



BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

REPUBLIK INDONESIA

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

NOMOR 36 TAHUN 2019

TENTANG

PEDOMAN PENILAIAN KHASIAT DAN KEAMANAN OBAT ANTIKANKER

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

- Menimbang : a. bahwa untuk melindungi masyarakat dari peredaran Obat Antikanker yang tidak memenuhi syarat, dalam pelaksanaan registrasi diperlukan penilaian terhadap aspek keamanan, khasiat, dan mutu;
- b. bahwa untuk menjamin Obat Antikanker telah memenuhi aspek khasiat dan keamanan, perlu menetapkan pedoman yang mengatur mengenai tata cara penilaian khasiat dan keamanan obat antikanker;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pedoman Penilaian Khasiat dan Keamanan Obat Antikanker;
- Mengingat : 1. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);

2. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 26 Tahun 2017 tentang Organisasi dan Tata Laksana Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 1745);
3. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 1692) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 15 Tahun 2019 tentang Perubahan atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat;

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG PEDOMAN PENILAIAN KHASIAT DAN KEAMANAN OBAT ANTIKANKER.

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Obat adalah obat jadi termasuk produk biologi yang merupakan bahan atau paduan bahan yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan dan peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia.
2. Obat Antikanker adalah obat yang digunakan untuk terapi dan pengobatan penyakit kanker.
3. Pendaftar adalah Industri Farmasi yang telah mendapatkan izin Industri Farmasi sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
4. Evaluator adalah pegawai di lingkungan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang berdasarkan surat penunjukan

dan surat tugas dari pejabat yang berwenang bertugas untuk melakukan evaluasi dan/atau penilaian terhadap permohonan registrasi Obat yang diajukan oleh Pendaftar.

Pasal 2

- (1) Pedoman Penilaian Khasiat dan Keamanan Obat Antikanker menjadi acuan bagi:
 - a. Evaluator dalam melakukan evaluasi dan/atau penilaian Khasiat dan Keamanan Obat Antikanker; dan
 - b. Pendaftar dalam memenuhi persyaratan pendaftaran Obat Antikanker.
- (2) Ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan dalam rangka registrasi Obat.
- (3) Pedoman sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi:
 - a. prinsip penilaian;
 - b. penilaian nonklinik; dan
 - c. studi klinik.
- (4) Pedoman sebagaimana dimaksud pada ayat (3) tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 3

Pelaksanaan Pedoman ini harus memperhatikan ketentuan peraturan perundang-undangan yang mengatur mengenai:

- a. kriteria dan tata laksana registrasi obat;
- b. penilaian obat pengembangan baru;
- c. penilaian produk biosimilar; dan/atau
- d. penilaian uji bioekivalensi.

Pasal 4

Pemantauan keamanan Obat Antikanker dilakukan berdasarkan ketentuan peraturan perundang-undangan yang mengatur mengenai farmakovigilans.

Pasal 5

Penilaian terhadap permohonan registrasi Obat Antikanker yang telah diajukan sebelum berlakunya Peraturan Badan ini, tetap dilaksanakan berdasarkan ketentuan peraturan perundang-undangan yang mengatur mengenai:

- a. kriteria dan tata laksana registrasi obat;
- b. penilaian obat pengembangan baru;
- c. penilaian produk biosimilar; dan/atau
- d. penilaian uji bioekivalensi.

Pasal 6

Peraturan Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

Agar setiap orang mengetahuinya, memerintahkan pengundangan Peraturan Badan ini dengan penempatannya dalam Berita Negara Republik Indonesia.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 30 Desember 2019

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd

PENNY K. LUKITO

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal 30 Desember 2019

DIREKTUR JENDERAL
PERATURAN PERUNDANG-UNDANGAN
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

WIDODO EKATJAHJANA

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN 2019 NOMOR 1687

Salinan Sesuai Dengan Aslinya
BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
Kepala Biro Hukum dan Organisasi,



Riati Anggriani

LAMPIRAN
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 36 TAHUN 2019
TENTANG
PEDOMAN PENILAIAN KHASIAT DAN KEAMANAN OBAT
ANTIKANKER

PEDOMAN PENILAIAN KHASIAT DAN KEAMANAN OBAT ANTIKANKER

I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Tumor ganas atau kanker adalah suatu keadaan yang umumnya dapat mengancam jiwa. Angka kematian akibat penyakit ini relatif masih tinggi dan terapi yang ada memiliki kemanfaatan yang relatif terbatas namun memiliki efek samping yang besar. Oleh sebab itu selalu diharapkan adanya obat antikanker yang lebih efektif dan lebih aman untuk pasien.

