

Public Assessment Report
ETOPUL

INFORMASI PRODUK

Nama obat : **ETOPUL**
Zat Aktif : ETOPOSIDE 20 MG
Bentuk sediaan : INJEKSI
Kemasan : DUS, 5 AMPUL @ 5 ML
Pendaftar : PT. NOVELL PHARMACEUTICAL LABORATORIES
Produsen : KOREA UNITED PHARM, INC, SEJONG-SI, Republic Of Korea
Kategori Registrasi : Registrasi obat baru yang sudah terdaftar dengan indikasi dan posologi baru
Indikasi yang diajukan: : Retinoblastoma pada anak, karsinoma kecil pada paru-paru, *lymphosarcoma*, *monocytic* akut dan *myelomonocytic leukemia*, dan *testicular tumor*.
Posologi yang diajukan : Dosis ETOPUL injeksi yang direkomendasikan adalah 60 – 100 mg/m² secara infus IV, sehari sekali selama 5 hari berurutan. Karena ETOPUL menyebabkan myelosupresi, dosis mungkin tidak dapat diulang lebih sering dari interval selama 3 minggu, tetapi dosis dapat bervariasi tergantung dari gejala yang ditimbulkan. Etapul injeksi harus dilarutkan dalam larutan saline 0,9% dan diberikan segera untuk memberikan larutan dengan konsentrasi tidak lebih dari 0,25 mg/mL Etoposide; sebaiknya diberikan secara infus intravena selama tidak kurang dari 30 menit.

Retinoblastoma pada anak

Etoposide diberikan dalam kombinasi dengan Vincristine dan Carboplatin (VEC), bersamaan dengan pengobatan fokus (mis. Cryotherapy, termoterapi, fotokoagulasi laser, atau plak radioterapi) untuk pengobatan retinoblastoma.

Dosis etoposide disesuaikan berdasarkan usia pasien, berat badan, status gizi, dan kondisi gangguan hati atau ginjal.

Dosis pemberian:

Usia > 36 bulan : 150 mg/m², diberikan selama 2 hari berturut-turut

Usia ≤ 36 bulan: 5 mg/kgBB, diberikan selama 2 hari berturut-turut

PENGANTAR

ETOPUL merupakan obat dengan zat aktif Etoposide. Etoposide termasuk ke dalam kelompok obat sitostatika yang digunakan dalam pengobatan kanker. Etapul yang memiliki mekanisme merusak sintesis DNA melalui penghambatan topoisomerase II. Etoposide telah disetujui sejak tahun 2018 untuk indikasi *Small cell lung carcinoma*, *lymphosarcoma*, *acute monocytic and myelomonocytic leukemia*, and *testicular tumor*. Saat ini pendaftar mengajukan penambahan indikasi retinoblastoma pada anak .

Retinoblastoma (RB) merupakan salah satu tumor ganas intraocular yang paling sering terjadi pada anak-anak. Umumnya didapatkan pada anak dengan usia < 4-5 tahun. Di Amerika Serikat, insidensi retinoblastoma adalah 2-5% dalam 1 juta kelahiran hidup. Dari jumlah tersebut, dua per tiga didiagnosis pada usia sebelum 2 tahun dan lebih dari 90% didiagnosis sebelum usia 5 tahun.

Enam negara dengan angka retinoblastoma tertinggi di dunia adalah India, Cina, Indonesia, Pakistan, Bangladesh, dan Filipina. Berdasarkan data tahun 2013, 277 dari 8.099 anak di dunia dengan retinoblastoma berada di Indonesia. Retinoblastoma juga menempati urutan ke-2 sebagai jenis kanker yang sering terjadi pada anak-anak. Sebagian besar kasus retinoblastoma diprediksi muncul pada penduduk Asia (53%). Angka mortalitas akibat retinoblastoma juga mencapai 40-70% di negara berkembang seperti di Asia.

