

Public Assessment Report
IMFINZI

INFORMASI PRODUK

Nama obat : **Imfinzi**
Bentuk sediaan : Larutan konsentrat untuk infus
Zat aktif : Tiap vial mengandung :
- Durvalumab 120 mg
- Durvalumab 500 mg
Kemasan : Dus, 1 vial @ 2,4 mL
Dus, 1 vial @ 10 mL
Pendaftar : PT. AstraZeneca Indonesia, Bekasi
Produsen : AstraZeneca AB, Sodertalje, Sweden
Kategori Registrasi : Registrasi produk biologi yang sudah terdaftar dengan indikasi dan posologi baru
Indikasi yang diajukan (bercetak tebal) : **Endometrial Cancer**
IMFINZI in combination with carboplatin and paclitaxel is indicated for the first-line treatment of adults with primary advanced or recurrent endometrial cancer who are candidates for systemic therapy, followed by maintenance treatment with:

- IMFINZI as monotherapy in endometrial cancer that is mismatch repair deficient (dMMR)***
- IMFINZI in combination with olaparib in endometrial cancer that is mismatch repair proficient (pMMR)***

Posologi yang diajukan (bercetak tebal) : *Posology*
IMFINZI is for single use in one patient only. Discard any residue.

MMR testing for patients with endometrial cancer
Patients with endometrial cancer should be evaluated for treatment based on tumour MMR status confirmed by a validated test (see section 5.1).

Table 1. Recommended dose of IMFINZI monotherapy and combination therapy		
Indication	Recommended IMFINZI dose	Duration of Therapy
Monotherapy		
Locally Advanced NSCLC	10 mg/kg every 2 weeks or 1500 mg every 4 weeks ^a	Until disease progression, unacceptable toxicity, or a maximum of 12 months ^b
Combination Therapy		
Metastatic NSCLC	During platinum chemotherapy: 1500 mg^c in combination with tremelimumab 75 mg^c and platinumbased chemotherapy every 3 weeks (21 days) for 4 cycles (12 weeks) Post-platinum chemotherapy: 1500 mg every 4 weeks as monotherapy and histology-based pemetrexed maintenance^d therapy every 4 weeks A fifth dose of tremelimumab 75 mg^{e,f} should be given at week 16 alongside IMFINZI	Until disease progression or unacceptable toxicity

<i>ES-SCLC</i>	<i>1500 mg^g in combination with chemotherapy every 3 weeks (21 days) for 4 cycles, followed by 1500 mg every 4 weeks as monotherapy</i>	<i>Until disease progression or unacceptable toxicity</i>
<i>BTC</i>	<i>1500 mg^h in combination with chemotherapy every 3 weeks (21 days) for 8 cycles, followed by 1500 mg every 4 weeks as monotherapy</i>	<i>Until disease progression or unacceptable toxicity</i>
<i>HCC</i>	<i>IMFINZI 1500 mgⁱ administered in combination with 300 mgⁱ tremelimumab as a single dose at Cycle 1/Day 1, followed by IMFINZI as monotherapy every 4 weeks</i>	<i>Until disease progression or unacceptable toxicity</i>
Endometrial Cancer	<i>1120 mg in combination with carboplatin and paclitaxel every 3 weeks (21 days) for a minimum of 4 and up to 6 cycles.</i> <i>Followed by IMFINZI 1500 mgⁱ every 4 weeks as monotherapy (dMMR patients) or in combination with Olaparib 300 mg twice daily (pMMR patients)</i>	<i>Until disease progression or unacceptable toxicity</i>

a Patients with a body weight of 30 kg or less must receive weight-based dosing, equivalent to IMFINZI 10 mg/kg every 2 weeks or 20 mg/kg every 4 weeks as monotherapy until weight increases to greater than 30 kg.

b It is recommended to continue treatment for clinically stable patients with initial evidence of disease progression until disease progression is confirmed.

c Metastatic NSCLC patients with a body weight of 30 kg or less must receive weight-based dosing, equivalent to IMFINZI 20 mg/kg until weight is greater than 30 kg. Patients with a body weight of 34 kg or less must receive weight based dosing equivalent to tremelimumab 1 mg/kg until weight is greater than 34 kg.

d 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.

e In the case of dose delay(s), a fifth dose of tremelimumab can be given after Week 16, alongside IMFINZI.

f If patients receive fewer than 4 cycles of platinum-based chemotherapy, the remaining cycles of tremelimumab (up to a total of 5) alongside IMFINZI should be given during the post-platinum chemotherapy phase.

g ES-SCLC patients with a body weight of 30 kg or less must receive weight-based dosing of IMFINZI at 20 mg/kg. In combination with chemotherapy every 3 weeks (21 days), followed by 20 mg/kg every 4 weeks as monotherapy until weight increases to greater than 30 kg.

