

Public Assessment Report
KEYTRUDA

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: KEYTRUDA
Bentuk sediaan	: Cairan Untuk Infus
Zat aktif	: Tiap 4 ml mengandung: Pembrolizumab 100 mg
Kemasan	: Dus, 1 vial @ 4 ml
Pendaftar	: PT Organon Pharma Indonesia Tbk
Produsen	: Diproduksi dan Dikemas Oleh MSD INTERNATIONAL GMBH T/A MSD IRELAND (CARLOW), COUNTY CARLOW, Ireland Dirilis Oleh MERCK SHARP & DOHME BV,
Kategori Registrasi	: Registrasi produk biologi yang sudah terdaftar dengan indikasi dan posologi baru
Indikasi yang diajukan:	: <i>Malignant Pleural Mesothelioma</i> <i>KEYTRUDA, in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult and pediatric (12 years and older) patients with unresectable advanced or metastatic Malignant Pleural Mesothelioma (MPM).</i>
Posologi yang diajukan	: <i>Recommended Dosing</i> <i>KEYTRUDA is administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks.</i> <i>The recommended dose of KEYTRUDA is:</i> • <i>200 mg for: the adjuvant treatment of NSCLC, the adjuvant treatment of melanoma, previously untreated NSCLC, HNSCC, esophageal cancer, urothelial carcinoma, RCC, cHL, colorectal cancer, triple-negative breast cancer, cervical cancer, hepatocellular carcinoma, gastric cancer as combination therapy, endometrial carcinoma in combination therapy, biliary tract carcinoma, first-line treatment of gastric cancer as combination therapy, or first-line treatment of MPM</i> • <i>2 mg/kg for unresectable or metastatic melanoma or previously treated NSCLC as monotherapy</i> <i>For use in combination, see the prescribing information for the concomitant therapies.</i> <i>[...]</i> 2.2 <i>Pediatric Patients</i> <i>In cHL and MPM, the recommended dose of KEYTRUDA in pediatric patients is 2 mg/kg (up to a maximum of 200 mg), administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks.</i>

PENGANTAR

Pembrolizumab diajukan untuk penambahan indikasi dan posologi baru dalam kombinasi dengan pemetrexed dan kemoterapi platinum untuk pengobatan *first line* pada dewasa dan anak-anak (12 tahun ke atas) yang menderita *unresectable advanced* atau *metastatic* Malignant Pleural Mesothelioma.

ASPEK MUTU

Tidak ada evaluasi aspek mutu pada pengajuan registrasi variasi indikasi dan posologi baru ini.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Tidak ada Evaluasi terkait Data Non Klinik

Studi Klinik

Untuk mendukung registrasi penambahan indikasi dan posologi untuk *Malignant Pleural Mesothelioma* (MPM) sesuai yang diajukan, diserahkan 1 (satu) studi klinik fase 2/3 (P483V01MK3475/Keynote-483), *Periodic Safety Update Report* (PSUR), dan dokumen Perencanaan Manajemen Risiko (RMP). Studi klinik Keynote-483 (n= 440) dilakukan pada pasien dengan *unresectable advanced or metastatic* MPM, yang membandingkan pemberian pembrolizumab plus kemoterapi (pemetrexed and kemoterapi platinum) dengan kemoterapi.

- A. Hasil evaluasi terhadap studi Keynote 483 (report date 12 Maret 2024), menunjukkan:
1. Pemberian pembrolizumab plus kemoterapi menunjukkan hasil efikasi lebih baik dibandingkan kelompok kemoterapi (pemetrexed + kemoterapi platinum) sebagai berikut:
 - a. *Median Overall Survival* (OS): 17,3 vs 16,1 bulan (*Hazard Ratio*/HR = 0,79, 95% CI: 0,64, 0,98)
 - b. *Median Progression Free Survival* (PFS) per mRECIST by BICR: 7,1 vs 7,1 (HR = 0,80, 95% CI: 0,65, 0,99)
 - c. *Confirmed Objective Response Rate* (ORR) per mRECIST by BICR: 52,3% vs 28,9% (*estimates difference* 23,5%; 95% CI 14,6%, 32,0%)
 - d. *Median Duration of Response* (DOR) per mRECIST by BICR: 6,9 bulan (95% CI: 5,8, 8,3) vs 6,8 bulan (95% CI: 5,5 ,8,5)
 2. Hasil penilaian keamanan menunjukkan:
 - a. Secara umum, *Adverse Events* (AEs) pada studi Keynote 483 konsisten dengan profil keamanan yang sudah diketahui dari komponen individual pembrolizumab + kemoterapi platinum.
 - b. Median durasi paparan lebih lama pada kelompok pembrolizumab + kemoterapi platinum dibandingkan dengan kelompok kemoterapi (masing-masing 211 vs 107 hari). Oleh karena itu, kelompok pembrolizumab + kemoterapi platinum hampir secara keseluruhan menunjukkan *Adverse Events* (AEs) yang terlihat lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kemoterapi:
 - *Drug-related* AE: 90% vs 81,5%, *grade 3-5 drug-related* AE: 30,7% vs 16,8%, *serious drug-related* AE: 27,8% vs 8,2%.
 - Terdapat 9 kematian yang berhubungan dengan obat uji, 7 pada kelompok pembrolizumab + kemoterapi platinum dan 2 pada kelompok kemoterapi.