Berdasarkan *WHO Model List of Essential Medicines for children* (2023), salah satu obat kemoterapi yang digunakan untuk pengobatan retinoblastoma yaitu etoposide. Dalam Keputusan Menteri Kesehatan (PNPK) No. HK.01.07/MENKES/1455/2022 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Retinoblastoma tahun 2022, dicantumkan bahwa kemoterapi sistemik yang diberikan secara intravena yaitu kombinasi Vincristine, Etoposide dan Carboplatin (VEC)

Pendaftar menyerahkan studi klinik berupa jurnal terpublikasi untuk mendukung penambahan indikasi tersebut. Evaluasi akan difokuskan pada studi tersebut.

ASPEK MUTU

NA

Pengajuan registrasi berupa penambahan indikasi dan posologi baru pada produk obat yang sudah terdaftar. Tidak terdapat perubahan terhadap mutu obat, sehingga tidak dilakukan evaluasi pada aspek mutu.

Dirilis oleh Badan POM tanggal

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Tidak ada studi non klinik baru untuk pengajuan indikasi dan posologi baru.

Studi Klinik

Studi yang diserahkan dalam pengajuan registrasi obat ini adalah 4 studi terpublikasi untuk indikasi retinoblastoma dengan kombinasi Vincristin dan Carboplatin, yaitu:

1. Carol L. Shields, et al. (1997). *Combined Chemoreduction and Adjuvant Treatment for Intraocular Retinoblastoma*. *Ophthalmology*; 104:1201-1211.
2. Carol L. Shields, et al. (2002). *Factors Predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds, and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma*. *Arch Ophthalmol*; 120:460-464.
3. Carol L. Shields, et al. (2002). *Chemoreduction Plus Focal Therapy for Retinoblastoma: Factors Predictive of Need for Treatment With External Beam Radiotherapy or Enucleation*. *American Journal of Ophthalmology*.
4. Carol L. Shields, et al. (2020). *Long-term (20-year) real-world outcomes of intravenous chemotherapy (chemoreduction) for retinoblastoma in 964 eyes of 554 patients at a single centre*. *Br J Ophthalmol*;0:1–8.

Evaluasi:

Hasil evaluasi efikasi berdasarkan studi klinik di atas adalah sebagai berikut:

1. Hasil studi Carroll et.al, 1997 (n=32 pasien) menunjukkan bahwa pemberian chemoreduction dengan kombinasi vincristine, etoposide, carboplatin (VEC) pada pasien anak dengan *intraocular retinoblastoma* dapat mengurangi ukuran tumor retina dari 8 menjadi 6 mm pada dasar tumor dan 5 menjadi 2 mm pada ketebalan tumor. Perbaikan yang bermakna terlihat pada pemberian VEC yang dikombinasikan dengan AT dibandingkan VEC (no AT) yang ditunjukkan dengan penurunan *vitreous seeds recurrence* dari 75% menjadi 0% (p=0.04) serta penurunan rerata *recurrence subretinal seeds* dari 67% menjadi 0% (p=0.003).
2. Hasil studi Carroll et.al, 2002 (n=103 pasien) menunjukkan bahwa pemberian chemoreduction VEC yang dikombinasikan dengan *focal treatment (cryotherapy, thermotherapy, atau plaque radiotherapy)* efektif untuk mengatasi retinoblastoma. Namun kekambuhan setidaknya 1 *retinal tumors, vitreous seeds, dan subretinal seeds* ditemukan pada 51%, 50% dan 62% mata, pada *follow-up* selama 5 tahun. Tidak ada pasien yang mengalami *metastatic retinoblastoma* atau efek samping serius akibat kemoterapi, seperti efek samping ginjal, gangguan pendengaran, atau kanker sekunder.
3. Hasil studi Carroll et.al, 2002 (n=103 pasien) menunjukkan bahwa pemberian *chemoreduction* VEC yang dikombinasikan dengan *focal treatment* memberikan kontrol yang baik terhadap retinoblastoma pada pasien dengan *mild to moderate* retinoblastoma (RE group I-IV) dengan kegagalan terapi yang membutuhkan tambahan *external beam radiotherapy* pada hanya pada 10% mata dan enukleasi pada 15% mata selama follow-up 5 tahun. Pada pasien dengan *advanced retinoblastoma* (RE group V), *external beam radiotherapy* diperlukan pada 47% mata dan enukleasi pada 53% mata selama follow-up 5 tahun.
4. Studi Carroll et.al, 2020 (n=554 pasien) yang merupakan *real-world study* dengan pengamatan hingga 20 tahun, menunjukkan bahwa:
 - Pemberian chemoreduction VEC untuk retinoblastoma memberikan kontrol tumor yang baik pada pasien dengan IBRC A, B, dan C dengan lebih dari 90% mata terhindar dari EBRT dan enukleasi. Namun, hasil pada kelompok D dan E lebih rendah (96% vs 91% vs 91% vs 71% vs 32%, p<0.001). Hasil ini tetap stabil selama 20 tahun pengamatan.
 - Temuan sistemik yang teramati meliputi hearing loss (including congenital hearing loss) sebesar 4%, *growth abnormality* sebesar 6%, *transient vincristine neuropathy* sebesar 2% dan *anticipated chemotherapy-related haematological responses* (neutropenia, anaemia atau thrombocytopaenia).
5. Keputusan Menteri Kesehatan RI No HK.01.07/Menkes/1455/2022 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Retinoblastoma menyebutkan bahwa kemoterapi sistemik untuk retinoblastoma dilakukan dengan kombinasi obat *DNA-crosslinking agents* (carboplatin, cisplatin), DNA topoisomerase 2 inhibitor (etoposid, topotekan, teniposid) dan alkaloid vinca (vincristine). Kombinasi yang paling sering digunakan adalah Vincristine, Etoposide, Carboplatin (VEC).