Sebelum diedarkan di masyarakat harus dipastikan khasiat, keamanan dan mutu obat antikanker khususnya obat antikanker baru, baik sebagai zat aktif baru maupun untuk tujuan indikasi kanker yang baru. Untuk memastikan khasiat dan keamanan obat antikanker perlu dilakukan serangkaian tahapan penilaian (tergantung dari tujuan registrasi obat antikanker tersebut), mulai dari penilaian data nonklinik, penilaian data klinik farmakokinetik, *biomarker*, studi klinik eksplorasi dan studi klinik konfirmasi. Untuk obat yang telah beredar di negara lain, diperlukan penilaian data keamanan pascapemasaran (*Periodic Safety Update Report/PSUR*) di negara yang telah menerima obat tersebut.

B. Tujuan

Pedoman Penilaian Khasiat dan Keamanan Obat Antikanker ini bertujuan untuk memberikan panduan dalam penilaian Khasiat dan

Keamanan Obat Antikanker dan dimaksudkan untuk melengkapi Peraturan Badan POM tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat yang berlaku. Prinsip umum yang tidak disebutkan dalam pedoman ini merujuk pada Peraturan Badan POM di atas.

C. Manfaat Pedoman

Pada proses penilaian khasiat dan keamanan obat antikanker, pedoman ini dapat menjadi panduan dalam memahami data penelitian nonklinik dan klinik yang harus tersedia untuk mendukung registrasi baru dan variasi indikasi baru obat, termasuk produk biologi, untuk pengobatan kanker dengan data yang memadai.

Pedoman ini juga dapat menjadi panduan untuk peneliti, kelompok studi kanker atau kelompok seminar kanker, Organisasi Riset Kontrak (ORK), dll, yang akan merancang dan melakukan penelitian yang nantinya bisa digunakan dalam pengajuan izin edar obat antikanker.

D. Ruang Lingkup

Pedoman ini berisi prinsip umum untuk menilai aspek khasiat dan keamanan obat antikanker dalam rangka pemberian izin edar/persetujuan di Indonesia. Dalam pedoman ini dijelaskan persyaratan data nonklinik dan klinik yang harus diserahkan untuk menunjang klaim indikasi, posologi, dan informasi terkait keamanan penggunaan. Juga dijelaskan aspek penting dalam setiap tahap penilaian khasiat dan keamanan, meliputi penilaian terhadap informasi yang diperoleh dari data nonklinik dan klinik. Data tersebut terdiri dari data toksikologi, farmakodinamik, farmakokinetik, penentuan dosis, dan penilaian khasiat dan keamanan berdasarkan uji klinik yang memenuhi persyaratan metodologi untuk menghasilkan bukti klinik yang diperlukan.

Pedoman ini berlaku untuk molekul kecil dan produk bioteknologi (biofarmasi) tanpa melihat rute pemberian. Radiofarmasi tidak tercakup dalam pedoman ini, namun beberapa prinsip bisa diadaptasi. Pedoman ini juga tidak berlaku untuk penilaian aspek mutu. Seiring dengan

dinamika kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi, panduan ini akan dikembangkan lebih lanjut untuk mengakomodasi perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di masa mendatang.

II. PRINSIP PENILAIAN

A. Dokumen Registrasi

Kelengkapan dokumen registrasi obat antikanker merujuk pada Peraturan Badan POM tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat yang ditentukan berdasarkan kategori registrasi obat.

B. Penilaian Registrasi Obat Antikanker Baru

Bagian ini meliputi penilaian khasiat dan keamanan untuk obat baru, produk biologi baru, dan obat dengan indikasi dan posologi baru.

1. Penilaian Khasiat

Pada penilaian khasiat, penetapan jumlah sampel harus didasarkan pada hipotesis primer yang akan diuji. Hipotesis primer ini harus mencakup variabel *outcome* yang diukur dan perbedaan yang akan dicapai dibandingkan dengan komparatornya. *Power* yang akan dicapai untuk menguji perbedaan *outcome* minimal 80% dengan 95% *confidence interval* atau kebermaknaan statistik lain yang sesuai. Untuk uji *non inferiority* maka digunakan *power* minimal 90% dengan hipotesis satu sisi. Diutamakan hipotesis untuk menjawab uji *non inferiority*. Jika tidak memungkinkan dapat menggunakan hipotesis pembeda (baik dalam hal perbedaan efek klinik, respons patologik (seluler, molekuler atau kimia), maupun *biomarker*).

Panduan tentang besar sampel pada uji klinik obat antikanker untuk kasus yang sangat jarang harus mempertimbangkan aspek terkait *outcome* klinik, patologik, molekuler, seluler, respons radiologik, atau laboratorium.

