

Public Assessment Report
IMJUDO

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: Imjudo
Bentuk sediaan	: Larutan konsentrat untuk infus
Zat aktif	: Tiap vial mengandung : Tremelimumab 25 mg, atau Tremelimumab 300 mg
Kemasan	: Dus, 1 Vial @ 1,25 mL, atau Dus, 1 Vial @ 15 mL
Pendaftar	: AstraZeneca Indonesia
Produsen	: Diproduksi dan Dikemas Oleh VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO. KG, RAVENSBURG, FEDERAL REPUBLIC OF GERMANY Dirilis Oleh ASTRAZENECA AB, SÖDERTÄLJE, SWEDEN
Kategori Registrasi	: Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan:	: <i>IMJUDO in combination with durvalumab is indicated for treatment of adults with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC).</i> <i>IMJUDO in combination with durvalumab and platinum-based chemotherapy is treatment of adults with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with no sensitising EGFR mutations or ALK positive mutations.</i>

PENGANTAR

Imjudo merupakan produk biologi dengan zat aktif Tremelimumab yang merupakan antibodi monoklonal imunoglobulin G2 (IgG2a) manusia yang menargetkan antigen sitotoksik limfosit T (CTLA-4), diproduksi di sel mieloma tikus menggunakan teknologi DNA rekombinan.

Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) berperan sebagai sinyal penting dalam ekspansi dan aktivasi sel T setelah adanya respon imun. Saat sel T diaktivasi, sel T meng-upregulate CTLA-4, yang mengikat ligan CD80 dan CD86 pada Antigen Presenting Cell yang selanjutnya mengirimkan sinyal untuk menghambat dan mencegah kostimulasi CD28 mediated T-cell sehingga aktivasi sel T dihambat. Tremelimumab mencegah kaskade tersebut, yaitu memblokir interaksi CTLA-4 dengan CD80 dan CD86 sehingga meningkatkan aktivasi dan proliferasi sel-T, meningkatkan diversitas sel-T dan aktivitas antitumor.

Tremelimumab merupakan zat aktif produk biologi baru di Indonesia dan saat ini diajukan untuk indikasi pengobatan 2 jenis penyakit kanker dalam kombinasi dengan durvalumab, suatu inhibitor PD-L1 yang telah disetujui di Indonesia pada 17 November 2019 dan dipasarkan oleh AstraZeneca Indonesia dibawah nama dagang IMFINZI.

Tremelimumab pada penggunaannya dikombinasikan dengan Durvalumab untuk pengobatan *advance or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC)*. Selain itu Tremelimumab dikombinasikan dengan durvalimumab dan *platinum-based chemotherapy* digunakan untuk pengobatan dewasa dengan *metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with no sensitising EGFR mutations or ALK positive mutations*.

ASPEK MUTU

Zat Aktif

Zat aktif diproduksi di Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG (BIP), Gemany. Secara garis besar, proses produksi zat aktif terdiri atas *WCB thaw, inoculum expansion, seed bioreactors, production bioreactors, harvest, ultrafiltration, protein A affinity chromatography, virus inactivation, cation exchange chromatography, ultrafiltration and diafiltration, virus removal, anion exchange chromatograohy, formulation*, dan *controlled freeze*. Parameter proses yang kritis, uji IPC dan release telah ditetapkan untuk mengendalikan proses. Kontrol terhadap tahapan kritis dalam proses produksi ditetapkan.

Antibodi tremelimumab dihasilkan dalam *hybridoma cell line* menggunakan teknologi XenoMouse™.

Bahan bersumber hewan yang digunakan dalam proses pembuatan zat aktif adalah dialyzed fetal bovine serum; fetal bovine serum dan bovine serum albumin. Kontrol terhadap tahapan kritis dan intermediate dilakukan dengan memadai. Validasi proses produksi zat aktif dilakukan dengan menggunakan 4 bets dengan besar bets 13000 liter pada tahapan kritis dengan hasil yang menunjukkan kemampuan proses menghasilkan zat aktif dengan kriteria penerimaan yang ditetapkan. Karakterisasi terhadap zat aktif telah dilakukan secara memadai. Impurities telah diidentifikasi dan kadarnya terkontrol secara memadai baik melalui proses produksi maupun dengan kontrol pada saat release zat aktif. Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan mencakup parameter uji, informasi metode uji serta kriteria penerimaan. Informasi prosedur uji diserahkan serta telah divalidasi. Data stabilitas zat aktif mendukung penyimpanan zat aktif pada kemasan stainless steel pada suhu -50⁰C to -30⁰C selama 48 bulan dan pada kemasan EVA bags pada suhu 2-8⁰C selama 36 bulan.

Obat Jadi

Obat jadi didaftarkan dengan 2 jenis besar kemasan yaitu dus, 1 vial @ 15 mL dan dus, 1 vial @ 1,25 mL dengan kekuatan 300 mg/vial dan 25 mg/vial. Obat jadi mengandung zat tambahan L-histidine; polysorbate 80; disodium edetate dihydrate; alpha, alpha-trehalose dihydrate; L-histidine hydrochloride monohydrate; dan air untuk injeksi. Obat jadi diproduksi di Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co.KG, Germany. Produk jadi diproduksi dengan skala 25 liter hingga 200 liter dengan ukuran bets 16,000 – 132,000 vial untuk kemasan 25 mg dan 1,500 – 12,500 vial untuk kemasan 300 mg. Proses produksi secara umum terdiri atas tahap *pre-filtration and pooling; mixing; sterile filtration; aseptic vial filling and stoppering, capping; inspection* serta *labelling and packing*. Proses produksi diserahkan dengan rincian yang memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan termasuk validasi media fill. Hasil validasi menunjukkan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan. Spesifikasi obat jadi telah ditetapkan, mencakup parameter uji, informasi metode uji serta kriteria penerimaannya. Prosedur uji telah divalidasi. Data stabilitas obat jadi mendukung penyimpanan obat jadi selama 48 bulan pada suhu 2-8⁰C untuk kemasan 25 mg dan 36 bulan pada suhu 2-8⁰C untuk kemasan 300mg.

