

Public Assessment Report
ENHERTU

Nama obat	:	ENHERTU
Zat aktif	:	Tiap vial mengandung: - Trastuzumab deruxtecan 107 mg
Bentuk sediaan	:	Serbuk Untuk Larutan Konsentrat Untuk Infus
Kemasan	:	Dus, 1 vial @ 100 mg
Pendaftar	:	PT. AstraZeneca Indonesia
Produsen	:	Diproduksi dan Dikemas Oleh BAXTER ONCOLOGY GMBH, HALLE/WESTFALEN, Federal Republic of Germany Dirilis Oleh DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH
Kategori Registrasi	:	Registrasi produk biologi yang sudah terdaftar dengan indikasi dan posologi
Indikasi yang disetujui dan yang diajukan	:	<i>Breast cancer</i> <i>HER2-positive breast cancer Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2- positive breast cancer who have received one or more prior anti-HER2- based regimens.</i> <i>HER2-low <u>and</u> HER2-ultralow breast cancer</i> • <i><u>hormone receptor (HR)- positive, HER2-low or HER2- ultralow breast cancer who have received at least one endocrine therapy in the metastatic setting and who are not considered suitable for endocrine therapy as the next line of treatment (see sections 4.2 and 5.1).</u></i> • <i>Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-low breast cancer who have received prior chemotherapy in the metastatic setting or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy.</i>
Posologi yang disetujui dan yang diajukan	:	<i>HER2-low <u>or</u> HER2-ultralow breast cancer</i> <i>Patients treated with trastuzumab deruxtecan should have documented HER2-low tumour status, defined as a score of IHC 1+ or IHC 2+/ISH-, <u>or</u> HER2-ultralow tumour status, described as IHC 0 with membrane staining (IHC lebih besar 0 lebih besar 1+) as assessed by a CE-marked IVD medical device. If a CE-marked IVD is not available, the HER2 status should be assessed by an alternate validated test (see section 5.1).</i> <i>Breast cancer</i> <i>The recommended dose of Enhertu is 5.4 mg/kg body weight given as an intravenous infusion once every 3 weeks (21-day cycle) until disease progression or unacceptable toxicity.</i>

PENGANTAR

Enhertu (trastuzumab deruxtecan, T-DXd) merupakan antibody-drug conjugate (ADC) yang menargetkan HER2, terdiri atas antibodi monoklonal IgG1 anti-HER2 yang telah dihumanisasi dengan urutan asam amino yang identik dengan trastuzumab, yang dikonjugasikan secara kovalen dengan muatan obat DXd, suatu inhibitor topoisomerase I yang bersifat permeabel terhadap membran, melalui linker tetrapeptida yang stabil.

Sebagai monoterapi untuk beberapa indikasi kanker stadium lanjut yang mengekspresikan HER2, termasuk kanker payudara HER2-positif pada lini terapi kedua atau selanjutnya, kanker payudara HER2-low setelah kemoterapi, kanker paru non-small cell (NSCLC) HER2-positif yang memerlukan terapi sistemik setelah kemoterapi berbasis platinum dengan atau tanpa imunoterapi, serta adenokarsinoma lambung atau gastroesofageal HER2-positif setelah terapi berbasis trastuzumab, dengan dosis yang direkomendasikan 5,4 mg/kg setiap 3 minggu (Q3W) untuk sebagian besar indikasi dan 6,4 mg/kg Q3W untuk kanker lambung atau gastroesofageal.

ASPEK MUTU

Tidak ada evaluasi aspek mutu yang diserahkan.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Tidak ada evaluasi aspek Non Klinik yang diserahkan.

Studi Klinik

Studi klinik DESTINY-Breast06 (n= 866) dilakukan pada dengan kanker payudara stadium lanjut atau metastatik dengan ekspresi human epidermal growth factor receptor hormon positif dan HER2-low (IHC 2+/in situ hybridization [ISH]-negatif atau IHC 1+) atau HER2 IHC > 0 hingga <1+ dan reseptor hormon-positif. Subjek yang ikut studi harus telah mengalami progresi setidaknya 2 lini terapi endokrin pada setting metastatik, atau satu lini terapi endokrin pada setting metastatik dan menunjukkan progresi dalam 24 bulan sejak dimulainya terapi endokrin adjuvant atau 6 bulan sejak dimulainya lini pertama terapi endokrin yang dikombinasikan dengan CKD4/6 pada setting metastatik.