2. Penilaian Keamanan

Penilaian keamanan obat antikanker didasarkan pada studi keamanan pada uji nonklinik, klinik dan laporan keamanan berkala pasca-pemasaran (PSUR) terbaru serta data yang dilaporkan oleh pasien (*Patient Reported Outcome/PRO*).

C. Penilaian Obat Antikanker Biosimilar

Khusus untuk obat antikanker biosimilar, dilakukan penilaian sesuai dengan Peraturan Badan POM tentang Penilaian Produk Biosimilar yang berlaku.

D. Penilaian Obat Antikanker Generik

Khusus untuk obat antikanker generik, dilakukan penilaian sesuai dengan Peraturan Badan POM tentang Tata Laksana Uji Bioekivalensi yang berlaku.

III. PENILAIAN NONKLINIK

A. Studi-studi untuk Mendukung Penilaian Nonklinik

Studi nonklinik yang harus disertakan adalah studi farmakologi (farmakodinamik, farmakokinetik) dan studi keamanan meliputi toksisitas umum dan toksisitas khusus (reproduksi, genotoksitas, karsinogenisitas, imunotoksitas, *photosafety*).

1. Studi Farmakodinamik

Studi farmakodinamik meliputi karakterisasi awal mekanisme kerja senyawa obat, *schedule dependencies*, dan aktivitas antitumor. Model yang sesuai harus dipilih berdasarkan target dan mekanisme kerja, tetapi tidak perlu diteliti menggunakan tipe tumor yang sama dengan yang digunakan untuk evaluasi klinik.

Studi ini dapat sebagai petunjuk untuk jadwal dan skema peningkatan dosis; menyediakan informasi untuk pemilihan hewan uji; membantu dalam pemilihan dosis awal dan pemilihan *biomarker*, dan jika relevan untuk justifikasi kombinasi obat. Dengan memahami efek farmakodinamik sekunder obat dapat berkontribusi untuk penilaian keamanan pada manusia.

Pemilihan model hewan atau sistem pengujian lain yang sesuai perlu diperhatikan sehingga diperoleh informasi yang valid secara ilmiah. Faktor pemilihan tersebut meliputi respons farmakodinamik, profil farmakokinetik, spesies, galur, jenis kelamin dan usia hewan uji, kerentanan, sensitivitas, dan keterulangan (*reproducibility*) sistem pengujian dan informasi lain yang tersedia tentang bahan tersebut. Apabila tersedia, data dari manusia (misal, metabolisme *in vitro*) dapat dipertimbangkan dalam pemilihan sistem pengujian.

2. Studi Keamanan Farmakologi

Penilaian efek obat terhadap fungsi organ vital (termasuk sistem kardiovaskular, respirasi dan sistem saraf) dapat dimasukkan dalam studi toksikologi umum. Pengamatan klinik yang rinci setelah

pemilihan dosis dan pengukuran elektrokardiografi yang memadai pada *non rodent* dianggap cukup.

3. Farmakokinetik

Penilaian parameter farmakokinetika yang terbatas (misalnya, kadar puncak plasma, *Area Under the Curve* (AUC) dan waktu paruh) pada spesies hewan yang digunakan untuk studi nonklinik dapat digunakan sebagai dasar pemilihan dosis, jadwal dan peningkatan dosis selama studi fase I. Informasi lebih lanjut mengenai absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat pada hewan biasanya diperoleh secara paralel dengan pengembangan klinik.

4. Toksikologi Umum

Studi toksikologi untuk menentukan *No Observed Adverse Effects Level* (NOAEL) atau *No Effect Level* (NOEL) tidak diperlukan untuk mendukung penggunaan klinik suatu obat antikanker. Karena toksisitas obat dapat sangat dipengaruhi oleh jadwal pemberiannya, perkiraan jadwal pemberian pada penelitian klinik harus dinilai dalam studi toksikologi. Hal ini kemudian didiskusikan dalam butir B.3 (Durasi dan Jadwal Uji Toksikologi yang Mendukung Uji Klinik Awal) dan B.4 (Durasi Studi Toksikologi untuk Mendukung Kelanjutan Pengembangan Klinik dan Durasi Pengembangan).

Potensi *recovery* dari efek toksik perlu dinilai untuk mengetahui apakah efek samping serius bersifat reversibel atau irreversibel. Jika terdapat toksisitas berat pada paparan klinik dan *recovery* tidak dapat berdasarkan penilaian ilmiah, maka diperlukan suatu studi yang mencakup periode terminal tanpa obat. Penilaian ilmiah tersebut mencakup luas dan keparahan lesi patologi dan kemampuan regenerasi sistem organ yang menunjukkan efek tersebut. Penilaian sampai *recovery* total dianggap tidak esensial.