Kesimpulan:

Dari aspek mutu, produk ini dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Studi non klinik in vitro dan in vivo menunjukkan bahwa:

1. Tremelimumab mempunyai selektivitas yang tinggi terhadap CTLA-4 yang diekspresikan sel T aktif manusia. Tremelimumab menghambat ikatan CTLA-4 dengan ligannya CD80 dan CD86 secara poten, mengatasi inhibisi sel T oleh CTLA-4, dan meningkatkan pelepasan IFN- γ dan IL-2.
2. Tremelimumab tidak mempengaruhi aktivitas T-regs, dan tidak mempunyai efek signifikan pada sel T naif dan sel T yang diaktivasi anti-CD3 dan anti-CD28.
3. Tremelimumab tidak menginduksi pelepasan sitokin dan tidak menurunkan trombosit.
4. Pemberian tremelimumab monoterapi pada mencit dapat menurunkan ukuran tumor, dengan efek tergantung dosis. Pemberian kombinasi tremelimumab dengan anti-PD-L1 menunjukkan efikasi yang aditif.
5. Respon tremelimumab tidak tergantung pada tipe atau stadium kanker.
6. Sesudah pemberian 5 mg/kg SC pada cynomolgus monkey, Cmax tercapai sesudah 84 jam, dan bioavailabilitasnya moderat (54,2%). Pemberian 0,75 mg/kg secara IV menunjukkan profil kadar vs waktu yang bifasik dengan fase distribusi awal (< 3 hari), volume distribusi saat steady state yang rendah, klirens plasma yang rendah, dan fase eliminasi yang panjang (waktu paruhnya panjang, yaitu 9,1-11 hari).
7. Metabolisme utama melalui degradasi proteolitik. Produk akhir akan diekskresikan di urine.
8. Pada studi toksisitas akut, Cmax dan AUC meningkat secara proporsional dengan dosis sesudah pemberian IV tunggal dan berulang. Tmax berkisar dari 0,08-1 jam dari dosis terbesar ke dosis terkecil.
9. ADA dan nAb terdeteksi sesudah pemberian tunggal dan multipel.
10. AE yang ditemui pada uji toksisitas akut dan kronis pada cynomolgus monkey adalah diare, peningkatan leukosit, peningkatan limfosit, peningkatan eosinofil, penurunan eritrosit, hemoglobin dan hematokrit, penurunan nafsu makan, pembengkakan limfonodi, skin rash, penurunan kadar hormon tiroid, dan peningkatan TSH. Gambaran histopatologi yang ditemukan adalah infiltrasi sel PMN periportal di hati, hiperplasia limfoid di limfa dan limfonodi mesenterika, infiltrasi sel inflamasi di kolon, sekum, kulit dan limfonodi. Sebagian besar AE ini mengalami resolusi komplut atau parsial sesudah beberapa lama bebas terapi. Pada studi dosis berulang selama 5 minggu, didapatkan NOAEL 5 mg/kg/minggu, dengan 15 mg/kg/minggu dianggap HNSTD. Dosis ini memberikan exposure-based safety margin sebesar 1,77-5,33 terhadap paparan yang relevan secara klinis berdasarkan rejimen dosis 300 mg dosis tunggal atau 75 mg tiap 3 minggu.
11. Pada pemberian dosis berulang pada masa gestasi, tidak ada efek tremelimumab terhadap berat fetus, berat organ fetus, ukuran fetus, defek viseral/skeletal, berat plasenta ataupun kegagalan prenatal. NOAEL-nya adalah 30 mg/kg/minggu.
12. Tidak ada efek lokal pada lokasi injeksi tremelimumab.

Studi Klinik

Untuk mendukung registrasi produk Imjudo sesuai indikasi dan posologi yang diajukan melalui jalur 120 HK (reliance, dengan negara referensi Uni Eropa), diserahkan Assessment Report EMA serta 2 studi klinik fase III [Studi HIMALAYA untuk Hepatocellular Carcinoma (HCC) dan Studi POSEIDON untuk metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)].

1. Himalaya Study. A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab monotherapy or Durvalumab and + Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (Cutoff date: August 27, 2021).

Tujuan studi:

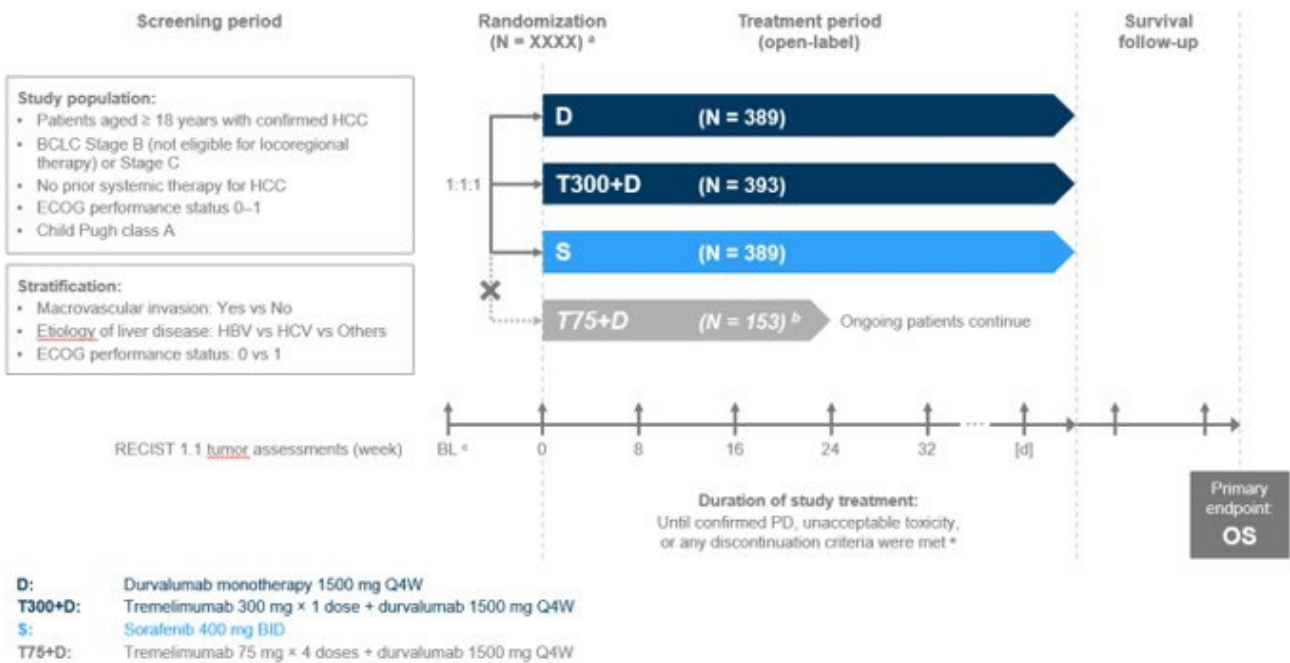
- *Primary Objective* studi HIMALAYA adalah untuk menilai efikasi T300+D vs. S dalam hal OS (superioritas)
- *Secondary Objective* studi HIMALAYA adalah untuk menilai noninferioritas dalam hal OS untuk D vs S.

Merupakan studi Fase III global, dengan desain random dan open-label, untuk menilai efikasi dan keamanan monoterapi durvalumab dan kombinasi durvalumab dengan tremelimumab vs sorafenib dalam pengobatan pasien dengan karsinoma hepatoseluler (HCC) yang tidak memenuhi syarat untuk terapi lokal-regional dan belum pernah menerima terapi sistemik sebelumnya untuk HCC (pengaturan lini pertama)

Pasien dirandomisasi dengan rasio 1:1:1:1 untuk salah satu kelompok berikut:

- Durvalumab monoterapi 1500 mg/4 minggu (D)
- Tremelimumab 300 mg sebanyak 1 dosis dan Durvalumab 1500 mg tiap 4 minggu (T300+D).
- Tremelimumab 75 mg sebanyak 4 dosis dan Durvalumab 1500 mg tiap 4 minggu (T75+D) (dihentikan berdasarkan hasil Studi 22).
- Sorafenib 400 mg 2 x/hari (S).

Pasien mendapatkan rejimen terapi sampai terkonfirmasi PD (penilaian peneliti sesuai RECIST 1.1), toksisitas yang tidak bisa diterima, atau bila kriteria penghentian terapi tercapai. Perawatan studi diizinkan melampaui perkembangan penyakit jika pasien stabil secara klinis dan memperoleh manfaat klinis sebagaimana ditentukan oleh peneliti.



Kriteria Inklusi:

- Usia ≥ 18 tahun saat skrining.
- BB > 30 kg.
- Informed consent tertulis dan otorisasi yang diperlukan secara lokal yang diperoleh dari pasien/wali legal sebelum melakukan prosedur terkait protokol, termasuk evaluasi skrining.
- Terkonfirmasi HCC berdasarkan hasil histopatologi dari jaringan tumor.
- Tidak ada riwayat menerima terapi sistemik untuk HCC.
- Tidak bisa mendapat terapi lokoregional untuk HCC yang tidak bisa direseksi. Untuk pasien yang mengalami progresi sesudah terapi lokoregional untuk HCC, terapi lokoregional harus selesai ≥ 28 hari sebelum baseline scan untuk studi ini.
- BCLC stage B (yaitu tidak bisa mendapatkan terapi lokoregional) atau stage C.
- Child-Pugh score class A.

- ECOG PS 0 atau 1 saat inklusi.
- Pasien dengan infeksi HBV, dicirikan oleh HbsAg positif dan/atau anti-HbcAb dengan HBV DNA yang terdeteksi (≥ 10 IU/ml atau di atas batas deteksi per standar laboratorium lokal atau sentral), harus diterapi dengan terapi antivirus, sesuai praktek institusi, untuk memastikan supresi virus yang adekuat (HBV DNA ≤ 2000 IU/ml) sebelum inklusi. Pasien harus tetap mendapat terapi antivirus selama durasi studi dan selama 6 bulan sesudah dosis terakhir terapi studi. Pasien yang HBc positif dengan HBV DNA tidak terdeteksi (< 10 IU/ml atau di bawah batas deteksi per standar laboratorium lokal atau sentral) tidak memerlukan terapi antivirus sebelum inklusi. Pasien pasien ini dites pada setiap siklus untuk memonitor kadar HBV DNA dan terapi antivirus dimulai bila HBV DNA terdeteksi. 15
- Pasien dengan infeksi HCV: terkonfirmasi diagnosis HCV dicirikan dengan adanya HCV RNA yang terdeteksi atau antibodi anti-HCV saat inklusi (manajemen penyakit ini sesuai praktek institusi lokal).
- Minimal 1 lesi (yang belum diiradiasi) yang bisa secara akurat diukur saat baseline sebagai ≥ 10 mm pada diameter terpanjang (kecuali limfonodi yang harus memiliki aksis pendek ≥ 15 mm) dengan CT atau MRI dan yang cocok untuk pengukuran berulang yang akurat sesuai RECIST 1.1 guideline. Lesi yang mengalami progresi sesudah ablasi atau kemoablasi transarterial sebelumnya bisa diukur bila memenuhi kriteria ini.
- Fungsi organ dan sumsum tulang yang adekuat.
- Bukti status post-menopause atau tes kehamilan urin atau serum yang negatif untuk pasien wanita premenopause.
- Harapan hidup minimal 12 minggu.