h BTC patients with a body weight of 36 kg or less must receive weight-based dosing of IMFINZI at 20 mg/kg. In combination with chemotherapy dose every 3 weeks (21 days), followed by 20 mg/kg every 4 weeks as monotherapy until weight increases to greater than 36 kg.

i HCC patients with a body weight of 30 kg or less must receive weight-based dosing, equivalent to IMFINZI 20 mg/kg until weight is greater than 30 kg. Patients with a body weight of 40 kg or less must receive weight-based dosing, equivalent to

tremelimumab 4 mg/kg until weight is greater than 40 kg
j Endometrial cancer patients with a body weight of 30 kg or less during maintenance phase must receive weight-based dosing equivalent to IMFINZI at 20 mg/kg, until weight is greater than 30 kg

Dose escalation or reduction is not recommended. Treatment withholding, or discontinuation may be required based on individual safety and tolerability, see Table 2.

Guidelines for management of immune-mediated and non-immune-mediated adverse reactions are described in Table 2 (see section 4.4). When used in combination with tremelimumab refer also to the SmPC for tremelimumab

PENGANTAR

Durvalumab (Imfinzi) adalah antibodi monoklonal yang bekerja dengan menghambat PD-L1, protein yang diekspresikan oleh sel tumor untuk menghindari deteksi sistem imun. Dengan mengikat PD-L1, durvalumab mencegah interaksinya dengan PD-1 dan CD80 pada sel T, yang biasanya menekan respons imun. Blokade ini memungkinkan sel T kembali aktif dan menyerang sel-sel kanker.

Imfinzi telah memperoleh izin edar di Indonesia pada tanggal 17 November 2019. Indikasi yang telah disetujui adalah *Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*, *Small Cell Lung Cancer (SCLC)*, *Biliary Tract Cancer (BTC)*, dan *Hepatocellular Carcinoma (HCC)*. Saat ini, pendaftar mengajukan penambahan indikasi dan posologi baru untuk indikasi *Endometrial Cancer*.

Produk ini diregistrasikan dengan skema *reliance* terhadap EMA sebagai Negara referensi. Oleh karena itu, evaluasi terhadap pengajuan ini dilakukan menggunakan *unredacted assessment report EMA* terhadap data klinik, PSUR, dan RMP yang mendukung dalam pemastian efikasi dan keamanan Imfinzi untuk indikasi *Endometrial Cancer*.

ASPEK MUTU

Tidak ada perubahan aspek mutu Imfinzi.

ASPEK KHASIAT KEAMANAN

Evaluasi aspek efikasi dan keamanan Imfinzi untuk pengobatan *endometrial cancer* dilakukan terhadap studi klinik D9311C00001 (Studi DUO-E), *Risk Management Plan (RMP)*, dan *Periodic Safety Update Report (PSUR)*.

Studi Non Klinik

Tidak ada data non klinik baru yang diserahkan.

Studi Klinik

1. Studi D9311C00001 (Studi DUO-E)

Studi ini merupakan studi fase III dengan tujuan utama untuk menilai efikasi Durvalumab + kemoterapi berbasis platinum, dilanjutkan Durvalumab atau Durvalumab + Olaparib dengan parameter PFS. Tujuan sekundernya adalah untuk menilai OS, ORR, dan keamanan pada pasien *newly diagnosed advanced or recurrent endometrial cancer*.

Studi ini dilakukan pada 718 wanita usia 18 tahun atau lebih dengan *endometrial carcinoma* epitelial yang baru didiagnosis stadium III atau IV, atau kanker rekuren. Hasil studi menunjukkan:

- a. Penambahan durvalumab (D) pada kemoterapi standar (SoC) memberikan peningkatan *Progression Free Survival (PFS)* yang signifikan dibandingkan kemoterapi saja. Efek ini semakin meningkat secara bermakna ketika durvalumab dikombinasikan dengan olaparib (O), yang menunjukkan manfaat tambahan dalam memperpanjang PFS.
 - i. Median PFS SoC (Standard of Care) + D (Durvalumab) vs SoC saja sebesar 10,2 vs 9,6 bulan, $p = 0,003$, Hazard Ratio (HR) 0,71 (95% CI: 0,57, 0,89).
 - ii. Median PFS SoC + D + O (Olaparib) vs SoC + D sebesar 15,1 vs 10,2 bulan, $p < 0,0001$, HR 0,55 (95% CI: 0,41, 0,75)

