la existencia de niveles elevados de proteínas y factores asociados a linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA-4) y ligandos de muerte programada 1 (PD-1 y PD-L1) entre otros, que dan sustento a la inmunoterapia.

El sistema inmune adaptativo actúa en el control del crecimiento tumoral principalmente a través de la **activación de las células T**.

Hoy se conocen mecanismos por los cuales el tumor frena esta activación y dejan vía libre al crecimiento tumoral. La **neutralización de estos mecanismos**, restaurando los procesos de autodefensa del organismo a través de sus células T, se ha convertido en un blanco para los agentes inmunoterápicos.

Las células tumorales liberan antígenos tumorales que son reconocidos por las células presentadoras de antígeno (APC) o las células dendríticas (CD).

Estas APC interactúan con las células T CD4+ y CD8+, promoviendo la proliferación de varios subtipos de células T que también reconocen el antígeno tumoral. De ellas derivan células T citotóxicas CD8+ que infiltran el tumor –**linfocitos infiltrantes de tumor (TIL)**–.

En el mismo proceso, otras células T se diferencian y se convierten en células T reguladoras o supresoras (Tregs). Estas células Tregs actúan sobre varios **puntos de control inmunitario** que dificultan este proceso de activación de células T a través de la activación de los **receptores CTLA-4 y PD-1/PD-L1**.

Se ha interpretado que la inducción de estos puntos de control sería un mecanismo normal de control, con el fin de evitar en el paciente una acción tóxica, autoinmune. Sin embargo, en el microambiente tumoral la activación de estos puntos de control inmunitario actúan **frenando la respuesta de células T antitumorales**. La actividad inmunitaria de los linfocitos T es suprimida por la proteína **PD-L1** tumoral al unirse a su ligando, la proteína **PD-1**.

Agentes inhibidores del punto de control inmunitario

A partir de la comprensión del descrito mecanismo de **supresión de la actividad inmunitaria**, se definió como un objetivo de la investigación la búsqueda de

agentes que se unan a PD-1 para impedir que se frene la respuesta de las células T antitumorales.

Se desarrollaron así anticuerpos que se dirigen a la vía de la muerte programada 1 (PD-1). Los inhibidores de PD-1 y su ligando PD-L1 son efectivos en varios tipos de cáncer.

Distintos estudios clínicos evaluaron la efectividad de anticuerpos dirigidos a PD-1 y PD-L1, tales como **nivolumab y pembrolizumab**, los que demostraron una eficacia prometedora en el cáncer de pulmón, al igual que en el melanoma⁽³⁾ (ver figura 1).

Varios estudios comprobaron mejoría de la supervivencia con estos agentes únicos en comparación con quimioterapia en el tratamiento de segunda línea de NSCLC. En función de estos hallazgos, se otorgó la aprobación a la terapia de bloqueo PD-1/PD-L1 con **inhibidores del punto de control inmunitario** para el tratamiento de ciertos subgrupos de pacientes con CPNPC avanzado^(4,5).

Los referidos estudios con inhibidores de PD-1 y PD-L1 como nivolumab y pembrolizumab demostraron una eficacia mejorada y una respuesta de mayor duración en pacientes pretratados, en comparación con la quimioterapia estándar, con mayor supervivencia global y tasas de respuesta más altas⁽⁶⁾.

A partir de estas comprobaciones en pacientes pretratados, se realizaron nuevos estudios con la terapia de bloqueo del punto de control, que al confirmar su eficacia animaron a su investigación y aplicación como primera línea de tratamiento.

La comprobación de mejoría en la sobrevida libre de progresión con **pembrolizumab** determinó su aprobación por parte de la FDA como primera línea para tumores con >50% de positividad PD-L1 y estableció un nuevo estándar. También se aprobó pembrolizumab para tratamiento de pacientes en recaída luego de quimioterapia con platino y PD-L1 en al menos 1% de células tumorales.