Parameter/Outcome

- Efikasi: OS, OS18, OS24, OS36, PFS, TTP, ORR, DCR, DCR-16w, DCR-24w, DoR, BOR. Untuk OS D vs S, non-inferiority dinyatakan bila batas atas 2-sided alpha adjusted CI untuk HR $< NI$ margin 1,08. Statistical margin 1,21 dan clinical NI margin HR 1,08 ditentukan menggunakan 95%-95% fixed margin approach (berdasarkan Panduan FDA 2016 dan Panduan EMEA 2005) berdasarkan 2 studi fase III sorafenib pada first line HCC (Llovet et al., 2008 dan Cheng et al., 2009), dengan mengasumsikan retensi konservatif 60%.
- PK & PD
- Imunogenisitas: ADA untuk durvalumab dan tremelimumab
- Keamanan: AE, hasil laboratorium, EKG, tanda vital, pemeriksaan fisik.
- Lain-lain: QoL, PFSFR (PFS from rechallenge), PFSNT (PFS from first post-discontinuation therapy), ECOG PS, penggunaan sumber daya kesehatan, ekspresi gen, ekspresi PD-L1.

Jumlah subjek enrolled 2011 dan randomized 1324.

2. *Studi Poseidon. A Phase III, randomized, multi-center, open-label, comparative global study to determine the efficacy of durvalumab or durvalumab and tremelimumab in combination with platinum-based chemotherapy for first-line treatment in patients with metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) (Tanggal cutoff date: 12 Maret 2021).*

Tujuan studi: Menilai efikasi durvalumab monoterapi atau durvalumab dan tremelimumab + SoC chemotherapy dibandingkan dengan SoC chemotherapy saja dalam hal PFS dan OS pada semua pasien.

Desain studi: Studi Fase III yang random dan open-label yang membandingkan T+D+Soc atau D+SoC vs SoC sebagai terapi lini pertama pasien metastatic NSCLC dengan tumor yang tidak mempunyai activating EGFR mutations dan ALK fusions.

- T+ D+SoC: durvalumab iv 1500 mg/3 minggu bersama tremelimumab iv 75 mg/3 minggu bersama kemoterapi, 1 dosis tambahan tremelimumab 75 mg pada Minggu 16, lalu dilanjutkan dengan durvalumab monoterapi 1500 mg/4 minggu dan pemetrexed maintenance/4 minggu pada minggu 12 sampai PD.
- D+SoC: durvalumab iv 1500 mg/3 minggu bersama kemoterapi, dilanjutkan dengan durvalumab monoterapi 1500 mg/4 minggu dan pemetrexed maintenance/4 minggu pada minggu 12 sampai PD.
- SoC chemotherapy terdiri dari salah satu dari rejimen berikut:
 - Abraxane + carboplatin (skuamosa dan non-skuamosa): Abraxane 100 mg/m² pada hari 1, 8, 15 dari siklus 21 hari; carboplatin AUC 5 atau 6 iv infus pada hari 1 dari siklus 21 hari, untuk 4-6 siklus.
 - Gemcitabine + cisplatin (skuamosa): Gemcitabine 1000 atau 1250 mg/m² iv infus pada hari 1 dan 8 dari siklus 21 hari; Cisplatin 75 mg/m² iv infus pada hari 1 dari siklus 21 hari, untuk 4-6 siklus.
 - Gemcitabine + carboplatin (skuamosa): Gemcitabine 1000 atau 1250 mg/m² iv infus pada hari 1 dan 8 dari siklus 21 hari; Carboplatin AUC 5 atau 6 iv infus pada hari 1

dari siklus 21 hari, untuk 4-6 siklus.

- Pemetrexed + carboplatin (non-skuamosa): Pemetrexed 500 mg/m² dan Carboplatin AUC 5 atau 6 iv infus pada hari 1 dari siklus 21 hari untuk 4-6 siklus, lalu dilanjutkan dengan Pemetrexed 500 mg/m² maintenance sampai PD objektif, kecuali dikontraindikasikan oleh Peneliti.
- Pemetrexed + cisplatin (non-skuamosa): Pemetrexed 500 mg/m² dan Cisplatin 75 mg/m² iv infus pada hari 1 dari siklus 21 hari untuk 4-6 siklus, lalu dilanjutkan dengan Pemetrexed 500 mg/m² maintenance sampai PD objektif, kecuali dikontraindikasikan oleh Peneliti.

Kriteria Inklusi:

- Usia ≥ 18 tahun saat skrining. Di Jepang, pasien harus ≥ 20 tahun saat skrining.
- Dapat memberikan informed consent bertanda tangan yang memuat kepatuhan pada persyaratan dan restriksi yang tertulis di ICF dan protokol.
- Stage IV NSCLC yang terdokumentasi secara histologis atau sitologis yang tidak berespon pada pembedahan kuratif atau radiasi.
- Pasien harus memiliki tumor yang tidak mempunyai activating EGFR mutations dan ALK fusions. Bila pasien mempunyai histologi skuamosa dan diketahui memiliki tumor dengan mutasi KRAS, maka tes EGFR dan ALK tidak diperlukan.
- Tidak ada riwayat kemoterapi atau terapi sistemik lainnya sebelumnya untuk metastatic NSCLC. Pasien yang sudah mendapat ajuvan yang mengandung platinum, neoajuvan, atau kemoradiasi definitif untuk advanced disease boleh diinklusi, asalkan progresi terjadi > 12 bulan dari akhir terapi yang terakhir.
- Status PD-L1 tumor (dikonfirmasi oleh laboratorium rujukan menggunakan Ventana SP263 PD-L1 IHC assay) harus diketahui sebelum randomisasi.
- WHO/ECOG PS 0 atau 1 saat inklusi dan randomisasi.
- Harapan hidup ≥ 12 minggu saat randomisasi (hari 1).
- BB > 30 kg.
- Minimal 1 lesi (yang belum diiradiasi) yang bisa secara akurat diukur saat baseline sebagai ≥ 10 mm pada diameter terpanjang (kecuali limfonodi yang harus memiliki aksis pendek ≥ 15 mm) dengan CT atau MRI dan yang cocok untuk pengukuran berulang yang akurat sesuai RECIST 1.1 guideline.
- Tidak ada riwayat paparan dengan terapi yang diperantarai imun, termasuk (tapi tidak terbatas pada) antibodi anti CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1, dan anti-PD-L2 lainnya, kecuali vaksin antikanker terapeutik.
- Fungsi organ dan sumsum tulang yang adekuat. • Bukti status post-menopause atau tes kehamilan urin atau serum yang negatif

Parameter/Outcome

- Efikasi: PFS, OS, ORR, DoR, BOR, APF12, PFS2.
- PK & PD
- Imunogenisitas: ADA untuk durvalumab dan tremelimumab • Keamanan: AE, hasil laboratorium, EKG, tanda vital, pemeriksaan fisik.
- Lain-lain: QoL, WHO/ECOG PS, penggunaan sumber daya kesehatan, health state utility index, ekspresi gen, ekspresi PD-L1

Hasil evaluasi terhadap studi-studi di atas:

1. Studi HIMALAYA mengevaluasi pemberian Durvalumab (D) atau Tremelimumab 300 mg+Durvalumab (T300+D) vs Sorafenib (S) pada pasien dewasa HCC stage B atau C yang tidak bisa mendapat terapi lokoregional untuk HCC yang tidak bisa direseksi, dan tidak ada riwayat menerima terapi sistemik untuk HCC. Hasil studi menunjukkan:
 - a. Pemberian T300+D menunjukkan perbaikan OS dibanding S (HR 0,78, 96,02%CI 0,65-0,93, $p = 0,0035$; 95%CI 0,66-0,92). Median OS untuk T300+D vs S adalah 16,4 vs 13,8 bulan.
 - b. Pemberian T300+D memberikan ORR yang lebih tinggi dibanding S (OR 4,69, 95%CI 2,85-8,04), dengan ORR 20,1% vs 5,1%.
 - c. Median time to response: 2,17 vs 3,78 bulan. Median durasi respons (DoR): 22,34 vs 18,43 bulan. Persentase pasien tetap menunjukkan respons pada 6 bulan adalah 82,3% vs 78,9%, dan pada 12 bulan adalah 65,8% vs 63,2%.
 - d. Pemberian T300+D tidak memberikan perbaikan PFS yang bermakna dibanding S (HR 0,90, 95%CI 0,77-1,05, $p = 0,1625$), dengan median PFS 3,8 vs 4,1 bulan. Pemberian T300+D tidak memberikan perbaikan PFS yang bermakna dibanding D (HR 0,89, 95%CI 0,76-1,04, $p =$

- 0,1386).
- e. Keamanan dan tolerabilitas T300+D konsisten dengan profil keamanan yang diketahui untuk setiap agen, dan AE yang terlihat pada HIMALAYA dapat ditoleransi dengan baik dan dapat dikelola menurut pedoman manajemen toksisitas. Terdapat insiden CTCAE Tingkat 3 atau 4 yang rendah dan insiden AE terkait pengobatan yang rendah yang menyebabkan penghentian.
2. Studi POSEIDON mengevaluasi pemberian tremelimumab + durvalumab+ kemoterapi (T+D+SoC) vs durvalumab + kemoterapi (D+SoC) vs kemoterapi (SoC) pada pasien NSCLC stage IV yang tidak mempunyai riwayat kemoterapi atau terapi sistemik lainnya sebelumnya untuk metastatic NSCLC dan tidak mempunyai activating EGFR mutations dan ALK fusions. Hasil studi menunjukkan:
- a. T + D + SoC menunjukkan peningkatan signifikan secara statistik dan bermakna secara klinis pada OS dan PFS dibandingkan dengan SoC saja.
 - b. HR untuk OS dari pemberian T + D + SoC dibandingkan dengan SoC saja adalah 0,77 (95% CI: 0,650, 0,916; p=00304). Median OS untuk T+D+SoC vs SoC adalah 14,0 vs 11,7 bulan. Tren perbaikan OS ini juga ditunjukkan diseluruh kategori PD-L1.
 - c. HR untuk PFS dari pemberian T+D+SoC dibandingkan dengan SoC saja adalah 0,72, 95%CI 0,600-0,860, p = 0,00031, dengan median PFS 6,2 vs 4,8 bulan. Pada 12 bulan, PFS rate 26,6 vs 13,1%. Tren perbaikan PFS ini juga ditunjukkan diseluruh kategori PD-L1.
 - d. Sebagai tambahan, pemberian T+D+SoC memberikan ORR yang lebih tinggi dibanding SoC (OR 2,00, 95%CI 1,428-2,807), dengan ORR 38,8% vs 24,4%.
 - e. Temuan keamanan secara keseluruhan di semua kelompok tetap konsisten dengan profil keamanan tremelimumab plus durvalumab, durvalumab, dan kemoterapi individual yang diketahui. AE yang paling sering dilaporkan, termasuk AE CTCAE Grade 3 atau 4, bersifat hematologi dan gastrointestinal dan dikaitkan dengan kemoterapi utama. Konsisten dengan mekanisme kerja tremelimumab dan durvalumab, insiden imAE yang lebih tinggi dilaporkan pada kelompok T+ D+ SoC. Sebagian besar disebabkan oleh endokrinopati, dermatitis/ruam, diare/kolitis, kejadian hati, dan pneumonitis. Mayoritas imAE adalah tingkat rendah (CTCAE 1 atau 2) dan dapat ditangani. Tidak ada masalah keamanan baru yang diidentifikasi.