KEPUTUSAN

Berdasarkan hal-hal tersebut di atas, Rapat Komite Nasional Penilai Obat merekomendasikan bahwa registrasi obat dengan indikasi dan posologi baru Etopul Injeksi diterima dengan perbaikan indikasi sebagai berikut:

INDIKASI

Retinoblastoma pada anak, karsinoma kecil pada paru-paru, *lymphosarcoma*, *monocytic* akut dan *myelomonocytic leukemia*, dan *testicular tumor*.

POSOLOGI

Dosis ETOPUL injeksi yang direkomendasikan adalah 60 – 100 mg/m² secara infus IV, sehari sekali selama 5 hari berurutan. Karena ETOPUL menyebabkan myelosupresi, dosis mungkin tidak dapat diulang lebih sering dari interval selama 3 minggu, tetapi dosis dapat bervariasi tergantung dari gejala yang ditimbulkan.

Etopul injeksi harus dilarutkan dalam larutan saline 0,9% dan diberikan segera untuk memberikan larutan dengan konsentrasi tidak lebih dari 0,25 mg/mL Etoposide; sebaiknya diberikan secara infus intravena selama tidak kurang dari 30 menit.

Retinoblastoma pada anak

Etoposide diberikan dalam kombinasi dengan Vincristine dan Carboplatin (VEC), bersamaan dengan pengobatan fokus (mis. Cryotherapy, termoterapi, fotokoagulasi laser, atau plak radioterapi) untuk pengobatan retinoblastoma. Dosis etoposide disesuaikan berdasarkan usia pasien, berat badan, status gizi, dan kondisi gangguan hati atau ginjal.

Dosis pemberian:

Usia > 36 bulan : 150 mg/m², diberikan selama 2 hari berturut-turut

Usia ≤ 36 bulan: 5 mg/kgBB, diberikan selama 2 hari berturut-turut

Public Assessment Report
ETOPUL

PRODUCT INFORMATION

Name of Drug	:	ETOPUL
Active Substance	:	ETOPOSIDE 20 MG
Dosage Form	:	INJECTION
Packaging	:	DUS, 5 AMPUL @ 5 ML
Registrant	:	PT. NOVELL PHARMACEUTICAL LABORATORIES
Manufacturer	:	KOREA UNITED PHARM, INC, SEJONG-SI, Republic Of Korea
Registration Category	:	Registration of new drugs that have been registered with new indications and posologies
Proposed indication	:	Retinoblastoma in children, small cell lung carcinoma, lymphosarcoma, acute monocytic and myelomonocytic leukemia, and testicular tumor
Proposed posology	:	The recommended course of ETOPUL Injection is 60-100 mg/m ² , IV infusion, daily for five consecutive days. As ETOPUL produces myelosuppresion, courses may not be repeated more frequently than at 3 weeks intervals. But, the dosage may vary according to the symptom. Immediately before administration, the require dose of ETOPUL Injection must be diluted with 0.9% saline solution for injection to give a solution concentration of not more than 0.25 mg/ml of etoposide; it should then be given by intravenous infusion over a period of not less than 30 minutes.