Más recientemente, el biológico se aprobó para tratamiento de primera línea **en asociación con pemetrexed y carboplatino para pacientes no pretratados, independientemente de la expresión de la proteína PD-L1**.

Adicionalmente este agente está siendo evaluado en neoadyuvancia y adyuvancia, lo que pueden conducir a un aumento significativo de la supervivencia del cáncer de pulmón.

Otro agente nuevo, **atezolizumab**, se dirige a PD-L1 e interfiere con la interacción entre PD-L1 y PD-1 así como con PD-L1 y B7-1 (ver figura 1). En varios estudios este fármaco obtuvo una sobrevida global más alta en comparación con docetaxel en todas las histologías y los subgrupos PD-L1 en CPNPC pretratados avanzados. Los pacientes se beneficiaron independientemente del estado e histología y concentración de PD-L1⁽⁷⁾.

Terapia de combinación

Como sólo un subconjunto de pacientes con CPNPC responde a la terapia de bloqueo del punto de control, se han propuesto nuevas combinaciones de terapia para aumentar las tasas de respuesta y la eficacia.

Se está estudiando actualmente el uso de agentes anti-PD-1 en combinación con **ipilimumab**. Se evalúa el valor de la combinación de **nivolumab e ipilimumab**, así como **pembrolizumab** en combinación con **ipilimumab** en CPNPC avanzado y pretratado⁽⁸⁾.

Pembrolizumab está siendo evaluado también en combinación con quimiorradioterapia concurrente para CPNPC en estadio III⁽⁹⁾.

Otros ensayos están evaluando **pembrolizumab** en combinación con **entinostat** en CPNPC avanzado y pretratado.

Pembrolizumab se está evaluando también en combinación con azacitadina oral en CPNPC avanzado y pretratado, ya que los agentes hipometilantes como la azacitadina pueden conducir a cambios epigenéticos que se cree conducen a un aumento de la inmunogenicidad tumoral y mejora de la respuesta a la inmunoterapia.

Mecanismos de resistencia

Una importante ventaja de la inmunoterapia es que la duración de la respuesta a la inhibición de PD-1/PD-L1 es francamente mayor en comparación con los regímenes citotóxicos. No obstante, en algunos pacientes el tumor progresa por fenómenos de resistencia cuya causa es motivo de investigación.

En pacientes que inicialmente respondieron a la inhibición del punto de control inmunitario PD-1 y luego progresaron se encontraron mutaciones en genes de la vía del interferón, pérdida de función y alteración en las proteínas JAK1, JAK2 y B2M asociadas con las vías de señalización del interferón.

Estos mecanismos de resistencia a la inhibición del punto de control en el cáncer de pulmón son objetivos terapéuticos a estudiar, importantes para los pacientes que progresan luego de una respuesta inicial⁽¹⁰⁾.

El aumento de Tregs en el entorno del tumor puede ser responsable de la resistencia adquirida y proporcionar otro objetivo terapéutico para prevenir o superar la resistencia.