- b. Hasil analisis subgrup untuk parameter PFS berdasarkan status *tumour mismatch repair* menunjukkan:
 - i. Kombinasi SOC+durvalumab memberikan hasil yang lebih baik pada pasien endometrial Ca dengan *tumour mismatch repair deficient* (dMMR) dibanding pasien dengan *tumour mismatch repair proficient* (pMMR); HR vs SOC sebesar 0,42 (95% CI 0,22 – 0,80) vs 0,77 (95% CI 0,60 – 0,97).
 - ii. Pada pasien dengan *tumour mismatch repair proficient* (pMMR) kombinasi SOC+durvalumab+olaparib memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan SOC+durvalumab; HR vs SoC sebesar 0,57 (95% CI 0,44 – 0,73) vs 0,77 (95% CI 0,60 – 0,97).
- c. Data keamanan menunjukkan:
 - i. *Adverse Events* (AE) yang berhubungan dengan obat uji sebesar 42,6% pada kelompok SoC + Durvalumab dan 36,6% pada kelompok SoC + Durvalumab + Olaparib. SAE terkait SoC sebesar 32,2%.
 - ii. AE Grade 3 atau 4 terkait dengan durvalumab terjadi pada 7,2% di kelompok SoC + D dan 4,6% di kelompok SoC + D + O. AE tersebut diantaranya: Pneumonitis, Hepatitis, Hipotiroidisme, Reaksi infus, Kolitis. Sebagian besar AE bersifat ringan sampai sedang dan konsisten dengan profil toksisitas durvalumab yang diketahui. Mayoritas AE berhasil ditangani dengan intervensi seperti kortikosteroid sistemik dan sembuh selama periode observasi. Sementara AE grade 3 atau 4 terkait SoC sebesar 3,8%.

2. *Periodic Safety Update Report* (PSUR)

Berdasarkan PSUR periode 16 Oktober 2022 hingga 15 Oktober 2023, dilaporkan sebanyak 7.968 pasien menggunakan durvalumab pada uji klinik dan 37.001 pasien pada periode pasca pemasaran. Efek samping yang paling sering dilaporkan meliputi *fatigue*, anemia, dan mual, serta reaksi imun terkait seperti hipotiroidisme dan pneumonitis. Tidak ditemukan sinyal keamanan baru dalam populasi kanker endometrium.

3. *Risk Management Plan* (RMP)

Berdasarkan RMP versi 12 (April 2023), perencanaan manajemen risiko telah diperbarui untuk penambahan indikasi *endometrial cancer*.

Hasil evaluasi RMP untuk indikasi *endometrial cancer* adalah sebagai berikut:

- a. Risiko imun yang relevan telah diidentifikasi dan sesuai dengan profil kelas PD-L1 inhibitor.
- b. Monitoring dan mitigasi risiko standar memadai untuk deteksi dini dan penanganan efek samping.
- c. Fokus pada subpopulasi MSI-H/dMMR tepat karena pasien ini memang responsif terhadap imunoterapi.
- b. Kegiatan farmakovigilans yang dilakukan meliputi:
 - i. Rutin: Pemantauan melalui pelaporan spontan, analisis data pasca pemasaran, dan pelaporan berkala (PSUR).
 - ii. Tambahan: Studi *post-authorisation* (misalnya studi keselamatan jangka panjang atau *observational study* pada populasi *endometrial cancer*).

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Imfinzi (Durvalumab) adalah antibodi monoklonal IgG1 yang merupakan inhibitor PD-L1, dikembangkan sebagai imunoterapi untuk berbagai keganasan.

Imfinzi telah disetujui untuk indikasi *Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*, *Small Cell Lung Cancer (SCLC)*, *Biliary Tract Cancer (BTC)*, dan *Hepatocellular Carcinoma (HCC)*. Saat ini, pendaftar mengajukan penambahan indikasi dan posologi baru untuk *Endometrial Cancer*.

Untuk indikasi *Endometrial Cancer*, Imfinzi memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

● Aspek yang menguntungkan:

1. Pada pasien dengan *endometrial carcinoma* epitelial yang baru didiagnosis stadium III atau IV atau

kanker rekuren, penambahan durvalumab (D) pada kemoterapi standar (SoC) meningkatkan PFS secara signifikan dibandingkan kemoterapi saja (Median PFS SoC + D vs SoC saja sebesar 10,2 vs 9,6 bulan, $p = 0,003$, Hazard Ratio (HR) 0,71 (95% CI: 0,57, 0,89)).

