

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 : AstraZeneca AB Sodertalje Sweden
Kategori Registrasi : Penambahan indikasi dan posologi baru
Indikasi yang : **Resectable NSCLC**
Diajukan **IMFINZI in combination with platinum-based chemotherapy as neoadjuvant treatment, followed by IMFINZI as monotherapy after surgery, is indicated for the treatment of adults with resectable (tumours $\geq$ 4 cm and/or node positive) NSCLC and no known EGFR mutations or ALK rearrangement.**
(Bercetak Tebal)

Posologi yang : Posology
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.

<i>Combination Therapy</i>		
<i>Resectable NSCLC</i>	<i>1500 mg^c in combination with platinum-based chemotherapy every 3 weeks for up to 4 cycles prior to surgery.</i> <i>Followed by 1500 mg monotherapy every 4 weeks for up to 12 cycles after surgery</i>	<i>Until disease is deemed unresectable, recurrence, unacceptable toxicity, or a maximum of 12 cycles after surgery</i>

- c. Resectable NSCLC patients with a body weight of 30kg or less must receive weight-based dosing of IMFINZI at 20mg/kg. In combination with platinum-based chemotherapy dose at 20 mg/kg every 3 weeks (21 days) prior to surgery, followed by monotherapy at 20 mg/kg every 4 weeks after surgery until weight increases to 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 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

IMFINZI yang mengandung Durvalumab memperoleh izin edar di Indonesia dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) pada tanggal 17 November 2019. Produk ini telah disetujui untuk indikasi Locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), Small Cell Lung Cancer (SCLC), Biliary Tract Cancer (BTC), Hepatocellular Carcinoma (HCC) dan Endometrial cancer.

Registrasi variasi yang diajukan saat ini adalah untuk penambahan indikasi baru sebagai neoadjuvant dengan kemoterapi berbasis platinum dan monoterapi pasca operasi untuk NSCLC resectable

ASPEK Mutu : NA

ASPEK Khasiat dan Keamanan

Untuk mendukung registrasi penambahan indikasi dan posologi baru Imfinzi yang diajukan melalui mekanisme reliance, dengan negara referensi United Kingdom (MHRA), diserahkan assesment reports UK, 1 studi klinik fase 3 AEGEAN, Risk Management Plan (RMP) dan Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER) periode 1 Mei 2024 – 31 Oktober 2024.

Studi AEGEAN dilakukan pada pasien NSCLC yang dapat direseksi (stage IIA-stage IIIB [N2]) sesuai dengan IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology 2016, versi 8), dengan klasifikasi TNM berdasarkan AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition. Hasil studi menunjukkan bahwa :

1. Efikasi pemberian Durvalumab + Kemoterapi (CTx) sebelum operasi diikuti dengan Durvalumab setelah operasi terlihat lebih baik dibandingkan dengan Plasebo + CTx sebelum operasi diikuti dengan Plasebo setelah operasi, yang ditunjukkan dengan parameter:
 - Pathologic Complete Response (pCR) rate kelompok uji vs kelompok kontrol: 17,86% vs 4,85% (difference 13,03%, 95%CI : 7,11, 19,52)
 - Event Free Survival (EFS) rate pada bulan ke-36: 60,1% vs 47,9%, dengan median EFS pada kelompok uji belum tercapai vs 30 bulan pada kelompok plasebo (HR = 0,69, 95%CI: 0,55, 0,88).
 - Median Disease Free Survival (DFS) : belum tercapai (HR = 0,66, 95% CI: 0,47, 0,92)
 - Median Overall Survival (OS) : belum tercapai vs 53,2 bulan (HR: 0,89; 95%CI 0,70 - 1,14%)
 - Major Pathological Response (MPR) rate: 34,18% vs 14,08 % (p=0,000002, difference 20,07%)
2. Keamanan :
 - Secara umum Adverse Events (AEs) yang dilaporkan pada studi AEGEAN konsisten dengan profil keamanan Durvalumab yang sudah diketahui.
 - Kelompok Durvalumab + CTx hampir secara keseluruhan menunjukkan Adverse Events (AEs) yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok Plasebo + CTx: Drug-related AE: 87,3% vs 81,7%, grade 3-4 drug-related AE: 14,7% vs 11,8%, serious drug-related AE: 10,5% vs 6,5% AE grade 3 atau 4 yang sering dilaporkan, yaitu neutrophil count decreased (10,5% vs 11,3%), neutropenia (9% vs 9,8%), dan anemia (6,5% vs 6,5%).

Berdasarkan PBRER (periode 1 Mei 2024 – 31 Oktober 2024), dilaporkan penggunaan Durvalumab sebanyak 213.070 patient-years, dan 18.947 pasien menerima Durvalumab dalam studi klinis. Tidak ada sinyal keamanan baru yang dilaporkan. Efek samping yang paling sering dilaporkan meliputi

pneumonitis, infusion-related reactions (termasuk demam, menggigil, mual dan sesak napas selama atau setelah pemberian infus), diare, ruam kulit, fatigue, immune-mediated adverse reaction (seperti hepatitis, colitis, dan endokrinopati).

