

Public Assessment Report
ZERPIDIO

INFORMASI PRODUK

- Nama obat : **ZERPIDIO**
Bentuk sediaan : Cairan Injeksi untuk Infus
Zat aktif : Tiap vial (10 mL) mengandung Serplulimab 100 mg
Kemasan : Dus, 1 vial @ 10 mL
Pemilik Ijin Edar : PT. Kalbio Global Medika
Produsen : Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd., Shanghai, China
Kategori : Registrasi obat yang sudah terdaftar dengan indikasi baru
Registrasi
Indikasi yang diajukan : Zerpidio dalam kombinasi dengan carboplatin dan etoposide diindikasikan untuk terapi lini pertama pasien dewasa dengan kanker paru jenis sel kecil stadium ekstensif/extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC).
Zerpidio dalam kombinasi dengan carboplatin dan nanoparticle albumin-bound paclitaxel untuk terapi lini pertama pada pasien dewasa dengan kanker paru non-sel kecil skuamosa stadium lanjut atau metastasis/locally advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer (squamous-NSCLC).
Posologi yang diajukan : Terapi harus dimulai dan diawasi oleh dokter yang berpengalaman dalam terapi kanker.
Dosis Zerpidio yang direkomendasikan adalah 4,5 mg/kg setiap 3 minggu atau 300 mg setiap 3 minggu sampai penyakitnya progresif atau toksisitas tidak dapat diterima.
Respons atipikal (misalnya peningkatan awal ukuran tumor sementara atau adanya lesi baru yang kecil dalam beberapa bulan pertama terapi, diikuti pengecilan tumor) telah terpantau. Dianjurkan untuk melanjutkan terapi pada pasien yang stabil secara klinis dengan bukti awal progresivitas penyakit sampai progresivitas penyakit dikonfirmasi. Peningkatan atau penurunan dosis Zerpidio tidak direkomendasikan. Penundaan atau penghentian dosis dapat diperlukan berdasarkan keamanan dan tolerabilitas individual.
.....
Cara pemberian
Zerpidio hanya digunakan secara intravena. Kecepatan infus awal harus diatur sampai 100 mL per jam. Jika infus pertama ditoleransi dengan baik, semua infus berikutnya dapat diperpendek menjadi 30 menit (\pm 10 menit).

PENGANTAR

Zerpidio yang mengandung zat aktif serplulimab, sudah memiliki izin edar di Indonesia, dengan indikasi yang disetujui adalah “Zerpidio dalam kombinasi dengan carboplatin dan etoposide diindikasikan untuk terapi lini pertama pasien dewasa dengan kanker paru jenis sel kecil stadium ekstensif/*extensive-stage small cell lung cancer* (ES-SCLC)”.

Saat ini pendaftar mengajukan penambahan indikasi baru, yaitu sebagai terapi lini pertama pada pasien dewasa dengan kanker paru non-sel kecil skuamosa (squamous-NSCLC) stadium lanjut atau metastasis, dalam kombinasi dengan carboplatin dan nanoparticle albumin-bound paclitaxel. Obat sejenis untuk first-line therapy metastatic squamous NSCLC dalam kombinasi dengan carboplatin + nab-paclitaxel/paclitaxel meliputi: Pembrolizumab (Keytruda), Atezolizumab (Tecentriq), dan Durvalumab (Imfinzi). Karena merupakan pengajuan indikasi baru, maka evaluasi akan dilakukan terhadap studi klinik yang diserahkan untuk mendukung penambahan indikasi yang diajukan.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Tidak ada data non klinik baru yang diserahkan

Studi Klinik

Diserahkan 1 studi klinik fase III yaitu studi HLX10-004-NSCLC303 (n=537), *Periodic Safety Update Report* (PSUR), dan dokumen *Risk Management Plan* (RMP) untuk mendukung pengajuan registrasi penambahan indikasi terapi lini pertama pada pasien dewasa dengan kanker paru non-sel kecil skuamosa (squamous NSCLC) stadium lanjut atau metastasis, dalam kombinasi dengan carboplatin dan nanoparticle albumin bound paclitaxel.

