

Public Assessment Report
(Variation)
DARZALEX FASPRO

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	DARZALEX FASPRO
Bentuk sediaan	:	Larutan Injeksi
Zat aktif	:	Tiap vial mengandung: Daratumumab 1800 mg
Kemasan	:	Dus, 1 vial @ 15 mL
Pendaftar	:	PT. Integrated Healthcare Indonesia
Produsen	:	Cilag AG, Schaffhausen, Switzerland
Kategori registrasi	:	Penambahan indikasi dan posologi baru <i>Multiple Myeloma</i> <i>DARZALEX FASPRO is indicated:</i> ...
		<ul style="list-style-type: none">• <i>DARZALEX FASPRO® in combination with pomalidomide and dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received one prior therapy containing a proteasome inhibitor and lenalidomide and were lenalidomide-refractory, or who have received at least two prior therapies that included lenalidomide and a proteasome inhibitor and have demonstrated disease progression on or after the last therapy (see section 5.1)</i> ...
Posologi yang diajukan	:	 <i>Posology</i> <i>Multiple myeloma</i> <i>Dosing schedule in combination with lenalidomide and dexamethasone or pomalidomide and dexamethasone (4-week cycle regimen) and for monotherapy</i> <i>The recommended dose is 1800 mg of DARZALEX FASPRO solution for subcutaneous injection administered over approximately 3-5 minutes according to the following dosing schedule in table 1.</i>

Table 1: DARZALEX FASPRO dosing schedule in combination with lenalidomide and dexamethasone (Rd), pomalidomide and dexamethasone (Pd) (4-week cycle dosing regimen) and monotherapy

Weeks	Schedule
Weeks 1 to 8	Weekly (total of 8 doses)
Weeks 9 to 24 ^a	Every two weeks (total of 8 doses)
Week 25 onwards until disease progression ^b	Every four weeks

^a First dose of the every-2-week dosing schedule is given at week 9

^b First dose of the every-4-week dosing schedule is given at week 25

Dexamethasone should be administered at 40 mg/week (or a reduced dose of 20 mg/week for patients >75 years).

...

PENGANTAR

Darzalex Faspro merupakan produk biologi dengan zat aktif daratumumab dan telah mendapatkan izin edar di Indonesia sejak 29 April 2024 dengan indikasi yang disetujui yaitu sebagai: 1) monoterapi untuk pengobatan pasien *multiple myeloma* yang telah menerima setidaknya tiga lini terapi sebelumnya, 2) terapi kombinasi dengan lenalidomide dan deksametason atau bortezomib dan deksametason untuk pengobatan pasien *relapsed* atau *refactory multiple myeloma* yang telah menerima setidaknya satu terapi sebelumnya, 3) terapi kombinasi dengan lenalidomide dan deksametason atau bortezomib, melphalan dan prednisone untuk pengobatan pasien *multiple myeloma* yang baru didiagnosis yang tidak memenuhi syarat untuk transplantasi *autologous stem cell*, dan 4) terapi kombinasi dengan siklofosfamid, bortezomib dan deksametason untuk pengobatan pasien AL amyloidosis.

Saat ini pendaftar mengajukan penambahan indikasi sebagai terapi kombinasi dengan pomalidomide dan deksametason untuk pengobatan pasien *multiple myeloma* yang telah menerima satu terapi sebelumnya yang mengandung *proteasome inhibitor* (PI) dan lenalidomide dan refrakter terhadap lenalidomide, atau yang telah menerima setidaknya dua terapi sebelumnya yang mencakup lenalidomide dan *proteasome inhibitor* (PI) dan telah menunjukkan perkembangan penyakit pada atau setelah terapi terakhir. Indikasi baru yang diajukan sudah disetujui di negara referensi (Uni Eropa, Inggris, Amerika, Kanada, Jepang, dan Australia). Registrasi indikasi dan posologi baru ini diajukan melalui mekanisme *reliance* terhadap Uni Eropa sebagai negara referensi.

ASPEK MUTU

Tidak ada perubahan yang diajukan.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Nonklinik

Tidak ada studi nonklinik baru yang diserahkan, hal ini dapat diterima karena indikasi baru yang diajukan merupakan pengobatan untuk penyakit yang sama (*multiple myeloma*), tetapi berbeda pada populasi subjek yang menjadi target.