Perencanaan manajemen risiko yang diajukan untuk penggunaan Imfinzi pada resectable NSCLC dipertimbangkan dapat diterima. Risiko penting yang teridentifikasi dan potensi risiko terkait penggunaan Durvalumab pada NSCLC termasuk kejadian imuno-mediasi (seperti pneumonitis, hepatitis, kolitis) dan risiko toksisitas kombinasi dengan kemoterapi. Aktivitas farmakovigilans yang dilakukan adalah aktivitas farmakovigilans rutin tanpa adanya kegiatan tambahan khusus untuk NSCLC.

Evaluasi

Penilaian Manfaat – Risiko

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi klinik fase III, PBRER dan RMP, Imfinzi memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

a. Aspek yang menguntungkan

- Efikasi Terbukti Secara Signifikan.
 - Durvalumab + CTx → dilanjutkan monoterapi durvalumab: difference 13.03% pCR dibanding Placebo + CTx → dilanjutkan monoterapi placebo menunjukkan manfaat yang besar pada pasien
 - Durvalumab + CTx → dilanjutkan monoterapi durvalumab dibanding Placebo + CTx → dilanjutkan monoterapi placebo: HR EFS = 0,69 (95% CI : 0,55 -0,88) menunjukkan manfaat yang besar pada pasien.
- Disease Free Survival, Overall Survival dan Major Pathology Response
Durvalumab + CTx dilanjutkan dengan monoterapi durvalumab dibanding Placebo + CTx → dilanjutkan monoterapi placebo meningkatkan peluang pasien tetap bebas dari kekambuhan atau kematian (HR DFS = 0,66 (95%CI: 0.47, 0.92), serta meningkatkan kemampuan overall survival pasien (HR OS : 0,89 (95% CI : 0,70-1,14). Dan nilai MPR menunjukkan bahwa Durvalumab + CTx yang diberikan sebelum operasi mampu mengurangi jumlah sel tumor secara signifikan dibandingkan dengan placebo (34,18% vs 14,08%) $p = 0,000002$
- Berdasarkan PBRER, Durvalumab tetap aman dan efektif berdasarkan data terbaru, dengan potensi perluasan indikasi ke resectable NSCLC, dan tidak ditemukan isu keamanan baru yang mengubah profil risiko-manfaatnya.

b. Aspek yang tidak menguntungkan

- Drug-related AE: 87.3% vs 81,7%, grade 3-4 drug-related AE: 14,7% vs 11,8%, serious drug-related AE: 10,5% vs 6,5%.
- AE grade 3-4 yang dilaporkan yaitu Neutrophil count decreased (10,5% vs 11,3%), Neutropenia (9% vs 9,8%), Anemia (6,5% vs 6,5%).
- SAE (serious adverse event): Kejadian SAE yang berkaitan dengan obat uji lebih tinggi pada kelompok D+CTx (10,5% vs 6,5%).

c. Ketidakpastian dan keterbatasan

- Belum ada studi terkait Durvalumab pada ibu menyusui dan dampak terhadap bayi yang disusui maupun pengaruhnya terhadap produksi ASI

Kesimpulan evaluasi risiko-manfaat

Durvalumab menunjukkan manfaat klinis yang kuat pada resectable NSCLC melalui peningkatan pCR, EFS, serta respons patologis, dengan profil keamanan yang tetap dapat diterima. Meskipun terdapat peningkatan kejadian AE, manfaat terapi secara

keseluruhan lebih besar daripada risikonya. Data pada ibu menyusui masih terbatas, sehingga penggunaan pada kondisi tersebut perlu kehati-hatian.

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 unresectable NSCLC

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

IMFINZI in combination with platinum-based chemotherapy as neoadjuvant treatment, followed by IMFINZI as monotherapy as adjuvant treatment, is indicated for the treatment of adults with resectable NSCLC at high risk of recurrence and no EGFR mutations or ALK rearrangements (for selection criteria, see section 5.1).

* 5.1 Pharmacodynamic properties

The following selection criteria define patients with high risk of recurrence who are included in the therapeutic indication and are reflective of a patient population with Stage IIA to select Stage IIIB as per the AJCC/UICC, 8th edition staging system:

- *any patient with a tumour size > 4 cm;*
- *any patient with N1 or N2 disease (regardless of primary tumour size), including multi-station N2 disease;*
- *patients with multiple tumour nodules in the same lobe or tumours that involve the main bronchus or tumours that invade visceral pleura, chest wall (including the parietal pleura and superior sulcus tumours), phrenic nerve or parietal pericardium; or tumours that are associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region or involves part or all of the lung.*

Posologi unresectable NSCLC

(sesuai yang diajukan)

Combination Therapy		
Resectable NSCLC	1500 mg ^c in combination with platinum-based chemotherapy every 3 weeks for up to 4 cycles prior to surgery. Followed by 1500 mg monotherapy every 4 weeks for up to 12 cycles after surgery	Until disease is deemed unresectable, recurrence, unacceptable toxicity, or a maximum of 12 cycles after surgery

c. Resectable NSCLC patients with a body weight of 30 kg or less must receive weight-based dosing of IMFINZI at 20 mg/kg. In combination with platinum-based chemotherapy dose at 20 mg/kg every 3 weeks (21 days) prior to surgery, followed by monotherapy at 20 mg/kg every 4 weeks after surgery until weight increases to greater than 30 kg.