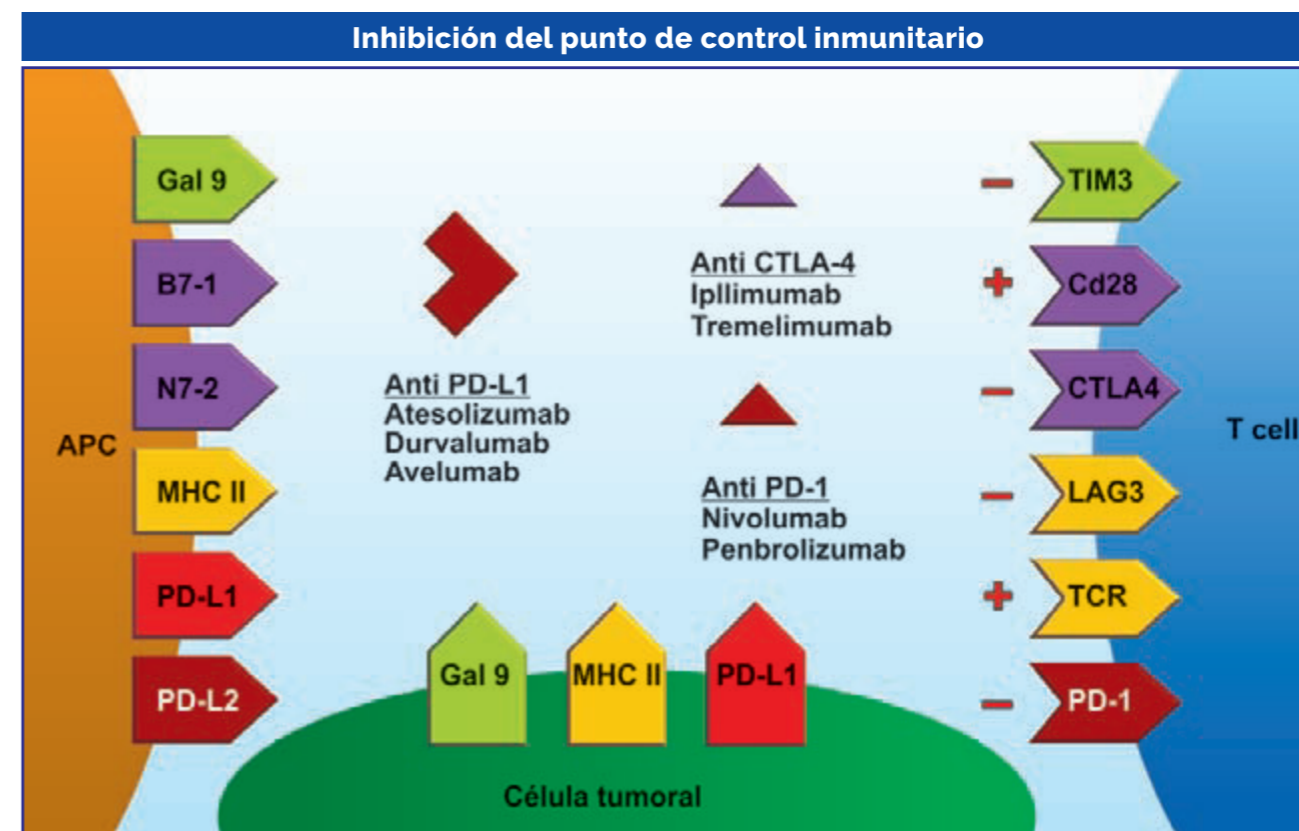


Figura 1 La respuesta de las células T está determinada por múltiples interacciones receptor-ligando. A partir del antígeno presentado por la célula APC se promueve la proliferación y activación de células T específicas de antígeno. La unión a PD-L1 o PD-1 puede amortiguar esta respuesta. Nivolumab y pembrolizumab inhiben PD-1, mientras que atezolizumab, durvalumab y avelumab inhiben la PD-L1, mecanismo por el que se promueve o restaura la activación de las células T. Modificado de Schiller, JH⁽¹³⁾.

Conclusiones

La inmunoterapia con bloqueo del punto de control ha tenido un impacto favorable en el tratamiento del cáncer de pulmón no a pequeñas células.

Los inhibidores de PD-1/PD-L1 como *pembrolizumab* y *nivolumab* han demostrado una eficacia mejorada y una respuesta de mayor duración en comparación con la quimioterapia estándar (*docetaxel*).

El tratamiento proporciona beneficio en pacientes con carcinoma de células escamosas avanzado independientemente del estado de PD-L1. *Pembrolizumab* muestra beneficios en pacientes con PD-L1 positivos independientemente de la histología.

Dado los hallazgos prometedores en el paciente pretratado, la terapia de bloqueo del punto de control ha avanzado a la primera línea. Los agentes anti-PD-L1 también se están probando como monoterapia, al igual que la terapia de combinación de *pembrolizumab* y *quimioterapia*, y también se está examinando en neoadyuvancia y adyuvancia, lo que puede conducir a un aumento significativo de la supervivencia del cáncer de pulmón.