Studi Klinik

Untuk mendukung registrasi penambahan indikasi dan posologi baru Darzalex Faspro melalui jalur 120 Hari Kerja (mekanisme *reliance* dengan Uni Eropa sebagai negara referensi), diserahkan *EMA assessment report*, 2 studi klinik (studi fase Ib MMY1001 dan studi fase III MMY3013), *Periodic Benefit Risk Evaluation Report* (periode 16 November 2021-15 November 2022) dan dokumen Perencanaan Manajemen Risiko/RMP (versi 10.0 tanggal 20 Maret 2024). Informasi terkait studi klinik yang diserahkan sebagai berikut.

1. Studi MMY1001 merupakan studi fase Ib desain desain *open-label, nonrandomized, multicentre*

study yang bertujuan untuk mengevaluasi keamanan tolerabilitas (termasuk penilaian *dose limiting toxicity* [DLT]), dan dosis daratumumab ketika diberikan kepada subjek dengan *multiple myeloma* dalam kombinasi dengan berbagai rejimen pengobatan: Vd (velcade + dexamethason), VMP (velcade + melphalan + prednison), VTd (velcade + thalidomide + dexamethasone), Pd (pomalidomide + dexamethasone) (N= 103).

2. Studi MMY3013, APOLLO, merupakan studi fase III dengan desain *randomized, open-label, active-control, multicenter study* yang bertujuan untuk membandingkan efek Darzalex Faspro (D), kombinasi dengan pomalidomide + dexamethasone (Pd) versus Pd, pada pasien multiple myeloma relaps atau refrakter yang paling sedikit mendapat sekali terapi lenalidomide + proteasome inhibitor (PI) (N= 299).

Hasil evaluasi terhadap studi yang diserahkan sebagai berikut.

1. Berdasarkan studi fase Ib (studi MMY1001, n=103), efikasi daratumumab dalam kombinasi dengan pomalidomide dan dexamethasone (DPd) pada pasien *multiple myeloma* yang sebelumnya diterapi dengan lenalidomide dan bortezomib ditunjukkan dengan nilai *overall response rate* sebesar 59%. *Treatment emergent adverse events* (TEAE) yang paling sering dilaporkan adalah neutropenia (79%), anemia (52%), fatigue (50%), thrombocytopenia (41%), diarrhea (38%), leukopenia (37%), cough (36%), constipation (33%), dyspnea (30%) dan nausea (30%).
2. Berdasarkan EMA *assessment report*, studi fase III MMY3013 (n=304) merupakan studi utama untuk mendukung indikasi Darzalex Faspro dalam kombinasi dengan pomalidomide dan dexamethasone untuk pengobatan *multiple myeloma* pada pasien dewasa. Hasil studi (*primary analysis, data cut-off* 21 Juli 2020) secara keseluruhan menunjukkan pertimbangan manfaat-risiko yang positif pada penggunaan daratumumab:
 - a. Median *progression free survival* (PFS) sebagai *endpoint* primer lebih baik secara bermakna pada kelompok daratumumab+pomalidomide+dexamethasone (DPd) dibanding pomalidomide+ dexamethasone (Pd), yaitu median PFS 12.42 bulan vs 6.93 bulan (*hazard ratio/HR* 0,63, *p-value* 0,0018), dengan *disease progression* lebih rendah pada DPd dibanding Pd (46,36% vs 61,44%). PFS *rate* bulan ke-6, ke-12, dan ke-18 juga lebih baik pada kelompok DPd dibandingkan kelompok Pd berturut turut 69,9% vs 56,7%; 51,7% vs 34,6% dan 42,1% vs 25,5%.
 - b. Parameter *endpoint* sekunder, yaitu *overall response rate* (ORR), *very good partial response* (VGPR), *clinical benefit* (*overall response+minimal response*), *complete response* (CR), *minimal residual disease* (MRD) *negativity rate*, lebih baik pada kelompok DPd. Sedangkan *Overall Survival* (OS) dan *survival rate* pada bulan ke-6, ke-12, dan ke-18 tidak berbeda pada kedua kelompok.
 - c. Secara keseluruhan, kejadian TEAE sebanding antara kelompok DPd dan Pd (masing-masing sebesar 97.3%) dan AE serius (SAE) lebih banyak terjadi pada kelompok DPd. Kejadian TEAE >10% meliputi neutropenia, leukopenia, URTI, asthenia, diarrhea, pneumonia, pyrexia, lymphopenia, peripheral edema.
 - d. SAE dengan kejadian lebih tinggi (>=2%) pada kelompok DPd dibanding Pd adalah pneumonia (15.4% vs 8.0%), *lower respiratory tract infection* (12.1% vs 9.3%), thrombocytopenia (2.7% vs 0.7%), dan syncope (2.0% vs 0%). Namun demikian, penghentian studi akibat TEAE sebanding antara kedua kelompok (2.0% vs 2.7%).