Ketika disesuaikan dengan paparan, tingkat AE dalam setiap kategori sebanding antara kelompok *treatment* kecuali untuk AE dan *Drug-related* AE, dimana lebih rendah pada kelompok pembrolizumab + kemoterapi platinum.
 3. Studi Keynote 483 menginklusi subyek dewasa berusia ≥ 18 tahun.
 4. Berdasarkan PSUR (periode 04 September 2023 hingga 3 September 2024), terdapat pembaharuan data keamanan yang mencakup *safety information for patient with MPM*. Tidak ada isu keamanan baru yang dilaporkan.
 5. Berdasarkan RMP (*data lock point* 3 September 2023), terdapat perhatian utama pada kejadian *immune-mediated pneumonitis*. *Risk Minimisation Measures* rutin yang diajukan dapat dipertimbangkan.

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Pembrolizumab diajukan untuk penambahan indikasi dan posologi baru dalam kombinasi dengan pemetrexed dan kemoterapi platinum untuk pengobatan *first line* pada dewasa dan anak (12 tahun ke atas) yang menderita *advanced* atau *metastatic Malignant Pleural Mesothelioma*.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh, pembrolizumab dalam kombinasi dengan kemoterapi (pemetrexed dan kemoterapi platinum) memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

1. Aspek yang menguntungkan
 - a. Pemberian pembrolizumab plus kemoterapi menunjukkan peningkatan yang signifikan secara statistik dan bermakna secara klinis pada *Overall Survival* (OS), PFS dan ORR dibandingkan dengan kelompok kemoterapi (pemetrexed dan kemoterapi platinum).
 - b. Secara umum *Adverse Events* (AEs) pada studi Keynote 483 konsisten dengan profil keamanan Pembrolizumab dan kemoterapi platinum yang sudah diketahui.
2. Aspek yang tidak menguntungkan
 - a. Secara umum, *Adverse Events* (AEs) yang paling sering terjadi pada penggunaan pembrolizumab dalam kombinasi dengan kemoterapi (pemetrexed dan kemoterapi platinum) untuk indikasi *Malignant Pleural Mesothelioma* adalah : kelelahan, mual, konstipasi dan diare.

3. Ketidakpastian dan keterbatasan
- a. Studi Keynote 483 melibatkan subjek dewasa berusia ≥ 18 tahun.

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Secara keseluruhan, pembrolizumab dalam kombinasi dengan kemoterapi (pemetrexed dan kemoterapi platinum) menunjukkan kemanfaatan dalam pengobatan *Malignant Pleural Mesothelioma* (MPM). Profil keamanan kombinasi tersebut umumnya dapat dikelola, dan tidak ada *issue* keamanan baru. Dengan demikian, dipertimbangkan manfaat pembrolizumab dalam kombinasi dengan kemoterapi (pemetrexed dan kemoterapi platinum) lebih besar dari risikonya sesuai dengan indikasi dan posologi yang disetujui di bawah ini.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Keytruda diterima dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication

....

Malignant Pleural Mesothelioma
KEYTRUDA, in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy, is indicated for adults with unresectable advanced or metastatic malignant pleural mesothelioma (MPM).

Posology :

....

Recommended Dosing

KEYTRUDA is administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks.

- The recommended dose of KEYTRUDA is:*
- 200 mg every 3 weeks for: the adjuvant treatment of NSCLC, the adjuvant treatment of melanoma, previously untreated NSCLC, HNSCC, esophageal cancer, urothelial carcinoma, RCC, cHL, colorectal cancer, triple-negative breast cancer, cervical cancer, hepatocellular carcinoma, gastric cancer as combination therapy, endometrial carcinoma in combination therapy, biliary tract carcinoma, first-line treatment of gastric cancer as combination therapy, or first-line treatment of MPM
 - 200 mg every 3 weeks or 400 mg every 6 weeks for endometrial carcinoma in combination therapy
 - 2 mg/kg every 3 weeks for unresectable or metastatic melanoma or previously treated NSCLC as monotherapy

For use in combination, see the prescribing information for the concomitant therapies

....