Retinoblastoma in children

Etoposide is administered in combination with Vincristine and Carboplatin (VEC), alongside focal treatment (eg. Cryotherapy, thermotherapy, laser photocoagulation, or plaque radiotherapy) for the treatment of retinoblastoma.
The dosage of etoposide is adjusted based on the patient’s age, body weight, nutritional status, and the presence of hepatic or renal impairment.

Dosage schedule:

- Age > 36 months : 150 mg/m² administered for 2 consecutive days
- Age ≤ 36 months : 5 mg/kgBW administered for 2 consecutive days

INTRODUCTION

ETOPUL is a drug with the active substance Etoposide. Etoposide belongs to a group of cytostatic drugs used in cancer treatment. Etopul has a mechanism for damaging DNA synthesis through inhibiting topoisomerase II. Etoposide has been approved since 2018 for the indications Small cell lung carcinoma, lymphosarcoma, acute monocytic and myelomonocytic leukemia, and testicular tumor. Currently, registrants are proposing to add the indication of retinoblastoma in children.

Retinoblastoma (RB) is one of the most common intraocular malignant tumors in children. Generally found in children aged <4-5 years. In the United States, the incidence of retinoblastoma is 2-5% in 1 million live births. Of these, two-thirds are diagnosed before the age of 2 years and more than 90% are diagnosed before the age of 5 years.

The six countries with the highest retinoblastoma rates in the world are India, China, Indonesia, Pakistan, Bangladesh and the Philippines. Based on 2013 data, 277 of the 8,099 children in the world with retinoblastoma are in Indonesia. Retinoblastoma also ranks 2nd as a type of cancer that often occurs in children. Most retinoblastoma cases are predicted to occur in Asian populations (53%). The mortality rate due to retinoblastoma also reaches 40-70% in developing countries such as Asia.

Based on the WHO Model List of Essential Medicines for children (2023), one of the chemotherapy drugs used to treat retinoblastoma is etoposide. In the Decree of the Minister of Health (PNPK) No. HK.01.07/MENKES/1455/2022 concerning National Guidelines for Medical Services for the Management of Retinoblastoma in 2022, states that systemic chemotherapy given intravenously is a combination of Vincristine, Etoposide and Carboplatin (VEC)

Registrant submit clinical studies in the form of published journals to support the addition of these indications. The evaluation will focus on these studies.

QUALITY ASPECT

NA

Submission of registration consists of adding new indications and posologies to already registered medicinal products. There were no changes to the quality of the medicine, so no evaluation was carried out on the quality aspect.

Dirilis oleh Badan POM tanggal

EFFICACY AND SAFETY ASPECTS

Non-Clinical Studies

There are no new non-clinical studies for proposed new indications and posologies.

Clinical Studies

The studies submitted in the application for registration of this drug are 4 published studies for the indication of retinoblastoma with a combination of Vincristin and Carboplatin:

1. Carol L. Shields, et al. (1997). *Combined Chemoreduction and Adjuvant Treatment for Intraocular Retinoblastoma. Ophthalmology*; 104:1201-1211.
2. Carol L. Shields, et al. (2002). *Factors Predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds, and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma. Arch Ophthalmol*; 120:460-464.
3. Carol L. Shields, et al. (2002). *Chemoreduction Plus Focal Therapy for Retinoblastoma: Factors Predictive of Need for Treatment With External Beam Radiotherapy or Enucleation. American Journal of Ophthalmology*.
4. Carol L. Shields, et al. (2020). *Long-term (20-year) real-world outcomes of intravenous chemotherapy (chemoreduction) for retinoblastoma in 964 eyes of 554 patients at a single centre. Br J Ophthalmol*;0:1–8.