3. *Final analysis* studi MMY3013 (*data cut-off* 31 Mei 2022) menunjukkan hasil:
 - a. Jumlah kematian tidak berbeda antara kelompok DPd dan Pd, tetapi median OS lebih panjang pada kelompok DPd dibanding kelompok Pd yaitu 34,4 bulan vs 23,7 bulan.
 - b. MRD *negativity rate* meningkat pada kelompok DPd, yaitu dari 13 (8,61%) pada *primary analysis* menjadi 22 (14,57%) pada *final analysis*, sedangkan pada kelompok Pd tidak ada perubahan.
 - c. *Time to subsequent antimyeloma therapy* lebih baik pada kelompok DPd dibanding Pd, baik pada analisis 21 Juli 2020 (23,2 bulan vs 11,8 bulan) maupun 31 Mei 2022 (20,04 bulan vs 11,8 bulan).
 - d. Profil keamanan sebanding antara *primary analysis* dengan *final analysis* dalam hal jumlah dan jenis TEAE maupun SAE.
 - e. Profil farmakokinetik menunjukkan kadar daratumumab yang stabil dalam darah, konsisten dengan *half-life* daratumumab sekitar 20 hari dan dapat dideteksi sampai 8 minggu setelah pemberian darumumab SC terakhir.
 - f. Data imunogenisitas menyebutkan 85,7% subjek negatif terhadap *anti-daratumumab antibodies* dan 92,44% subjek negatif terhadap *anti-rHuPH20 antibodies*.
4. Berdasarkan dokumen RMP tanggal 20 Maret 2024, risiko teridentifikasi yang penting pada penggunaan daratumumab adalah gangguan dalam penentuan golongan darah (antigen minor) (*positive indirect Coombs' test*) dan reaktivasi virus Hepatitis B. Tidak ada risiko potensial penting yang dilaporkan.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Darzalex Faspro telah mendapatkan izin edar di Indonesia sejak 29 April 2024. Saat ini pendaftar mengajukan indikasi dan posologi baru untuk Darzalex Faspro yaitu sebagai terapi kombinasi dengan pomalidomide dan deksametason untuk pengobatan pasien *multiple myeloma* yang telah menerima satu terapi sebelumnya yang mengandung *proteasome inhibitor* (PI) dan lenalidomide dan refrakter terhadap lenalidomide, atau yang telah menerima setidaknya dua terapi sebelumnya yang mencakup lenalidomide dan *proteasome inhibitor* (PI) dan telah menunjukkan perkembangan penyakit pada atau setelah terapi.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi klinik, Darzalex Faspro sebagai terapi kombinasi dengan pomalidomide dan deksametason untuk pengobatan *multiple myeloma* memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut.

- a. Efek yang menguntungkan:
 - 1) Efikasi Darzalex Faspro dalam kombinasi dengan pomalidomide dan dexamethasone (DPd) untuk pengobatan *multiple myeloma* menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan pomalidomide dan dexamethasone (Pd) berdasarkan parameter *endpoint primer*:
 - Median *Progression Free Survival* (PFS) 12,42 bulan vs 6,93 bulan (HR 0,63, p-value 0,0018).
 - *Disease progression* 46,36% vs 61,44%.
 - 2) Parameter efikasi lainnya juga terlihat lebih baik pada kelompok DPd, yaitu:
 - *Overall response rate* (ORR), *very good partial response* (VGPR), *clinical benefit* (*overall response+minimal response*), *complete response* (CR), *minimal residual disease* (MRD)

negativity rate lebih baik pada kelompok DPd.