Studi HLX10-004-NSCLC303 merupakan studi klinik fase III, multisenter, acak, tersamar ganda yang membandingkan efikasi dan keamanan serplulimab+kemoterapi versus plasebo+ kemoterapi sebagai terapi lini pertama pada pasien dengan squamosa NSCLC stadium lanjut lokal atau metastatik; serta mengevaluasi profil farmakokinetik serplulimab. Berdasarkan laporan studi yang diserahkan (*cut-off* 31 Januari 2023) menunjukkan hasil sebagai berikut:

1. Efikasi

- Serplulimab+kemoterapi menurunkan risiko progresi penyakit atau kematian sebesar 45% (HR=0.55, CI 95%: 0,43-0,69, p<0,001). Median *Progression Free Survival* (PFS) serplulimab+ kemoterapi vs placebo+kemoterapi yaitu 8,31 bulan vs 5,72 bulan.
- Serplulimab+kemoterapi mampu menurunkan risiko kematian sebesar 27% (HR = 0,73, 95% CI: 0,58-0,93, p = 0,010). Median *Overall Survival* (OS) serplulimab+ kemoterapi vs placebo+kemoterapi yaitu 22,70 bulan vs 18,23 bulan.
- *Objective Response Rate* (ORR) (95% CI) lebih tinggi pada kelompok serplulimab vs placebo sebesar 60,1% vs 40,8% (OR = 2,24, 95% CI: 1,54-3,26).
- Median *Duration of Response* pada kelompok serplulimab lebih panjang vs kelompok placebo yaitu 11,07 bulan vs 5,52 bulan (HR = 0,45, 95% CI: 0,32-0,65, p<0,001).
- Hasil penilaian parameter PFS dan OS dengan berdasarkan stratifikasi subyek ras asia, stage IIb/IIIC dan IV, dan level ekspresi PD-L1 TPS score menunjukkan kelompok subyek yang mendapatkan serplulimab + chemotherapy memiliki median yang lebih tinggi dan berbeda signifikan secara statistik dibandingkan dengan subyek yang mendapatkan placebo, kecuali pada median OS subyek asia dengan level ekspresi PD-L1 skor TPS <1% **belum** menunjukkan hasil yang berbeda signifikan secara statistic (P=0,163).

2. Keamanan

- Profil keamanan TEAE selama studi sebanding baik kelompok serplulimab vs placebo vs placebo *switched to* serplulimab yaitu 98,9 % vs 98,3% vs 90,7%.
- TEAE terkait dengan serplulimab/placebo grade ≥ 3 kelompok serplulimab lebih tinggi dibandingkan kelompok placebo dan kelompok placebo *switched* yaitu 35,5% vs 31,8% vs 13,4%. Kejadian paling umum adalah penurunan jumlah neutrofil 14,8% vs 14,5% vs 1,0%, Anemia 12,0% vs 10,6% vs 1,0%, Penurunan jumlah sel darah putih 10,1% vs 11,2% vs 0, penurunan jumlah trombosit 6,7% vs 2,8% vs 0, dan Neutropenia 4,7% vs 7,3% vs 0.
- *Serious* TEAE terkait dengan serplulimab/placebo yaitu 22,6% vs 15,6% vs 7,2%. TEAE yang paling umum terjadi adalah platelet count decreased (serplulimab vs placebo vs placebo *switched*) 4.5% vs 2.8% vs 0), anaemia 3.1% vs 2.8% vs 0, *immune-mediated lung disease* 3.1% vs 0.6% s 1.0%, white blood cell count decreased (2.0% vs 1.1% vs 0), *neutrophil count decreased* (1.7% vs 1.7% vs 0).
- Hasil imunogenisitas menunjukkan pembentukan ADA yang rendah pada kelompok serplulimab, yaitu 3,1% (11 dari 358 subyek).

3. Analisis farmakokinetik menunjukkan profil farmakokinetik serplulimab konsisten dengan profil PK sebelumnya.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Serplulimab merupakan antibodi monoklonal anti-PD-1 yang sebelumnya telah disetujui di Indonesia untuk terapi lini pertama pada pasien dewasa dengan kanker paru jenis sel kecil stadium ekstensif (ES-SCLC). Pendaftar kini mengajukan perluasan indikasi untuk digunakan sebagai terapi lini pertama pada pasien dewasa dengan kanker paru non-sel kecil skuamosa (squamous NSCLC) stadium lanjut atau metastasis, dalam kombinasi dengan carboplatin dan nanoparticle albumin-bound paclitaxel.

Berdasarkan hasil studi khasiat dan keamanan, Serplulimab memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut.

a) Aspek yang menguntungkan:

1. Efikasi yang Bermakna secara Klinis dan Statistik:
 - *Progression Free Survival* (PFS) meningkat secara signifikan: Median PFS 8,31 bulan (serplulimab) vs 5,72 bulan (plasebo); HR=0,55; p<0,001.
 - *Overall Survival* (OS) juga menunjukkan peningkatan bermakna: Median OS 22,70 bulan vs 18,23 bulan; HR=0,73; p=0,010.
 - *Objective Response Rate* (ORR) lebih tinggi secara signifikan: 60,1% vs 40,8%.
 - Durasi respon juga lebih panjang pada kelompok serplulimab: 11,07 bulan vs 5,52 bulan.
 - Konsistensi hasil pada sebagian besar subkelompok, termasuk ras Asia dan berbagai status PD-L1, meskipun efektivitas pada subjek Asia dengan TPS <1% tidak-belum mencapai signifikansi statistik.
2. Meskipun ada risiko efek samping yang meningkat namun dalam konteks terapi kanker lanjut serplulimab menunjukkan keamanan sebagai berikut:
 - Profil keamanan TEAE sebanding baik dengan kelompok placebo maupun placebo switch menunjukkan efek samping yang muncul bukan merupakan sinyal baru atau tak terduga sehingga memudahkan dokter untuk mengantisipasi dan menangani efek samping dengan protokol yang sudah dikenal.
 - Risiko imunogenisitas yang rendah, yang penting untuk keberlanjutan terapi.
 - Meskipun ada *Serious* TEAE, tidak ada laporan lonjakan angka kematian akibat toksisitas obat secara langsung, yang bisa menunjukkan tolerabilitas yang masih dalam batas wajar untuk terapi kanker stadium lanjut.

b) Aspek yang tidak menguntungkan

1. Risiko kejadian efek samping tingkat tinggi dimana kejadian efek samping derajat ≥ 3 sedikit lebih tinggi dibandingkan plasebo dan kejadian efek samping serius (TESAE) juga lebih tinggi dibandingkan plasebo, meskipun tetap dalam rentang yang dapat diterima dalam konteks terapi kanker lanjut.
2. Ditemukan kasus *immune-mediated lung disease* lebih tinggi dibanding plasebo. Efek ini perlu pemantauan khusus karena dapat menjadi serius jika tidak ditangani segera.

c) Ketidakpastian dan keterbatasan

- Studi HLX10-004-NSCLC303 masih merupakan satu-satunya studi pivotal; konfirmasi melalui real-world data atau studi pasca pemasaran akan penting untuk menguatkan manfaat pada populasi yang lebih luas.
- Pengalaman klinis terhadap serplulimab relatif lebih terbatas dibandingkan antibodi PD-1/PD-L1 lain seperti pembrolizumab atau atezolizumab yang telah lebih lama digunakan.

Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:

Berdasarkan data klinik yang tersedia, manfaat serplulimab dalam meningkatkan PFS dan OS secara signifikan, serta profil respon yang lebih baik, lebih besar dibandingkan risiko efek samping, yang umumnya dapat ditangani dengan monitoring dan manajemen efek samping yang tepat.

Namun, efektivitas yang tidak signifikan pada subpopulasi tertentu dan terbatasnya pengalaman

pasca-pemasaran perlu menjadi pertimbangan dalam pemantauan lanjutan sehingga dapat disimpulkan manfaat serplulimab untuk indikasi yang diajukan dapat diterima, dengan syarat pemantauan ketat terhadap keamanan dan implementasi strategi mitigasi risiko sesuai RMP.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan hasil studi khasiat dan keamanan di atas, maka registrasi obat yang sudah terdaftar dengan indikasi baru Zerpidio Larutan Konsentrat Untuk Infus **diterima dengan perbaikan redaksi indikasi** menjadi sebagai berikut:

Indikasi:

Zerpidio dalam kombinasi dengan carboplatin dan nanoparticle albumin-bound paclitaxel untuk terapi lini pertama pada pasien dewasa dengan kanker paru non-sel kecil skuamosa stadium lanjut (*metastasis/locally advanced*)

Posologi:

Terapi harus dimulai dan diawasi oleh dokter yang berpengalaman dalam terapi kanker.

Dosis Zerpidio yang direkomendasikan adalah 4,5 mg/kg setiap 3 minggu atau 300 mg setiap 3 minggu sampai penyakitnya progresif atau toksisitas tidak dapat diterima.

Respons atipikal (misalnya peningkatan awal ukuran tumor sementara atau adanya lesi baru yang kecil dalam beberapa bulan pertama terapi, diikuti pengecilan tumor) telah terpantau. Dianjurkan untuk melanjutkan terapi pada pasien yang stabil secara klinis dengan bukti awal progresivitas penyakit sampai progresivitas penyakit dikonfirmasi.

Peningkatan atau penurunan dosis Zerpidio tidak direkomendasikan. Penundaan atau penghentian dosis dapat diperlukan berdasarkan keamanan dan tolerabilitas individual.

