

**Public Assessment Report
IMFINZI**

INFORMASI PRODUK

Nama obat : Imfinzi
Bentuk sediaan : Larutan Konsentrat untuk Infus
Zat aktif : Durvalumab 500 mg dan 120 mg
Zat tambahan : Trehalose, Polysorbate 80, water for injection, L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate
Kemasan : Dus, 1 vial @ 10 mL; Dus, 1 vial @ 2,4 mL
Pendaftar : PT AstraZeneca Indonesia
Produsen : Catalent Indiana LLC, Bloomington USA dirilis oleh AstraZeneca AB Sodertalje Sweden
Kategori Registrasi : Penambahan indikasi dan posologi baru
Indikasi yang diajukan : **Non-small cell lung cancer (NSCLC)**
IMFINZI (durvalumab) is indicated for the treatment of patients with locally advanced, unresectable NSCLC whose disease has not progressed following platinum- based chemoradiation therapy.

IMFINZI in combination with tremelimumab and platinum-based chemotherapy is indicated for the first-line treatment of adults with metastatic NSCLC with no sensitising EGFR mutations or ALK positive mutations.

Biliary Tract Cancer (BTC)

IMFINZI in combination with gemcitabine and cisplatin is indicated for the first-line treatment of adults with unresectable or metastatic biliary tract cancer (BTC).

Hepatocellular Carcinoma (HCC)

IMFINZI in combination with tremelimumab is indicated for the first line treatment of adults with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC)

Posologi yang diajukan : IMFINZI is for single use in one patient only. Discard any residue.
Posology
The recommended dose for IMFINZI monotherapy and IMFINZI combination therapy is presented in Table 1. IMFINZI is administered as an intravenous infusion over 1 hour

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,d} and platinum-based chemotherapy^e every 3 weeks (21 days) for 4 cycles (12 weeks) Post-platinum chemotherapy: 1500 mg every 4 weeks as monotherapy and histology-based pemetrexed	Until disease progression or unacceptable toxicity
	maintenance^{e,f} therapy every 4 weeks A fifth dose of tremelimumab 75 mg^{g,h} should be given at week 16 alongside IMFINZI	
ES-SCLC	1500 mgⁱ in combination with chemotherapy^e every 3 weeks (21 days) for 4 cycles, followed by 1500 mg every 4 weeks as monotherapy	Until disease progression or unacceptable toxicity
BTC	1500 mg^j in combination with chemotherapy^e every 3 weeks (21 days) up to 8 cycles, followed by 1500 mg every 4 weeks as monotherapy	Until disease progression or until unacceptable toxicity
HCC	IMFINZI 1500 mg^j administered in combination with 300 mg^k tremelimumab as a single dose at Cycle 1/Day 1, followed by IMFINZI as monotherapy every 4 weeks	Until disease progression or unacceptable toxicity

- 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 When IMFINZI is administered in combination with tremelimumab and platinum-based chemotherapy, refer to the SmPC for tremelimumab for dosing information.

- e When IMFINZI is administered in combination with chemotherapy, refer to the SmPC for etoposide, nab-paclitaxel, gemcitabine, pemetrexed and carboplatin or cisplatin for dosing information.
- f 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.
- g In the case of dose delay(s), a fifth dose of tremelimumab can be given after Week 16, alongside IMFINZI.
- h 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.
- i 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.
- j 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.
- k 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

PENGANTAR

Durvalumab adalah antibodi monoklonal yang berikatan dengan programmed cell death ligand- 1 (PD-L1) dan menghambat interaksinya dengan programmed cell death 1 (PD-1) pada sel T dan CD80 pada sel imun, dan dikembangkan untuk menurunkan antibody-dependent cell- mediated cytotoxicity (ADCC). Penghambatan interaksi PD-L1/PD-1 dan PD-L1/CD80 melepaskan inhibisi respon imun dan dapat mengakibatkan regresi tumor, termasuk objective response berdasarkan penurunan sel tumor, dan pada stable disease karena pengendalian pertumbuhan tumor. Mekanisme ini akhirnya dapat menunda progresi penyakit dan memperpanjang survival.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Untuk mendukung registrasi penambahan indikasi dan posologi baru Imfinzi yang diajukan melalui jalur 120 HK (reliance, dengan negara referensi Uni Eropa), diserahkan assesment reports EMA dan 3 studi klinik fase 3, yaitu:

- a. Studi Himalaya untuk indikasi Hepatocellular Carcinoma (HCC),
- b. Studi Poseidon untuk indikasi metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC),
- c. Studi Topaz-1 untuk indikasi Biliary Tract Cancer (BTC)

INDIKASI HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Studi HIMALAYA membandingkan Durvalumab (D) vs Tremelimumab 300 mg + Durvalumab (T300+D) vs Sorafenib (S) pada pasien hepatocellular carcinoma 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 :

1. Efikasi

- 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%. Median time to response: 2,17 vs 3,78 bulan. Median durasi respons (DoR): 22,34 vs 18,43 bulan. Persentase pasien tetap berespons pada 6 bulan adalah 82,3% vs 78,9%, dan pada 12 bulan adalah 65,8% vs 63,2%.