El beneficio de la inhibición del punto de control no se limita al cáncer de pulmón. Recientemente se han aprobado nuevas indicaciones para *pembrolizumab* en otros tumores, como cáncer de vejiga, linfomas, cánceres de la esfera ORL y unión gastroesofágica, evidenciando la

potencialidad del mecanismo de acción involucrado para la regulación del crecimiento tumoral.

A su vez, dentro del cáncer de pulmón, además de su efectividad en CPNPC, se han observado también resultados prometedores en cáncer de pulmón a pequeñas células (SCLC).

Están en curso ensayos para el bloqueo del punto de control en el mesotelioma maligno, e incluyen terapias como *pembrolizumab*, *nivolumab*, *tremelimumab*, *avelumab* y *durvalumab*, principalmente en el paciente pretratado.

Algunos investigadores han comenzado a preconizar que la asociación de *carboplatino-pemetrexed* y *pembrolizumab* puede pasar a ser la terapia estándar de primera línea para los pacientes con CPCNP de células no escamosas que carecen de mutaciones, en particular para pacientes con un puntaje de PD-L1 de menos del 50%. El futuro de estos agentes como monoterapia y en combinación con nuevos agentes parece muy prometedor para el cáncer de pulmón⁽¹¹⁾.

No obstante, quedan muchas preguntas que requieren más investigación sobre el uso adecuado de estos agentes, incluida la duración de su uso⁽¹²⁾, que biomarcadores serán predictivos de respuesta o toxicidad, qué factores conducen a la resistencia adquirida y qué combinaciones serán las más efectivas para vencer y prevenir la resistencia.

Recibido: 16/03/2018
Aprobado: 25/05/2018

Bibliografía

- Santini A. Avances de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón. Tendencias en Medicina. Uruguay. Noviembre 2017. >Año XXVI N° 51 67-76.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012;366(26):2443-2454. doi: 10.1056/NEJMoa1200690.
- Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Wolchok JD, Hersey P, Joseph RW, Weber JS, Dronca R, Gangadhar TC, Patnaik A, Zarour H, Joshua AM, Gergich K, Ellassais-Schaap J, Algazi A, Mateus C, Coasberg P, Tumei PC, Chmielowski B, Ebbinghaus SW, Li XN, Kang SP, Ribas A. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med. 2013;369(2):134-144. doi: 10.1056/NEJMoa1305133.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015;373:1627-1639.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015;373:123-135.
- Ma W, Gilligan BM, Yuan J, Li T. Current status and perspectives in translational biomarker research for PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade therapy. J Hematol Oncol. 2016;9(1):47. doi: 10.1186/s13045-016-0277-y.
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinar F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanzet M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017;389(10066):255-265. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X.
- Gubens MA, Sequist LV, Stevenson J, Powell SF, Villaruz LC, Gadgeel SM, Langer CJ, Patnaik A, Borghaei H, Jalal SI, Fiore J, Ge JY, Raftopoulos H, Gandhi L. Phase I/II study of pembrolizumab (pembro) plus ipilimumab (ipi) as second-line therapy for NSCLC: KEYNOTE-021 cohorts D and H. ASCO Meeting Abstracts. 2016;34(15_suppl):9027.
- Durm GA, Kio EA, Fisher WB, Titzer ML, Jabbour S, Breen T, Liu Z, Hanna NH. Phase II trial of consolidation Pembrolizumab following concurrent chemoradiation in patients (pts) with unresectable or inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): initial safety data from HCRN LUN 14-179. ASCO Meeting Abstracts. 2016;34(15_suppl):e20025.
- Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, Escuin-Ordinas H, Hugo W, Hu-Lieskovan S, Torrejon DY, Abril-Rodriguez G, Sandoval S, Barthly L, Saco J, Homet Moreno B, Mezzadra R, Chmielowski B, Ruchalski K, Shintaku IP, Sanchez PJ, Puig-Saus C, Cherry G, Seja E, Kong X, Pang J, Berent-Maoz B, Comin-Anduix B, Graeber TG, Tumei PC, Schumacher TN, Lo RS, Ribas A. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. N Engl J Med. 2016;375(9):819-829. doi: 10.1056/NEJMoa1604958.
- Davar D, Socinski MA, Dacic S, Burns TF. Near complete response after single dose of nivolumab in patient with advanced heavily pre-treated KRAS mutant pulmonary adenocarcinoma. Exp Hematol Oncol. 2015;4:34. doi: 10.1186/s40164-015-0029-7.
- Somasundaram A, Burns T. The next generation of immunotherapy: keeping lung cancer in check. J Hematol Oncol. 2017; 10: 87.
- Schiller, JH. A New Standard of Care for Advanced Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 378:2135-2137 DOI: 10.1056/NEJMe1804364.