- Median OS lebih panjang yaitu 34,4 bulan vs 23,7 bulan.
- *Time to subsequent antimyeloma therapy* 20,04 bulan vs 11,8 bulan.

b. Efek yang tidak menguntungkan:

- 1) Kejadian TEAE sebanding antara kelompok DPd dan Pd (masing-masing sebesar 97,3%) dan SAE lebih banyak pada kelompok DPd dengan TEAE >10% meliputi neutropenia, leukopenia, URTI, asthenia, diare, pneumonia, demam, limfopenia, dan edema perifer.
 - 2) SAE dilaporkan dengan frekuensi $\geq 2\%$ lebih tinggi pada DPd vs Pd: penuomnia (15,4% vs 8,0%), infeksi saluran napas bawah (12,1% vs 9,3%), trombositopenia (2,7% vs 0,7), dan sinkop (2,0% vs 0%).
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan:
- 1) Belum ada data keamanan jangka panjang.
 - 2) Belum ada data khasiat dan keamanan pada wanita hamil dan menyusui.
 - 3) Belum ada data khasiat dan keamanan pada orang dengan gangguan hati dan ginjal yang berat

Kesimpulan Manfaat-Risiko

Secara keseluruhan, Darzalex Faspro menunjukkan kemanfaatan sebagai terapi kombinasi dengan pomalidomide dan deksametason untuk pengobatan pasien *multiple myeloma* yang telah menerima satu terapi sebelumnya yang mengandung *proteasome inhibitor* (PI) dan lenalidomide dan refrakter terhadap lenalidomide, atau yang telah menerima setidaknya dua terapi sebelumnya yang mencakup lenalidomide dan *proteasome inhibitor* (PI) dan telah menunjukkan perkembangan penyakit pada atau setelah terapi terakhir memberikan efek menguntungkan yang lebih signifikan dibandingkan efek tidak menguntungkan. Risiko efek samping termasuk efek samping serius perlu dikomunikasikan dan dicantumkan dalam Informasi Produk. Pendaftar wajib melakukan pemantauan farmakovigilans dan pelaporan efek samping obat ke Badan POM. Dengan demikian, Darzalex Faspro dipertimbangkan memiliki manfaat yang lebih besar dibanding risikonya.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi penambahan indikasi dan posologi Darzalex Faspro Larutan Injeksi dapat **diterima sesuai indikasi dan posologi yang diajukan.**

Indikasi yang disetujui:

Multiple Myeloma

DARZALEX FASPRO is indicated:

...
DARZALEX FASPRO® in combination with pomalidomide and dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received one prior therapy containing a proteasome inhibitor and lenalidomide and were lenalidomide-refractory, or who have received at least two prior therapies that included lenalidomide and a proteasome inhibitor and have demonstrated disease progression on or after the last therapy (see section 5.1)
...

Posology

Multiple myeloma

Dosing schedule in combination with lenalidomide and dexamethasone or pomalidomide and dexamethasone (4-week cycle regimen) and for monotherapy

The recommended dose is 1800 mg of DARZALEX FASPRO solution for subcutaneous injection administered over approximately 3-5 minutes according to the following dosing schedule in table 1.

*Table 1: DARZALEX FASPRO dosing schedule in combination with lenalidomide and dexamethasone (Rd), **pomalidomide and dexamethasone (Pd)** (4-week cycle dosing regimen) and monotherapy*

<i>Weeks</i>	<i>Schedule</i>
<i>Weeks 1 to 8</i>	<i>Weekly (total of 8 doses)</i>
<i>Weeks 9 to 24^a</i>	<i>Every two weeks (total of 8 doses)</i>
<i>Week 25 onwards until disease progression^b</i>	<i>Every four weeks</i>

^a First dose of the every-2-week dosing schedule is given at week 9

^b First dose of the every-4-week dosing schedule is given at week 25

Dexamethasone should be administered at 40 mg/week (or a reduced dose of 20 mg/week for patients >75 years).

...