Evaluation:

The results of the efficacy evaluation based on the clinical studies above are as follows:

1. The results of the study by Carroll et.al, 1997 (n=32 patients) showed that administration of chemoreduction with a combination of vincristine, etoposide, carboplatin (VEC) in pediatric patients with intraocular retinoblastoma could reduce the size of retinal tumors from 8 to 6 mm at the base of the tumor and 5 to 2 mm in tumor thickness. A significant improvement was seen in administering VEC combined with AT compared to VEC (no AT) as indicated by a decrease in vitreous seeds recurrence from 75% to 0% (p=0.04) and a decrease in the mean recurrence of subretinal seeds from 67% to 0% (p= 0.003).
2. The results of the study by Carroll et.al, 2002 (n=103 patients) showed that administration of VEC chemoreduction combined with focal treatment (cryotherapy, thermotherapy, or plaque radiotherapy) was effective in treating retinoblastoma. However, recurrence of at least 1 retinal tumor, vitreous seeds, and subretinal seeds was found in 51%, 50% and 62% of eyes, respectively, at 5-year follow-up. No patients experienced metastatic retinoblastoma or serious side effects due to chemotherapy, such as kidney side effects, hearing loss, or secondary cancer.
3. The results of the study by Carroll et.al, 2002 (n=103 patients) showed that administration of VEC chemoreduction combined with focal treatment provided good control of retinoblastoma in patients with mild to moderate retinoblastoma (RE group I-IV) with treatment failure. required additional external beam radiotherapy in only 10% of eyes and enucleation in 15% of eyes at 5-year follow-up. In patients with advanced retinoblastoma (RE group V), external beam radiotherapy was required in 47% of eyes and enucleation in 53% of eyes during 5-year follow-up.
4. The study by Carroll et.al, 2020 (n=554 patients) which is a real-world study with observations of up to 20 years, shows that:
 - Administration of VEC chemoreduction for retinoblastoma provided good tumor control in patients with IBRC A, B, and C with more than 90% of eyes avoiding EBRT and enucleation. However, the results in groups D and E were lower (96% vs 91% vs 91% vs 71% vs 32%, p<0.001). These results remained stable over 20 years of observation.
 - Systemic findings observed include hearing loss (including congenital hearing loss) in 4%, growth abnormality in 6%, transient vincristine neuropathy in 2% and anticipated chemotherapy-related haematological responses (neutropenia, anemia or thrombocytopaenia).
5. Decree of the Minister of Health of the Republic of Indonesia No. HK.01.07/Menkes/1455/2022 concerning National Guidelines for Medical Services for the Management of Retinoblastoma states that systemic chemotherapy for retinoblastoma is carried out with a combination of DNA-crosslinking agents (carboplatin, cisplatin), DNA topoisomerase 2 inhibitors (etoposide, topotecan , teniposide) and vinca alkaloids (vincristine). The most frequently used combination is Vincristine, Etoposide, Carboplatin (VEC).

CONCLUSION

Based on the matters above, the National Drug Appraisal Committee Meeting recommended that registration of the drug with the new indication and posology of Etopul Injection be accepted with the following improvements to the indication:

INDICATION

Retinoblastoma in children, *small cell lung carcinoma, lymphosarcoma, acute monocytic and myelomonocytic leukemia, and testicular tumor.*

POSODOGY

The recommended course of ETOPUL Injection is 60-100 mg/m², IV infusion, daily for five consecutive days. As ETOPUL produces myelosuppresion, courses may not be repeated more frequently than at 3 weeks intervals. But, the dosage may vary according to the symptom..

Immediately before administration, the require dose of ETOPUL Injection must be diluted with 0.9% saline solution for injection to give a solution concentration of not more than 0.25 mg/ml of etoposide; it should then be given by intravenous infusion over a period of not less than 30 minutes.

Retinoblastoma in children

Etoposide is administered in combination with Vincristine and Carboplatin (VEC), alongside focal treatment (eg. Cryotherapy, thermotherapy, laser photocoagulation, or plaque radiotherapy) for the treatment of retinoblastoma.

The dosage of etoposide is adjusted based on the patient’s age, body weight, nutritional status, and the presence of hepatic or renal impairment.

Dosage schedule:

- *Age > 36 months : 150 mg/m² administered for 2 consecutive days*
- *Age ≤ 36 months : 5 mg/kgBW administered for 2 consecutive days*