Hasil studi DESTINY-Breast06, menunjukkan sebagai berikut:

1. Pemberian Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) menunjukkan hasil efikasi dibandingkan dengan kemoterapi single agent pilihan peneliti (Capecitabine, Paclitaxel atau Nab-Paclitaxel) sebagai berikut:
 - Median Progression Free Survival (PFS) pada pasien dengan HER2-low kanker payudara reseptor hormon positif lebih panjang pada T-Dxd dibanding kemoterapi, yaitu 13,2 bulan vs 8,1 bulan (Hazard Ratio/HR = 0,62, 95% CI: 0,52-0,75; p<0,0001).
 - Nilai median PFS yang lebih panjang secara konsisten terlihat pada analisis keseluruhan populasi (HER2-ultra low dan HER2-low), yaitu 13,2 bulan vs 8,1 bulan (Hazard Ratio/HR = 0,64, 95% CI: 0,54-0,76; p <0,0001)
 - Median Overall Survival (OS) pada populasi HER2-low terlihat sebanding antara T-Dxd vs kemoterapi, yaitu 28,9 bulan vs 27,1 bulan (HR = 0.83, 95% CI: 0,66, 1,05).

- Overall Response Rate (ORR) pada populasi HER2-low lebih tinggi pada T-DXd dibanding kemoterapi, yaitu : 60,4% vs 37,9% odds ratio 2,51 [95% CI:1,86-3,41] $p<0,0001$
 - Median Duration of Response (DOR) pada populasi HER2-low lebih panjang pada T-DXd dibanding kemoterapi, yaitu :13,6 bulan vs 7,3 bulan
 - Penundaan waktu dari randomisasi hingga PFS2 pada populasi HER2-low lebih panjang pada T-DXd dibanding kemoterapi, yaitu 20,0 bulan vs 14,5 bulan (HR = 0,59, 95% CI: 0,49, 0,72; $p<0,0001$).
 - Hasil efikasi yang konsisten untuk parameter OS, ORR, DOR dan PFS2 ditunjukkan juga pada analisis populasi keseluruhan.
2. Evaluasi Keamanan:
- Secara umum Adverse Events (AEs) pada studi DESTINY-Breast06 dapat ditoleransi dengan isu keamanan yang telah diketahui.
 - Kelompok yang menerima T-DXd hampir secara keseluruhan menunjukkan Adverse Event (AEs) lebih tinggi dibandingkan dengan yang mendapatkan kemoterapi :
 - AE possibly related to treatment: 96,1% vs 89,4%;
 - AE of CTCAE grade 3 or higher, possibly related to treatment: 40,6% vs 31,4%,
 - SAE possibly related to treatment: 10,6 vs 5,8%
 - AESI Left Ventricular Dysfunction: 8,1% vs 3,8%, Interstitial lung disease: 1,8% vs 0 dan pneumonitis 1,8% vs 0
 - Terdapat 5 kematian yang kemungkinan berhubungan dengan obat pada kelompok T-DXd, yaitu terkait dengan kejadian interstitial lung disease (2), General physical health deterioratio (1), Neutropenic sepsis (1) dan sepsis (1).

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Enhertu adalah obat kanker yang mengandung zat aktif trastuzumab deruxtecan. Salah satu bagian dari obat ini adalah antibodi monoklonal yang menempel spesifik pada sel yang memiliki protein HER2 di permukaannya (HER2-positif), seperti pada beberapa sel kanker. Bagian aktif lain dari Enhertu adalah DXd, zat yang dapat membunuh sel kanker. Setelah obat ini menempel pada sel kanker HER2-positif, DXd masuk ke dalam sel lalu membunuh sel tersebut.

Enhertu digunakan untuk mengobati orang dewasa yang menderita Kanker payudara HER2-positif yang telah menyebar ke bagian tubuh lain (penyakit metastatik) atau tidak dapat diangkat melalui pembedahan dan telah mencoba satu atau lebih pengobatan lain khusus untuk kanker payudara HER2-positif dan dapat digunakan pada Kanker payudara HER2-rendah atau HER-2 sangat rendah yang telah menyebar ke bagian lain dari tubuh (penyakit metastatik) atau tidak dapat diangkat melalui pembedahan dan telah menerima terapi sebelumnya.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi klinik, pengobatan menggunakan Enhertu memiliki efek menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- a. Aspek yang menguntungkan:

Berdasarkan study DESTINY-Breast06, Pemberian terapi trastuzumab deruxtecan (T-DXd) menunjukkan peningkatan luaran klinis dibandingkan dengan kemoterapi pada pasien kanker payudara HER2-low dengan reseptor hormon positif. Median progression-free survival (PFS) pada populasi tersebut tercatat lebih panjang pada kelompok T-DXd dibandingkan kemoterapi, yaitu 13,2 bulan vs 8,1 bulan (HR = 0,62; 95% CI: 0,52–0,75; $p < 0,0001$). Temuan ini juga konsisten pada analisis keseluruhan populasi (HER2-ultra low dan HER2-low), dengan median PFS yang sama yaitu 13,2 bulan vs 8,1 bulan (HR = 0,64; 95% CI: 0,54–0,76; $p < 0,0001$).