Untuk molekul kecil, uji toksisitas umum biasanya dilakukan pada *rodent* dan *non rodent*. Pada keadaan tertentu, berdasarkan kasus per kasus, pendekatan alternatif dapat dilakukan (misal,

untuk obat-obat genotoksik dengan target sel-sel yang membelah secara cepat, studi toksisitas dosis berulang pada satu spesies *rodent* dinilai memadai, asalkan *rodent* adalah spesies yang relevan). Penilaian toksikokinetik dilakukan jika perlu.

5. Toksikologi Reproduksi

Studi toksisitas embriofetal obat antikanker harus tersedia ketika pengajuan izin edar, namun studi ini dianggap tidak penting untuk mendukung uji klinik pengobatan pasien kanker stadium lanjut. Studi toksisitas embriofetal juga tidak diperlukan untuk obat-obat genotoksik dan obat untuk target sel yang membelah dengan cepat (misalnya, sel-sel *crypt*, sumsum tulang) atau obat yang termasuk kelompok obat yang menyebabkan toksisitas perkembangan.

Untuk molekul kecil, studi toksikologi embriofetal biasanya dilakukan pada dua spesies. Jika hasil studi pada satu spesies menunjukkan bahwa obat menyebabkan kematian embriofetal atau teratogenesis, uji konfirmasi pada spesies hewan yang kedua biasanya tidak diperlukan. Pendekatan alternatif seperti penilaian literatur, penilaian transfer plasenta, efek langsung maupun tidak langsung dari biofarmasetik, atau faktor lainnya, dapat dipertimbangkan dengan justifikasi ilmiah. Studi fertilitas dan perkembangan awal embrio tidak diperlukan untuk obat antikanker stadium lanjut. Informasi yang tersedia dari studi toksikologi umum terkait efek obat terhadap organ reproduksi dapat digunakan sebagai dasar penilaian gangguan kesuburan. Studi toksikologi pra- dan post-natal umumnya juga tidak diperlukan untuk obat antikanker stadium lanjut.

6. Mutagenisitas/Genotoksisitas

Studi genotoksisitas tidak dianggap esensial untuk mendukung uji klinis pada kanker stadium lanjut. Apabila obat tersebut digunakan untuk stadium awal maka diperlukan studi mutagenesis.

7. Karsinogenisitas

Studi karsinogenisitas tidak diperlukan untuk obat antikanker stadium lanjut. Apabila obat tersebut digunakan untuk stadium awal maka diperlukan studi karsinogenisitas.

8. Imunotoksitas/Imunogenisitas

Untuk kebanyakan obat antikanker, komponen desain studi toksikologi umum dianggap cukup untuk menilai potensi imunotoksik dan mendukung pemasaran. Untuk obat imunomodulator, *endpoint* tambahan (seperti *immunophenotyping* dengan *flow cytometry*) dapat dimasukkan dalam desain studi.

9. Photosafety Testing

Penilaian awal potensi fototoksik harus dilakukan berdasarkan sifat fotokimia obat dan informasi dari obat lain dalam kelas yang sama. Jika penilaian data ini menunjukkan potensi risiko, tindakan perlindungan yang sesuai harus diambil selama studi pada pasien rawat jalan. Jika risiko *photosafety* tidak dapat dievaluasi berdasarkan data nonklinik atau pengalaman klinik, penilaian *photosafety* yang konsisten dengan prinsip dalam ICH M3(R2) harus tersedia sebelum pengajuan izin edar.

B. Data Nonklinik untuk Mendukung Desain Uji Klinik dan Pemasaran

1. Perkiraan Dosis Awal pada Manusia

Pemilihan dosis awal untuk penelitian klinik harus dijustifikasi secara ilmiah menggunakan semua data nonklinik yang tersedia (farmakokinetik, farmakodinamik, toksisitas), dan pemilihannya berdasarkan beberapa pendekatan. Pendekatan yang umum untuk banyak molekul kecil, dosis awal adalah 1/10 dosis toksik parah yang terjadi pada 10% hewan *rodent* (*Severe Toxic Dose/STD 10*). Jika spesies yang paling cocok adalah *non rodent* maka dosis awal adalah 1/6 dosis toksik tidak-parah tertinggi (*The Highest Non-Severely Toxic Dose/HNSTD*). HNSTD didefinisikan sebagai tingkat

dosis tertinggi yang terbukti tidak menimbulkan kematian, toksisitas yang mengancam jiwa, atau temuan bersifat ireversibel.