EVALUASI MANFAAT-RISIKO

Penilaian Manfaat-Risiko

Imjudo adalah antibodi monoklonal yang dikembangkan untuk pengobatan kanker, yang menargetkan *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4* (CTLA-4), yang berperan sebagai sinyal penting dalam ekspansi dan aktivasi sel T setelah adanya respon imun. Saat sel T diaktivasi, sel T meng-*upregulate* CTLA-4, yang mengikat ligan CD80 dan CD86 pada *Antigen Presenting Cell* yang selanjutnya mengirimkan sinyal untuk menghambat dan mencegah kostimulasi CD28 mediated T-cell sehingga aktivasi sel T dihambat. Tremelimumab mencegah kaskade tersebut, sehingga meningkatkan aktivasi dan proliferasi sel T, dan menghasilkan peningkatan keragaman sel T dan peningkatan aktivitas antitumor.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi Imjudo telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan. hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk antibodi monoklonal yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan *shelf-life*.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi nonklinik dan klinik, Obat Imjudo memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

HIMALAYA

- a. Aspek yang menguntungkan:
 - i. Berdasarkan hasil studi HIMALAYA, pemberian T300+D menunjukkan perbaikan pada parameter berikut:
 - OS dibandingkan dengan S (HR 0,78, 96,02%CI 0,65-0,93, p = 0,0035; 95%CI 0,66-0,92). Median OS untuk T300+D vs S adalah 16,4 vs 13,8 bulan.
 - ORR lebih tinggi dibandingkan dengan S (OR 4,69, 95%CI 2,85-8,04), dengan ORR 20,1% vs 5,1%.
 - Median durasi respons (DoR): 22,34 vs 18,43 bulan. Persentase pasien yang masih menunjukkan respons pada 6 bulan adalah 82,3% vs 78,9%, dan pada 12 bulan adalah 65,8% vs 63,2%.
 - Waktu rata-rata hingga memburuknya kondisi lebih lama daripada S dalam hal status kesehatan global, fungsi fisik, kelelahan, mual, nafsu makan menurun, nyeri perut, dan pembengkakan perut. Kelompok T300+D menunjukkan peningkatan skor QoL yang lebih besar daripada S dalam hal fungsi kognitif,

- fungsi sosial, kelelahan, diare, nyeri, pembengkakan perut, nutrisi, penurunan berat badan, dan kehilangan massa otot.
- Lebih sedikit AE terkait terapi, AE tingkat 3-4 terkait terapi, dan AE terkait terapi yang mengakibatkan penundaan dosis, dibandingkan dengan kelompok S
- b. Aspek yang tidak menguntungkan:
 - i. imAE dikaitkan dengan T300+D.
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan:
 - i. Belum ada data pada pasien < 18 tahun
- d. Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:
 - i. Secara keseluruhan, obat ini menunjukkan kemanjuran dalam pengobatan kanker. Risiko keamanan penggunaan obat ini minimal, dapat diprediksi, dan tidak ada masalah keamanan baru.

POSEIDON

- a. Aspek yang menguntungkan:
 - i. Berdasarkan hasil studi Studi POSEIDON, Pemberian T+D+SoC (kemoterapi berbasis platinum) menunjukkan perbaikan pada parameter berikut :
 - OS dibanding SoC (HR untuk OS sebesar 0,77, 95%CI 0,650-0,916). Median OS untuk T+D+SoC vs SoC adalah 14,0 vs 11,7 bulan. Tren perbaikan OS ini juga ditunjukkan di semua tingkat ekspresi PD-L1.
 - PFS dibanding SoC (HR 0,72, 95%CI 0,600-0,860, p = 0,00031), dengan median PFS 6,2 vs 4,8 bulan. Pada 12 bulan, PFS rate 26,6 vs 13,1%. Tren perbaikan PFS ini juga ditunjukkan di semua tingkat ekspresi PD-L1.
 - ORR yang lebih tinggi dibanding SoC (OR 2,00, 95%CI 1,428-2,807), dengan ORR 38,8% vs 24,4%.
- b. Aspek yang tidak menguntungkan :
 - i. Insiden imAE yang lebih tinggi dilaporkan pada kelompok T+D+SoC sebagian besar disebabkan oleh endokrinopati, dermatitis/ruam, diare/kolitis, kejadian hati, dan pneumonitis. Mayoritas imAE kelas rendah (CTCAE 1 atau 2) dan dapat ditangani.
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan :
 - i. Belum ada data pada pasien < 18 tahun
- d. Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:

Secara keseluruhan Obat ini menunjukkan kemanfaatan dalam pengobatan kanker. Risiko keamanan penggunaan Obat minimal, dapat diprediksi dan tidak ada *issue* keamanan baru.

KEPUTUSAN

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

Indication

Hepatocellular Carcinoma (HCC)

IMJUDO in combination with durvalumab is indicated for treatment of adults with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC).

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

IMJUDO in combination with durvalumab and platinum-based chemotherapy is treatment of adults with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with no sensitising EGFR mutations or ALK positive mutations

Posologi

[sesuai dengan yang diajukan]

LAMPIRAN

Posologi yang diajukan

The recommended dose of IMJUDO is presented in Table 1. IMJUDO is administered as an intravenous infusion over 1 hour.