- c. 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, $p = 0,1386$).
- d. Pemberian T300+D tidak memberikan perbaikan TTP yang bermakna dibanding S (HR 0,93, 95%CI 0,79-1,10, $p = 0,3439$). Pemberian T300+D tidak memberikan perbaikan TTP yang bermakna dibanding D (HR 0,90, 95%CI 0,76-1,06, $p = 0,2153$).
- e. Kelompok T300+D menunjukkan median time-to-deterioration yang lebih Panjang dibanding S dalam hal global health status, fungsi fisik, fatigue, mual, penurunan nafsu makan, nyeri perut, dan pembengkakan perut. Kelompok T300+D menunjukkan perbaikan skor QoL yang lebih besar dibanding S dalam hal fungsi kognitif, fungsi sosial, fatigue, diare, nyeri, pembengkakan abdomen, nutrisi, penurunan BB, dan kehilangan massa otot.

2. Keamanan

- a. Kelompok T300+D lebih sedikit mengalami adverse event (AE) terkait terapi, AE grade 3-4 yang terkait terapi, dan AE terkait terapi yang mengakibatkan penundaan dosis, dibanding kelompok S. Kelompok T300+D lebih banyak mengalami AE terkait terapi dan AE grade 3-4 yang terkait terapi, dibanding kelompok S.
- b. Kejadian immune mediated Adverse Event (imAE) terjadi lebih banyak pada kelompok T300+D dibanding kelompok S dan D. Kejadian imAE biasanya dapat ditangani dan reversibel.
- c. Kejadian AE terkait terapi rash dan pruritus cenderung lebih tinggi proporsinya pada kelompok T300+D dibanding kelompok D dan S.
- d. AESI atau AEPI yang berkaitan dengan terapi studi terjadi lebih banyak pada kelompok T300+D dibanding kelompok D.
- e. Sebagian besar kematian berkaitan dengan penyakit yang sedang diteliti, yang terjadi dengan proporsi lebih sedikit pada kelompok T300+D.

INDIKASI NON SMALL CELL LUNG CANCER

Studi POSEIDON merupakan studi pivotal untuk indikasi NSCLC yang membandingkan 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:

1. Efikasi

- a. Pemberian T+D+SoC menunjukkan perbaikan OS secara bermakna 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 berlaku pada semua kategori PD-L1.
- b. Pemberian T+D+SoC memberikan perbaikan PFS secara bermakna 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 berlaku pada semua kategori PD-L1 dan bTMB.
- c. Pemberian T+D+SoC memberikan ORR yang lebih tinggi secara bermakna dibanding SoC (OR 2,00, 95%CI 1,428-2,807), dengan ORR 38,8% vs 24,4%. Tren perbaikan ORR ini juga berlaku pada semua kategori PD-L1 dan bTMB.
- d. Median time to response: 1,5 vs 1,4 bulan. Median durasi respons (DoR): 9,5 vs 5,1 bulan. Persentase pasien dengan estimasi DoR ≥ 12 bulan adalah 49,7% vs 21,4%.
- e. Kelompok T+D+SoC menunjukkan *time-to-deterioration* yang lebih panjang dibanding SoC dalam hal global health status, fungsi fisik, nyeri, sesak, mual/muntah, insomnia, konstipasi, hemoptisis, fungsi peran, dan fungsi kognitif. Kelompok T+D+SoC menunjukkan perbaikan skor QoL yang lebih besar dibanding SoC dalam hal *global health* status, fungsi fisik, fungsi emosional, nyeri, mual/muntah, dan konstipasi.

2. **Keamanan**

- a. Kelompok T+D+SoC lebih banyak mengalami SAE terkait terapi dan AE terkait terapi yang mengakibatkan penundaan dosis, dibanding kelompok SoC, sedangkan untuk tipe AE lain proporsinya sebanding, baik saat dibandingkan dengan D+SoC maupun dengan SoC saja. AE yang proporsinya jauh lebih besar dibanding kelompok SoC adalah rash dan hipotiroidisme.
- b. AESI atau AEPI yang mungkin berkaitan dengan terapi studi, AESI atau AEPI grade 3 atau 4, dan SAE yang mungkin berkaitan dengan terapi studi terjadi lebih banyak pada kelompok T+D+SoC. Demikian juga dengan imAE yang mungkin berkaitan dengan terapi studi terjadi lebih banyak pada kelompok T+D+SoC.
- c. Sebagian besar kematian berkaitan dengan penyakit yang sedang diteliti, yang terjadi dengan proporsi lebih banyak pada kelompok SoC

INDIKASI BILILIARY TRACT CANCER

Studi TOPAZ-1 merupakan studi pivotal untuk indikasi BTC yang membandingkan Durvalumab + Gemcitabine + Cisplatin (D+Gem/Cis) vs plasebo + Gemcitabine + Cisplatin (P+Gem/Cis) pada pasien yang belum pernah diterapi untuk unresectable advanced or metastatic adenocarcinoma of BTC. Hasil studi menunjukkan:

1. **Efikasi**

- a. Pemberian D+Gem/Cis memperbaiki OS secara bermakna dibandingkan P+Gem/Cis (HR 0,80, 97%CI 0,64-0,99, $p = 0,021$). Median OS untuk D+Gem/Cis vs P+Gem/Cis adalah 12,8 vs 11,5 bulan. OS rate pada 24 bulan: 24,9% vs 10,4%. Tren perbaikan OS ini juga berlaku pada semua kategori PD-L1.
- b. Pemberian D+Gem/Cis memperbaiki PFS secara bermakna dibandingkan P+Gem/Cis (HR 0,75, 95,19%CI 0,63-0,89, $p = 0,001$). PFS rate pada 12 bulan 16,0% vs 6,6%.
- c. Pemberian D+Gem/Cis meningkatkan ORR secara bermakna dibandingkan P+Gem/Cis (OR 1,60, 95%CI 1,11-2,31, $p = 0,011$).
- d. Median DoR 6,4 vs 6,2 bulan, dengan pasien yang masih menunjukkan respon pada 12 bulan sebanyak 26,1% vs 15,0%.

2. **Keamanan**

- a. Tidak ada perbedaan proporsi AE berbagai kategori antara kedua kelompok terapi.
- b. Terdapat 45,6% AE terkait durvalumab, dengan 10,9% di antaranya adalah grade 3-4. SAE terkait Durvalumab terjadi sebesar 5,9%, dengan sedikit sekali AE terkait Durvalumab yang mengakibatkan kematian (0,6%). Terdapat 2,4% pasien dengan AE terkait durvalumab yang menyebabkan penghentian terapi.
- c. Insidensi rash, pruritus, pireksia lebih tinggi pada kelompok D+Gem/Cis dibanding kelompok P+Gem/Cis, yang konsisten dengan apa yang sudah diketahui tentang profil keamanan Durvalumab.
- d. Frekuensi imAE lebih tinggi pada kelompok D+Gem/Cis dibanding kelompok P+Gem/Cis (12,7% vs 4,7%), terutama untuk AE hipotiroid dan dermatitis/rash. Sebagian besar imAE mempunyai grade 1-2. imAE yang dilaporkan dapat ditoleransi.
- e. AE terkait bilier terjadi dalam proporsi serupa pada kedua kelompok (23,4% vs 22,5%), dengan tipe dan keparahan serupa, kecuali untuk insidensi yang lebih tinggi terjadinya kolangitis dan infeksi saluran bilier pada kelompok D+Gem/Cis.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi penambahan indikasi dan posologi baru Imfinzi larutan konsentrat untuk infus diterima dengan perbaikan indikasi menjadi sebagai berikut :

Indikasi

Non-small cell lung cancer (NSCLC)

.....

IMFINZI in combination with tremelimumab and platinum-based chemotherapy is indicated for treatment of adults with metastatic NSCLC with no sensitising EGFR mutations or ALK positive mutations.

Biliary Tract Cancer (BTC)

IMFINZI in combination with gemcitabine and cisplatin is indicated for treatment of adults with unresectable or metastatic biliary tract cancer (BTC).

Hepatocellular Carcinoma (HCC)

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

dan Posologi yang disetujui sesuai dengan yang diajukan :

IMFINZI is for single use in one patient only. Discard any residue.

Posology

The recommended dose for IMFINZI monotherapy and IMFINZI combination therapy is presented in Table 1. IMFINZI is administered as an intravenous infusion over 1 hour

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,d} and platinum-based chemotherapy^e every 3 weeks (21 days) for 4 cycles (12 weeks) Post-platinum chemotherapy: 1500 mg every 4 weeks as monotherapy and histology-based pemetrexed	Until disease progression or unacceptable toxicity

	maintenance^{e,f} therapy every 4 weeks A fifth dose of tremelimumab 75 mg^{g,h} should be given at week 16 alongside IMFINZI	
ES-SCLC	1500 mgⁱ in combination with chemotherapy^e every 3 weeks (21 days) for 4 cycles, followed by 1500 mg every 4 weeks as monotherapy	Until disease progression or unacceptable toxicity
BTC	1500 mgⁱ in combination with chemotherapy^e every 3 weeks (21 days) up to 8 cycles, followed by 1500 mg every 4 weeks as monotherapy	Until disease progression or until unacceptable toxicity
HCC	IMFINZI 1500 mg^j administered in combination with 300 mg^k tremelimumab as a single dose at Cycle 1/Day 1, followed by IMFINZI as monotherapy every 4 weeks	Until disease progression or unacceptable toxicity

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 When IMFINZI is administered in combination with tremelimumab and platinum-based chemotherapy, refer to the SmPC for tremelimumab for dosing information.

e When IMFINZI is administered in combination with chemotherapy, refer to the SmPC for etoposide, nab-paclitaxel, gemcitabine, pemetrexed and carboplatin or cisplatin for dosing information.

f 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.

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

h 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.

i 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.

j 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.

k 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