Untuk banyak molekul kecil yang diberikan secara sistemik, perubahan dari dosis hewan ke dosis manusia berdasarkan normalisasi luas permukaan tubuh. Untuk molekul kecil dan biofarmasetik, perubahan dosis berdasarkan berat badan, AUC, atau parameter paparan lain yang sesuai. Untuk biofarmasetik dengan efek agonis imun, pemilihan dosis awal menggunakan *Minimal Anticipated Biological Effect Level* (MABEL).

2. Eskalasi Dosis dan Dosis Tertinggi pada Uji Klinik

Secara umum, dosis tertinggi atau *exposure tested* yang digunakan dalam uji nonklinik tidak membatasi eskalasi dosis atau dosis tertinggi yang di uji dalam uji klinik pada pasien kanker. Jika teramati kurva dosis-respons atau paparan-respons yang curam untuk toksisitas berat pada studi toksikologi nonklinik, atau jika tidak ada penanda sebelumnya pada toksisitas berat, harus dipertimbangkan kenaikan dosis yang lebih rendah dari kenaikan dosis yang lazim (2 kali lipat).

3. Durasi dan Jadwal Uji Toksikologi yang Mendukung Uji Klinik Awal

Walaupun pada uji klinik fase I, pemberian obat dapat dilanjutkan sesuai dengan respons pasien, namun tidak diperlukan studi toksikologi baru dengan durasi yang melebihi durasi uji toksikologi lengkap.

Desain studi nonklinik yang dipilih harus sesuai untuk mengakomodasi jadwal pemberian obat yang berbeda-beda yang digunakan pada uji klinik awal. Mungkin jadwal pemberian pada uji klinik tidak selalu sama dengan uji toksikologi, namun informasi yang didapat dari uji toksikologi harus cukup untuk mendukung dosis klinik dan jadwal pemberian dan untuk mengidentifikasi potensi toksisitas. Sebagai contoh, faktor yang dapat

dipertimbangkan adalah waktu paruh dalam hewan uji dan proyeksi waktu paruh pada manusia, penilaian paparan, profil toksisitas, kejenuhan reseptor, dll.

Tabel 1 memperlihatkan contoh jadwal perlakuan nonklinik yang umum digunakan dalam pengembangan obat antikanker dan dapat digunakan untuk molekul kecil atau biofarmasetik. Pada kasus dimana informasi toksikologi yang tersedia tidak mendukung perubahan dalam jadwal pemberian klinik, perlu dilakukan uji toksikologi tambahan pada satu spesies.

Tabel 1. Contoh Jadwal Pengobatan Obat Antikanker untuk Mendukung Uji Klinik Tahap Awal

Jadwal Pengobatan Klinis	Contoh Jadwal Pengobatan Nonklinik^{1, 2, 3, 4}
Sekali setiap 3–4 minggu	Dosis tunggal
Setiap hari selama 5 hari setiap 3 minggu	Setiap hari selama 5 hari
Setiap hari selama 5-7 hari, selang seminggu	Setiap hari selama 5-7 hari, selang seminggu (siklus 2 dosis)
Sekali seminggu selama 3 minggu, 1 minggu libur	Sekali seminggu selama 3 minggu
Dua atau tiga kali seminggu	Dua atau tiga kali seminggu selama 4 minggu
Setiap hari	Setiap hari selama 4 minggu
Setiap minggu	Sekali seminggu untuk 4-5 dosis

¹ Tabel 1 menjelaskan Tahap Pemberian Obat. Waktu penilaian toksisitas dalam studi praklinik harus dijustifikasi secara ilmiah berdasarkan pada profil toksisitas yang telah diperkirakan dan jadwal pengobatan klinis. Sebagai contoh, harus dipertimbangkan pengorbanan hewan tak lama setelah tahap pemberian obat untuk memeriksa toksisitas awal dan pengorbanan hewan pada tahap berikutnya untuk memeriksa toksisitas yang terlambat muncul.

- ² Jadwal pemberian yang dijelaskan di tabel tidak menentukan periode *recovery*.
- ³ Jadwal pengobatan yang dijelaskan dalam tabel ini harus dimodifikasi untuk molekul dengan efek farmakodinamik luas, waktu paruh panjang atau berpotensi menimbulkan reaksi anafilaksis. Selain itu, harus dipertimbangkan kemungkinan terjadinya imunogenisitas.
- ⁴ Jadwal pengobatan yang dijelaskan dalam tabel ini harus dimodifikasi untuk molekul dengan efek farmakodinamik luas, waktu paruh panjang atau berpotensi menimbulkan reaksi anafilaksis. Selain itu, harus dipertimbangkan kemungkinan terjadinya imunogenisitas.