2. Durvalumab yang dikombinasikan dengan olaparib (O) juga meningkatkan PFS secara signifikan (Median PFS SoC + D + O vs SoC + D sebesar 15,1 vs 10,2 bulan, $p < 0,0001$, HR 0,55 (95% CI: 0,41, 0,75)).
3. Hasil analisis subgrup untuk parameter PFS berdasarkan status *tumor mismatch repair* menunjukkan:
 - i. Kombinasi SOC+durvalumab memberikan hasil yang lebih baik pada pasien *endometrial carcinoma* dengan *tumour mismatch repair deficient* (dMMR) dibanding pasien dengan *tumour mismatch repair proficient* (pMMR); HR vs SOC sebesar 0,42 (95% CI 0,22 – 0,80) vs 0,77 (95% CI 0,60 – 0,97).
 - ii. Kombinasi SOC + durvalumab + olaparib pada pasien dengan *tumour mismatch repair proficient* (pMMR) memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan SOC + durvalumab; HR vs SoC sebesar 0,57 (95% CI 0,44 – 0,73) vs 0,77 (95% CI 0,60 – 0,97).

- **Aspek yang tidak menguntungkan :**

1. *Adverse Events* (AE) yang berhubungan dengan obat uji sebesar 42,6% pada kelompok SoC + Durvalumab dan 36,6% pada kelompok SoC + Durvalumab + Olaparib.
2. AE Grade 3 atau 4 yang terkait dengan durvalumab terjadi pada 7,2% di kelompok SoC + D dan 4,6% di kelompok SoC + D + O. AE tersebut meliputi pneumonitis, hepatitis, hipotiroidisme, reaksi infus, dan kolitis. Sebagian besar AE bersifat ringan hingga sedang dan konsisten dengan profil toksisitas durvalumab yang diketahui.
3. Mayoritas AE berhasil ditangani dan sembuh selama periode observasi.

- **Ketidakpastian dan keterbatasan :**

1. Efek penggunaan jangka panjang dan efek pada fertilitas/kehamilan belum lengkap.
2. Belum tersedia data keamanan dan efektivitas pada anak-anak dan pasien dengan gangguan ginjal/hati berat.

Kesimpulan Manfaat-Risiko:

Secara keseluruhan Imfinzi (Durvalumab) menunjukkan kemanfaatan sebagai pengobatan *primary advanced or recurrent endometrial cancer* kombinasi dengan carboplatin dan paclitaxel. Profil keamanan Imfinzi (Durvalumab) dapat ditoleransi dengan baik. Mayoritas AE bersifat ringan hingga sedang, berhasil ditangani dengan intervensi seperti kortikosteroid sistemik, serta sembuh selama periode observasi. Dengan demikian, Imfinzi (Durvalumab) sebagai pengobatan *primary advanced or recurrent endometrial cancer* dipertimbangkan memiliki manfaat yang lebih besar dibanding risikonya.

KEPUTUSAN Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi variasi Imfinzi larutan konsentrat untuk infus diterima sesuai dengan indikasi dan posologi yang diajukan , sebagai berikut:		
Indikasi yang disetujui: <u>Endometrial Cancer</u> <i>IMFINZI in combination with carboplatin and paclitaxel is indicated for the first-line treatment of adults with primary advanced or recurrent endometrial cancer who are candidates for systemic therapy, followed by maintenance treatment with:</i> ● <i>IMFINZI as monotherapy in endometrial cancer that is mismatch repair deficient (dMMR)</i> ● <i>IMFINZI in combination with olaparib in endometrial cancer that is mismatch repair proficient (pMMR)</i>		
Posologi yang disetujui: <u>MMR testing for patients with endometrial cancer</u> <i>Patients with endometrial cancer should be evaluated for treatment based on tumour MMR status confirmed by a validated test (see section 5.1).</i>		
<i>Table 1. Recommended dose of IMFINZI monotherapy and combination therapy</i>		
<i>Indication</i>	<i>Recommended IMFINZI dose</i>	<i>Duration of Therapy</i>
<i>Endometrial Cancer</i>	<i>1120 mg in combination with carboplatin and paclitaxel every 3 weeks (21 days) for a minimum of 4 and up to 6 cycles.</i> <i>Followed by IMFINZI 1500 mg^j every 4 weeks as monotherapy (dMMR patients) or in combination with Olaparib 300 mg twice daily (pMMR patients)</i>	<i>Until disease progression or unacceptable toxicity</i>
<i>j Endometrial cancer patients with a body weight of 30 kg or less during maintenance phase must receive weight-based dosing equivalent to IMFINZI at 20 mg/kg, until weight is greater than 30 kg</i>		
<i>Dose escalation or reduction is not recommended. Treatment withholding, or discontinuation may be required based on individual safety and tolerability, see Table 2. Guidelines for management of immune-mediated and non-immune-mediated adverse reactions are described in Table 2 (see section 4.4). When used in combination with tremelimumab refer also to the SmPC for tremelimumab</i>		