Table 1: Recommended dose of IMJUDO

Indication	Recommended IMJUDO dosage	Duration of Therapy
Advanced or unresectable HCC	IMJUDO 300 mg ^a as a single dose administered in combination with durvalumab 1500 mg ^a at Cycle 1/Day 1, followed by durvalumab monotherapy every 4 weeks	Until disease progression or unacceptable toxicity
Metastatic NSCLC	<u>During platinum chemotherapy:</u> 75 mg ^b in combination with durvalumab 1500 mg ^c and platinum-based chemotherapy ^d every 3 weeks (21 days) for 4 cycles (12 weeks). <u>Post-platinum chemotherapy:</u> Durvalumab 1500 mg ^d every 4 weeks and histology-based pemetrexed maintenance ^{d,e} therapy every 4 weeks. A fifth dose of IMJUDO 75 mg ^{f,g} should be given at week 16 alongside durvalumab dose 6.	Up to a maximum of 5 doses. Patients may receive less than five doses of IMJUDO in combination with durvalumab 1500 mg and platinum-based chemotherapy if there is disease progression or unacceptable toxicity.

- a. For IMJUDO, HCC patients with a body weight of 40 kg or less must receive weight-based dosing, equivalent to IMJUDO 4 mg/kg until weight is greater than 40 kg. For durvalumab, patients with a body weight of 30 kg or less must receive weight-based dosing, equivalent to durvalumab 20 mg/kg until weight is greater than 30 kg.
- b. For IMJUDO, metastatic NSCLC patients with a body weight of 34 kg or less must receive weight-based dosing, equivalent to 1 mg/kg of IMJUDO until the weight improves to greater than 34 kg. For durvalumab, patients with a body weight of 30 kg or less must receive weight-based dosing, equivalent to durvalumab 20 mg/kg until the weight improves to greater than 30 kg.
- c. When IMJUDO is administered in combination with durvalumab and platinum-based chemotherapy, refer to the summary of product characteristics (SmPC) for durvalumab for dosing information.
- d. When IMJUDO is administered in combination with durvalumab and platinum-based chemotherapy, refer to the SmPC for nab-paclitaxel, gemcitabine, pemetrexed and carboplatin or cisplatin for dosing information.
- e. Consider maintenance administration of pemetrexed for patients with non-squamous tumours who received treatment with pemetrexed and carboplatin/cisplatin during the platinum-based chemotherapy stage.
- f. In the case of dose delay(s), a fifth dose of IMJUDO can be given after Week 16, alongside durvalumab.
- g. If patients receive fewer than 4 cycles of platinum-based chemotherapy, the remaining cycles of IMJUDO (up to a total of 5) alongside durvalumab should be given during the post-platinum chemotherapy phase.

Posologi selengkapnya terlampir.

Table 2. Treatment modifications and management recommendations for IMJUDO in combination with durvalumab

Adverse reactions	Severity ^a	Treatment modification	Corticosteroid treatment unless otherwise specified ^b
Immune-mediated pneumonitis/interstitial lung disease	Grade 2	Withhold dose ^c	Initiate 1 to 2 mg/kg/day prednisone
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue	or equivalent followed by a taper
Immune-mediated hepatitis	ALT or AST > 3 - ≤ 5 x ULN or total bilirubin > 1.5 - ≤ 3 x ULN	Withhold dose ^c	Initiate 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper
	ALT or AST > 5 - ≤ 10 x ULN	Withhold durvalumab and permanently discontinue IMJUDO (where appropriate)	
	Concurrent ALT or AST > 3 x ULN and total bilirubin > 2 x ULN ^d	Permanently discontinue	
	ALT or AST > 10 x ULN or total bilirubin > 3 x ULN		
Immune-mediated hepatitis in HCC (or secondary tumour involvement of the liver with abnormal baseline values) ^e	ALT or AST > 2.5 - ≤ 5 x BLV and ≤ 20 x ULN	Withhold dose ^c	Initiate 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper
	ALT or AST > 5 - 7 x BLV and ≤ 20 x ULN or concurrent ALT or AST 2.5 - 5 x BLV and ≤ 20 x ULN and total bilirubin > 1.5 - < 2 x ULN ^d	Withhold durvalumab and permanently discontinue IMJUDO (where appropriate)	
	ALT or AST > 7 x BLV or > 20 x ULN whichever occurs first or bilirubin > 3 x ULN	Permanently discontinue	
Immune-mediated colitis or diarrhoea	Grade 2	Withhold dose ^c	Initiate 1 to 2 mg/kg/day prednisone
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue	or equivalent followed by a taper

Adverse reactions	Severity ^a	Treatment modification	Corticosteroid treatment unless otherwise specified ^b
	Intestinal perforation of ANY grade	Permanently discontinue	Consult a surgeon immediately if an intestinal perforation is suspected
Immune-mediated hyperthyroidism, thyroiditis	Grade 2-4	Withhold dose until clinically stable	Symptomatic management
Immune-mediated hypothyroidism	Grade 2-4	No changes	Initiate thyroid hormone replacement as clinically indicated
Immune-mediated adrenal insufficiency, hypophysitis/hypopituitarism	Grade 2-4	Withhold dose until clinically stable	Initiate 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper and hormone replacement as clinically indicated
Immune-mediated Type 1 diabetes mellitus	Grade 2-4	No changes	Initiate treatment with insulin as clinically indicated
Immune-mediated nephritis	Grade 2 with serum creatinine > 1.5-3 x (ULN or baseline)	Withhold dose ^c	Initiate 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper
	Grade 3 with serum creatinine > 3 x baseline or > 3-6 x ULN; Grade 4 with serum creatinine > 6 x ULN	Permanently discontinue	
Immune-mediated rash or dermatitis (including pemphigoid)	Grade 2 for > 1 week or Grade 3	Withhold dose ^c	Initiate 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper
	Grade 4	Permanently discontinue	
Immune-mediated myocarditis	Grade 2-4	Permanently discontinue	Initiate 2 to 4 mg/kg/day prednisone or equivalent