Untuk studi yang menggunakan hewan *non rodent*, kelompok dosis biasanya terdiri dari minimal 3 hewan/jenis kelamin/kelompok, dengan tambahan 2 hewan/jenis kelamin/kelompok untuk pemulihan. Studi biasanya dilakukan terhadap kedua jenis kelamin, atau harus diberikan justifikasi apabila studi hanya menggunakan salah satu jenis kelamin.

4. Durasi Studi Toksikologi untuk Mendukung Kelanjutan Pengembangan Klinik dan Durasi Pengembangan

Data nonklinik untuk mendukung fase I dan klinis fase I biasanya cukup untuk diteruskan ke fase II dan menjadi terapi lini kedua atau pertama pada pasien dengan kanker stadium lanjut. Untuk mendukung pengembangan lanjutan dari obat antikanker untuk pasien dengan kanker stadium lanjut, hasil dari studi dosis berulang durasi 3 bulan mengikuti jadwal klinis dimaksudkan harus disediakan sebelum memulai tahap studi III. Bagi kebanyakan obat-obat ditujukan untuk pengobatan pasien dengan kanker stadium lanjut, studi nonklinik durasi 3 bulan dianggap cukup untuk mendukung pemasaran. Ketika mempertimbangkan perubahan

jadwal klinis, penilaian data klinis yang ada harus dilakukan untuk membenarkan perubahan tersebut.

5. Kombinasi Obat

Sediaan farmasi yang direncanakan untuk digunakan dalam kombinasi harus dipelajari dengan baik secara individu dalam penilaian toksikologi. Data untuk mendukung kombinasi rasional harus disiapkan sebelum memulai studi klinis. Secara umum, studi toksikologi penilaian keamanan kombinasi obat-obatan yang ditujukan untuk mengobati pasien dengan kanker stadium lanjut tidak dijamin.

6. Studi Nonklinik untuk Mendukung Penelitian pada Populasi Pediatrik

Prinsip umum untuk menilai kebanyakan obat antikanker pada pasien anak adalah pertama menentukan dosis, berapa dosis yang relatif aman pada populasi dewasa dan kemudian menilai beberapa dari dosis tersebut pada studi klinis pediatrik awal. Rekomendasi untuk uji nonklinik yang diuraikan dalam dokumen ini juga berlaku untuk populasi pediatrik.

Studi pada hewan muda untuk mendukung pengobatan kanker pada populasi pediatrik biasanya tidak dilakukan. Melakukan studi pada hewan muda dipertimbangkan hanya jika data keamanan pada manusia dan studi hewan sebelumnya dianggap tidak cukup untuk evaluasi keamanan pada kelompok usia pediatrik.

C. Pertimbangan Lain

1. Produk Terkonjugasi

Produk terkonjugasi adalah obat yang terikat kovalen dengan molekul pembawa, seperti protein, lemak atau gula. Keamanan bahan terkonjugasi menjadi perhatian utama. Keamanan bahan yang tidak terkonjugasi, termasuk penghubung (*linker*) yang digunakan, mungkin hanya sedikit dievaluasi. Data stabilitas

konjugat dalam plasma hewan uji dan manusia harus tersedia. Evaluasi toksikokinetik harus menilai kedua aspek yaitu senyawa terkonjugasi dan senyawa yang tidak terkonjugasi setelah pemberian bahan terkonjugasi.

2. Produk Liposomal

Evaluasi lengkap terhadap produk liposomal tidak diperlukan jika bahan yang tidak terenkapsulasi sudah dikenal dengan baik. Penilaian keamanan harus meliputi evaluasi toksikologi produk liposomal serta evaluasi terbatas terhadap obat yang tidak terenkapsulasi dan bahan pembawanya (misalnya, studi pada satu kelompok dalam studi toksikologi). Prinsip yang dijelaskan di sini dapat juga berlaku untuk pembawa lain yang serupa.

3. Evaluasi Metabolit Obat

Pada beberapa kasus, metabolit yang telah diidentifikasi pada manusia belum terqualifikasi pada studi nonklinik. Untuk metabolit tersebut, evaluasi terpisah umumnya tidak diperlukan untuk pasien kanker stadium lanjut.

4. Evaluasi Bahan Cemaran

Standar bahan cemaran harus memiliki risiko yang sangat kecil, sesuai ketentuan pada Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat. Apabila bahan cemaran melebihi batas yang dipersyaratkan untuk obat antikanker, maka harus disertai justifikasi yang memadai. Justifikasi tersebut meliputi jenis penyakit yang diobati dan populasi pasien, sifat dari obat induk (sifat farmakologi, genotoksisitas dan potensi karsinogenik, dll), lama pengobatan dan dampak pengurangan bahan cemaran dalam proses produksi.