Selain itu, overall response rate (ORR) pada populasi HER2-low dilaporkan lebih tinggi pada kelompok T-DXd dibandingkan kemoterapi, yaitu 60,4% vs 37,9% (odds ratio 2,51; 95% CI: 1,86–3,41; $p < 0,0001$), dengan median duration of response (DoR) yang juga lebih panjang, yaitu 13,6 bulan dibandingkan 7,3 bulan pada kelompok kemoterapi. Parameter efikasi lainnya menunjukkan bahwa waktu dari randomisasi hingga PFS2 lebih lama pada kelompok T-DXd dibandingkan kemoterapi, yaitu 20,0 bulan vs 14,5 bulan (HR = 0,59; 95% CI: 0,49–0,72; $p < 0,0001$).

b. Aspek yang tidak menguntungkan:

Berdasarkan data keamanan yang tersedia, kejadian adverse events (AEs) pada kelompok terapi yang dievaluasi dilaporkan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kemoterapi. Proporsi AE yang kemungkinan berhubungan dengan pengobatan (possibly related to treatment) tercatat sebesar 96,1% dibandingkan 89,4% pada kelompok kemoterapi. Selain itu, kejadian AE dengan tingkat keparahan CTCAE grade ≥ 3 yang kemungkinan terkait pengobatan juga lebih tinggi, yaitu 40,6% dibandingkan 31,4% pada kelompok kemoterapi.

Lebih lanjut, serious adverse events (SAE) yang kemungkinan terkait pengobatan dilaporkan sebesar 10,6%, lebih tinggi dibandingkan 5,8% pada kelompok kemoterapi. Untuk adverse events of special interest (AESI), kejadian left ventricular dysfunction dilaporkan sebesar 8,1% dibandingkan 3,8% pada kelompok kemoterapi. Sementara itu, kejadian interstitial lung disease (ILD) dan pneumonitis masing-masing dilaporkan sebesar 1,8%, sedangkan pada kelompok kemoterapi tidak dilaporkan kejadian tersebut (0%), serta terjadi 5 kematian yang kemungkinan berhubungan dengan obat pada kelompok T-DXd, yaitu terkait dengan kejadian interstitial lung disease (2), General physical health deterioratio (1), Neutropenic sepsis (1) dan sepsis (1).

c. Ketidakpastian dan keterbatasan:

Belum ada data Keamanan pada pasien dibawah umur 18 Tahun.

d. Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:

Secara keseluruhan Obat ini menunjukkan kemanfaatan dalam Pengobatan dengan indikasi yang diterima sebagai berikut

Hormone receptor (HR)-positive, HER2-low or HER2-ultralow breast cancer who have received at least one endocrine therapy in the metastatic setting and who are not considered suitable for endocrine therapy as the next line of treatment (see sections 4.2 Posology and method of administration and 5.1 Pharmacodynamic Properties)

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan, diputuskan registrasi penambahan indikasi dan posologi baru Enhertu Serbuk Untuk Larutan Konsentrat Untuk Infus diterima sesuai indikasi yang diajukan sebagai berikut:

Indikasi

Breast cancer

HER2-positive breast cancer

Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received one or more prior anti-HER2-based regimens.

HER2-low and HER2-ultralow breast cancer

- hormone receptor (HR)-positive, HER2-low or HER2-ultralow breast cancer who have received at least one endocrine therapy in the metastatic setting and who are not considered suitable for endocrine therapy as the next line of treatment (see sections 4.2 and 5.1).*
- Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-low breast cancer who have received prior chemotherapy in the metastatic setting or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy (see section 4.2).*

Posologi

HER2-low or HER2-ultralow breast cancer

Patients treated with trastuzumab deruxtecan should have documented HER2-low tumour status, defined as a score of IHC 1+ or IHC 2+/ISH-, or HER2-ultralow tumour status, described as IHC 0 with membrane staining (IHC lebih besar 0 lebih besar 1+) as assessed by a CE-marked IVD medical device. If a CE-marked IVD is not available, the HER2 status should be assessed by an alternate validated test (see section 5.1).

Breast cancer

The recommended dose of Enhertu is 5.4 mg/kg body weight given as an intravenous infusion once every 3 weeks (21-day cycle) until disease progression or unacceptable toxicity.