<i>Adverse reactions</i>	<i>Severity^a</i>	<i>Treatment modification</i>	<i>Corticosteroid treatment unless otherwise specified^b</i>
			<i>followed by a taper^f</i>
<i>Immune-mediated myositis/polymyositis</i>	<i>Grade 2 or 3</i>	<i>Withhold dose^{c,g}</i>	<i>Initiate 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper</i>
	<i>Grade 4</i>	<i>Permanently discontinue</i>	
<i>Infusion-related reactions</i>	<i>Grade 1 or 2</i>	<i>Interrupt or slow the rate of infusion</i>	<i>May consider pre-medication for prophylaxis of subsequent infusion reactions</i>
	<i>Grade 3 or 4</i>	<i>Permanently discontinue</i>	<i>Manage severe infusion-related reactions per institutional standard, appropriate clinical practice guidelines and/or society guidelines</i>
<i>Immune-mediated myasthenia gravis</i>	<i>Grade 2-4</i>	<i>Permanently discontinue</i>	<i>Initiate 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper</i>
<i>Immune-mediated encephalitis</i>	<i>Grade 2-4</i>	<i>Permanently discontinue</i>	<i>Initiate 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper</i>
<i>Other immune-mediated adverse reactions^h</i>	<i>Grade 2 or 3</i>	<i>Withhold dose^c</i>	<i>Initiate 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper</i>
	<i>Grade 4</i>	<i>Permanently discontinue</i>	

Adverse reactions	Severity ^a	Treatment modification	Corticosteroid treatment unless otherwise specified ^b
Non-immune-mediated adverse reactions	Grade 2 and 3	Withhold dose until $\leq$ Grade 1 or return to baseline	
	Grade 4	Permanently discontinue ⁱ	

^a Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03. ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ULN: upper limit of normal; BLV: baseline value.

^b Upon improvement to $\leq$ Grade 1, corticosteroid taper should be initiated and continued over at least 1 month. Consider increasing dose of corticosteroids and/or using additional systemic immunosuppressants if there is worsening or no improvement.

^c After withholding, IMJUDO and/or durvalumab can be resumed within 12 weeks if the adverse reactions improved to $\leq$ Grade 1 and the corticosteroid dose has been reduced to $\leq$ 10 mg prednisone or equivalent per day. IMJUDO and durvalumab should be permanently discontinued for recurrent Grade 3 adverse reactions, as applicable.

^d For patients with alternative cause follow the recommendations for AST or ALT increases without concurrent bilirubin elevations.

^e If AST and ALT are less than or equal to ULN at baseline in patients with liver involvement, withhold or permanently discontinue durvalumab based on recommendations for hepatitis with no liver involvement.

^f If no improvement within 2 to 3 days despite corticosteroids, promptly start additional immunosuppressive therapy. Upon resolution (Grade 0), corticosteroid taper should be initiated and continued over at least 1 month.

^g Permanently discontinue IMJUDO and durvalumab if the adverse reaction does not resolve to $\leq$ Grade 1 within 30 days or if there are signs of respiratory insufficiency.

^h Includes immune thrombocytopenia and pancreatitis.

ⁱ With the exception of Grade 4 laboratory abnormalities, about which the decision to discontinue treatment should be based on accompanying clinical signs/symptoms and clinical judgment.

For suspected immune-mediated adverse reactions, adequate evaluation should be performed to confirm aetiology or exclude alternate aetiologies.

Special populations

Paediatric population

The safety and efficacy of IMJUDO in children and adolescents below 18 years of age have not been established. No data are available.

Elderly

No dose adjustment is required for elderly patients ($\geq$ 65 years of age) (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment of IMJUDO is recommended in patients with mild or moderate renal impairment. Data from patients with severe renal impairment are too limited to draw conclusions on this population (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment of IMJUDO is recommended for patients with mild or moderate hepatic impairment. IMJUDO has not been studied in patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

Method of administration

IMJUDO is for intravenous use, it is administered as an intravenous infusion after dilution, over 1 hour (see section 6.6).

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

IMJUDO in combination with durvalumab

When IMJUDO is given in combination with durvalumab administer IMJUDO as a separate intravenous infusion prior to durvalumab on the same day. Refer to the SmPC for durvalumab administration information.

IMJUDO in combination with durvalumab and platinum-based chemotherapy

When IMJUDO is given in combination with durvalumab and platinum-based chemotherapy, IMJUDO is given first, followed by durvalumab and then platinum-based chemotherapy on the day of dosing.

When IMJUDO is given as a fifth dose in combination with durvalumab and pemetrexed maintenance therapy at week 16, IMJUDO is given first, followed by durvalumab and then pemetrexed maintenance therapy on the day of dosing.

IMJUDO, durvalumab, and platinum-based chemotherapy are administered as separate intravenous infusions. IMJUDO and durvalumab are each given over 1 hour. For platinum-based chemotherapy, refer to the SmPC for administration information. For pemetrexed maintenance therapy, refer to the SmPC for administration information. Separate infusion bags and filters for each infusion should be used.

During cycle 1, IMJUDO is to be followed by durvalumab starting approximately 1 hour (maximum 2 hours) after the end of the IMJUDO infusion. Platinum-based chemotherapy infusion should start approximately 1 hour (maximum 2 hours) after the end of the durvalumab infusion. If there are no clinically significant concerns during cycle 1, then at the physician's discretion, subsequent cycles of durvalumab can be given immediately after IMJUDO and the time period between the end of the durvalumab infusion and the start of chemotherapy can be reduced to 30 minutes