Blau Farmacéutica,

PRODUCTOS DE BLAUFARMA URUGUAY - LÍNEA ACTUAL

LÍNEA ONCOLÓGICA

Ácido Zoledronico 4 mg / 5 mL	Gemcitabina 200 mg	Carboplatino 150 / 15 mL
Cisplatino 50 mg	Gemcitabina 1000 mg	Carboplatino 450 / 45 mL
Citarabina 100 mg	Mesna 400 mg / 4 mL	Flutamida 250 mg
Citarabina 500 mg	Paclitaxel 30 mg	Tamoxifeno 10 mg
Etoposido 100 mg	Paclitaxel 100 mg	Tamoxifeno 20 mg
Ondansetron 8 mg / 4 mL	Paclitaxel 300 mg	Oxaliplatino 50 mg
	Metotrexato 2,5 mg	Oxaliplatino 100 mg

PROXIMO LANZAMIENTO:

Pemetrexed Blaufarma Uruguay 100 mg
Pemetrexed Blaufarma Uruguay 50 mg
Polvo liofilizado para solución inyectable

BLAU FARMACÉUTICA S.A. - Headquarter - BRASIL - Rodovia Raposo Tavares, Km 30,5 n° 2.833 - Barro Branco - 06705-030 - Cotia - SP - Brasil
Tel.: +55 11 4615-9400 - Fax: +55 11 4615-9401 - SAM: 0800-7015399 - sac@blau.com.br - www.blau.com.br - **BLAUFARMA URUGUAY** - Calle Dr. Luis Bonavita, n° 1.266 - Piso 1 - Oficina 105 - Torre IV - WTC (11.300) - Montevideo - Uruguay - Tel.: (598) 2626-1616 - Fax: (598) 2626-1717 - sac@blaufarma.com.uy - www.blau.com.uy - **BLAU FARMACÉUTICA COLOMBIA S.A.S.** - Calle 110, n° 9-25 - Oficina 810 - Bogotá D.C. - Colombia - Tel.: +57 1 7420010 - info@blaufarma.com.co - www.blaufarma.com.co - **BLAU FARMACÉUTICA ARGENTINA S.A.** - Camila O'Gorman, 412 - Piso 10 - Torre WTC II - (C1107DED) - CABA - Argentina - Tel.: +54 11 2152-3100 - Fax: +54 11 2152-3101 - Info@blaufarma.com.ar - www.blaufarma.com.ar - **BLAU FARMACÉUTICA PERU S.A.C.** - Avenida República de Panamá, n° 3.418 - Oficina 301 - Interior 20 - Torre Barlovento - Distrito San Isidro - Lima - Peru - Tel.: +51 1 5004056 - **BLAU FARMACÉUTICA CHILE SpA** - Dirección: Calle Miraflores, n° 222 - Piso 2B - Santiago - Chile - Tel.: +56 2 2307-4000.

Blau Farmacéutica, cuenta con plantas productivas segregadas para la producción de oncológicos, biológicos, inyectables generales y antibióticos. Todas las plantas cuentan con certificación GMP de ANVISA (Brasil) e INVIMA (Colombia).

