

**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: : *Malignant Pleural Mesothelioma*

*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).*

Posologi yang diajukan : *Recommended Dosing*

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

*The recommended dose of KEYTRUDA is:*

- *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, ~~or~~ first-line treatment of gastric cancer as combination therapy, **or first-line treatment of MPM***
- *2 mg/kg for unresectable or metastatic melanoma or previously treated NSCLC as monotherapy*

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

*[...]*

2.2

*Pediatric Patients*

*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.*

**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  $\geq 18$  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  $\geq 18$  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*

.....