Tabel 2. Modifikasi terapi Zerpidio yang direkomendasikan

Efek samping terkait imun	Tingkat keparahan	Modifikasi terapi
Penyakit paru terkait imun	Derajat 3 atau 4 atau derajat 2 berulang	Hentikan secara permanen
Kolitis	Derajat 2 atau 3	Tunda sampai efek samping mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1
	Derajat 4 atau derajat 3 berulang	Hentikan secara permanen
Hepatitis	Derajat 2 dengan AST atau ALT > 3-5 kali ULN atau bilirubin total > 1,5-3 kali ULN	Tunda sampai efek samping mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1
	Derajat 3 atau 4 dengan AST atau ALT > 5 kali ULN, atau bilirubin total > 3 kali ULN	Hentikan secara permanen
Nefritis dan disfungsi ginjal	Peningkatan kreatinin serum derajat 2	Tunda sampai efek samping mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1
	Peningkatan kreatinin serum derajat 3 atau 4	Hentikan secara permanen
Endokrinopati	Hipotiroidisme derajat 2 atau 3, hipertiroidisme derajat 2 atau 3, hipofisitis derajat 2 atau 3, insufisiensi adrenal derajat 2, hiperglikemia derajat 3 atau diabetes melitus tipe 1 simtomatik	Tunda sampai efek samping mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1
	Hipotiroidisme derajat 4 Hipertiroidisme derajat 4 Insufisiensi adrenal derajat 3 atau 4 Hiperglikemia derajat 4	Hentikan secara permanen
Efek samping kulit	Derajat 3	Tunda sampai efek samping mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1
	Derajat 4, sindrom Stevens Johnson (SJS) atau nekrolisis epidermal toksik (NET)	Hentikan secara permanen
Efek samping lain terkait imun	Peningkatan amilase atau lipase serum derajat 3 atau 4 Pankreatitis derajat 2 atau 3 Miokarditis derajat 2* Efek samping terkait imun terjadi pertama kali derajat 2 atau 3 Penurunan jumlah trombosit (trombositopenia) atau sel darah putih derajat 3	Tunda sampai efek samping mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1

Note: Derajat toksisitas adalah berdasarkan *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0* (NCI-CTCAE v5.0).

ALT: *alanine aminotransferase*; AST: *aspartate aminotransferase*; ULN: *upper limit of normal*

*Keamanan Zerpidio belum diketahui secara pasti jika miokarditis telah mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1.

Populasi Khusus

Populasi anak

Keamanan dan efikasi Zerpidio pada anak dan remaja di bawah 18 tahun belum diketahui secara pasti. Tidak terdapat data yang tersedia.

Lanjut usia

Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien lanjut usia (\geq 65 tahun). Zerpidio harus diberikan secara hati-hati pada populasi ini.

Gangguan fungsi ginjal

Zerpidio belum diteliti pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal sedang atau berat, dan oleh karena itu, pemberian Zerpidio tidak direkomendasikan pada populasi ini. Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal ringan. Zerpidio harus diberikan secara hati-hati.

Gangguan fungsi hati

Zerpidio belum diteliti pada pasien dengan gangguan fungsi hati sedang atau berat, dan oleh karena itu, pemberian Zerpidio tidak direkomendasikan pada populasi ini. Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan fungsi hati ringan. Zerpidio harus diberikan secara hati-hati.

Cara pemberian

Zerpidio hanya digunakan secara intravena. Kecepatan infus awal harus diatur sampai 100 mL per jam. Jika infus pertama ditoleransi dengan baik, semua infus berikutnya dapat diperpendek menjadi 30 menit (\pm 10 menit).

Persiapan dan pemberian

- Konfirmasikan dosis produk dan hitung volume Zerpidio yang diperlukan.
- Untuk menghasilkan volume total 100 mL, gunakan syringe steril untuk mengeluarkan normal saline (larutan sodium chloride 0,9% 100 mL) dengan volume yang setara dengan volume Zerpidio yang diperlukan dan buang cairan tersebut.
- Gunakan syringe untuk mengambil volume Zerpidio yang diperlukan dari vial dan masukkan ke dalam normal saline.
- Atur kecepatan infus awal menjadi 100 mL per jam (25 tetes per menit direkomendasikan, dan kecepatan infus dapat disesuaikan jika reaksi terkait infus terjadi). Jika tidak terjadi efek samping terkait infus pada infus pertama, durasi infus berikutnya dapat diperpendek menjadi 30 menit (\pm 10 menit).
- Pada akhir infus, selang infus harus dibilas dengan normal saline sesuai dengan prosedur operasi rutin rumah sakit.

Produk obat yang tidak digunakan atau yang telah digunakan harus dibuang sesuai dengan persyaratan lokal.

Karena tidak terdapat studi kompatibilitas, obat ini tidak boleh dicampur dengan obat lain. Zerpidio tidak boleh diinfuskan secara konkomitan dengan obat lain pada jalur intravena yang sama.