Selanjutnya, penilaian kualifikasi dapat mempertimbangkan dosis atau konsentrasi yang diuji dalam studi nonklinik relatif terhadap dosis klinik. Untuk bahan cemaran yang bersifat genotoksik, beberapa pendekatan digunakan dalam penetapan batas

cemaran yang didasarkan pada peningkatan risiko kanker sepanjang hidup. Namun, batasan tersebut tidak untuk terapi pasien kanker stadium lanjut, dan justifikasi tersebut di atas digunakan untuk mempertimbangkan penetapan batas cemaran yang lebih tinggi. Bahan cemaran yang merupakan metabolit yang muncul dalam studi pada hewan dan/atau manusia umumnya dapat diterima.

Untuk obat antikanker generik, zat aktif harus memiliki jenis dan batas cemaran yang sama dengan obat inovator. Jika berbeda, harus dilakukan identifikasi cemaran tersebut dengan batas cemaran sesuai yang dipersyaratkan. Obat antikanker generik yang akan didaftarkan di Indonesia harus menggunakan zat aktif yang telah disetujui paling sedikit di 1 (satu) negara dengan sistem evaluasi yang telah dikenal baik sesuai dengan Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat.

IV. STUDI KLINIK

A. Studi Eksplorasi

Studi eksplorasi adalah studi klinik fase I/II.

1. Senyawa Sitotoksik

Bagian ini merujuk pada zat sitotoksik konvensional, yaitu senyawa yang menginduksi kerusakan sel yang mematikan dan ireversibel sesudah paparan jangka pendek melalui gangguan terhadap replikasi DNA, mitosis, dll. Indikator aktivitas yang dianggap sesuai untuk senyawa-senyawa ini adalah toksisitas dan respons tumor.

Secara konseptual, bagian ini juga relevan untuk senyawa sitotoksik yang tertarget seperti antibodi monoklonal yang di-*coupled* dengan toksin. Namun, pada keadaan ini, ekspresi antigen tumor dan jalur aktivasi *prodrug* juga harus dipertimbangkan. Sama dengan senyawa nonsitotoksik, dianjurkan melakukan studi nonklinik dan klinik yang bertujuan mengkarakterisasi prasyarat untuk aktivitas/resistensi dan untuk mengidentifikasi penanda resistensi.

a. Studi Fase I, Uji Penentuan Dosis dan Jadwal Dosis pada Monoterapi

Tujuan utamanya adalah untuk menentukan *Dose Limiting Toxicity* (DLT) dan dosis yang akan digunakan untuk studi selanjutnya. Dosis awal dapat menggunakan dosis yang sama atau dosis berdasarkan luas permukaan tubuh (*Body Surface Area/BSA*). Jika tersedia, penggunaan *endpoint* farmakodinamik juga dapat membantu dalam pemilihan dosis.

1) Tujuan Utama

- a) Mengidentifikasi *Maximum Tolerated Dose* (MTD), DLT dan dosis yang direkomendasikan untuk Fase II untuk menetapkan jadwal dan cara pemberian obat.
- b) Mengarakterisasi efek samping yang sering terjadi dan organ target toksisitas yang berhubungan dengan dosis

dan jadwal pemberian obat. Keparahan, durasi dan reversibilitas harus ditentukan

- c) Mengarakterisasi awal farmakokinetik, termasuk dosis dan *time-dependencies*. Jika perlu, juga dilakukan karakterisasi hubungan PK/PD dengan efek target dan efek samping dan paparan yang diperoleh dengan rute pemberian yang berbeda.

2) Eligibilitas Pasien

Studi ini disarankan dilakukan pada pasien kanker yang belum tersedia alternatif terapinya.

3) Rute dan Jadwal Pemberian

Pemilihan rute dan dosis pertama yang diberikan kepada manusia harus dijustifikasi berdasarkan data nonklinik. Pada kebanyakan kasus, pemberian pertama pada studi manusia disarankan secara intravena untuk menghilangkan variabilitas terkait bioavailabilitas.

Untuk mendapatkan jadwal pemberian obat, pengalaman dengan golongan senyawa tersebut sangat berguna. Data nonklinik terkait siklus ketergantungan dan rasio sitotoksitas *ex vivo* jaringan tumor/ jaringan normal mungkin berguna.

4) Eskalasi Dosis

Untuk obat yang toksisitasnya minimal, atau tidak signifikan, eskalasi dosis dapat dilakukan pada pasien yang sama.

5) Penilaian Toksisitas

Persyaratan minimal untuk penilaian efek samping meliputi penilaian gejala, pemeriksaan fisik, elektrokardiogram (EKG), pemeriksaan laboratorium darah dan urin, dan pemeriksaan radiologis, jika relevan. Data praklinis digunakan sebagai pedoman untuk pengujian lebih lanjut. Jika tidak ada tanda terkait QTc dalam studi praklinik atau produk segolongan, tidak diperlukan studi QTc khusus,

tapi dianjurkan untuk memasukkan EKG sebagai bagian pemantauan rutin. Toksisitas dinilai sesuai dengan sistem yang diakui secara umum (misalnya *Common Terminology Criteria for Adverse Events/CTCAE*).

b. Studi Eksplorasi Terapeutik Fase II, Monoterapi

Studi fase II mempelajari aktivitas senyawa tunggal pada berbagai jenis tumor, atau jenis tumor tertentu, atau mempelajari aktivitas dan kelayakan regimen kombinasi atau *multimodality*.

Bagian ini difokuskan pada studi yang tujuan utamanya adalah untuk memperkirakan aktivitas antitumor senyawa tunggal pada pasien dengan jenis tumor tertentu untuk mengidentifikasi senyawa-senyawa yang akan digunakan lebih lanjut untuk studi konfirmasi.

1) Tujuan dan desain studi

Studi fase II dapat menggunakan berbagai desain studi dan penelitian awal harus memberikan bukti awal aktivitas dan tolerabilitas obat. Dianjurkan untuk menggunakan kelompok kontrol yang dialokasikan secara acak, terutama jika diperkirakan hanya dilakukan satu studi konfirmasi *pivotal*.

Tujuan studi :

- a) Menilai probabilitas respons (dan parameter efikasi lainnya yang relevan) pada tipe tumor target dan menyimpulkan pentingnya studi lanjutan (menyelidiki tahap awal penyakit, kombinasi, dibandingkan dengan terapi standar).
- b) Meneliti farmakogenomik dan karakteristik biomarker, bila perlu.
- c) Mengkarakterisasi lebih lanjut dosis dan ketergantungan pada jadwal pemberian terkait dengan keamanan dan aktivitas obat.

- d) Mengkarakterisasi lebih lanjut Efek Samping Obat (ESO)
- e) Mengkarakterisasi lebih lanjut PK dan PK/PD
- f) Jika diperlukan, mengkarakterisasi lebih lanjut rute pemberian yang optimal.

2) Seleksi dan Jumlah Pasien

Definisi penyakit yang merupakan target pengobatan, terapi sebelumnya (jika ada), dan stadium penyakit harus disebut secara rinci sesuai kriteria diagnostik yang disepakati secara internasional. Dalam kasus ini, diharapkan menggunakan parameter pengukuran aktivitas antitumor yang sensitif seperti *imaging* fungsional.

3) Dosis dan Jadwal Pemberian

Dosis dan jadwal pemberian harus ditetapkan secara jelas.

- a) Harus diberikan panduan yang menjelaskan tentang pengurangan dosis terkait dengan keparahan toksisitas yang diamati.
- b) Jika perlu, disertakan panduan yang menjelaskan tentang eskalasi dosis obat jika toksisitas rendah.

4) Penilaian Aktivitas

Objective Response Rate (ORR) harus didokumentasikan sesuai dengan standar internasional (misalnya *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), *Volumetric RECIST*, atau kriteria *World Health Organization* (WHO). Modifikasi kriteria ini dimungkinkan dalam situasi tertentu, tetapi harus dijustifikasi. Dalam menilai ORR, prinsip *Intention-to-Treat* (ITT) harus dipatuhi. Dalam studi *single arm*, ORR dalam analisis per protokol bisa dilaporkan sebagai parameter utama. Dianjurkan ada *review* independen eksternal untuk respons tumor, sesuai dengan tujuan studi.

Data durasi respons, *Time to Progression* (TTP) atau *Progression-Free Survival* (PFS), *confirmed* ORR dan *Overall Survival* (OS) biasanya harus dilaporkan. Dianjurkan untuk penggunaan *biomarker* tumor dan pengukuran aktivitas dinamik

lainnya. Pada keganasan hematologis, kriteria respons spesifik penyakit tidak dapat dihindarkan dalam banyak kasus, dan harmonisasi sepenuhnya belum dicapai untuk beberapa penyakit. Pada pasien dengan penyakit simtomatik di awal studi, dianjurkan penilaian terhadap pengendalian gejala, jika dilakukan studi acak fase II.

2. Senyawa Nonsitotoksik

Hal ini merujuk pada kelompok senyawa yang sangat heterogen, mulai dari senyawa antihormonal sampai senyawa *antisense*, penghambat transduksi sinyal, penghambat angiogenesis, atau penghambat siklus sel, imunomodulator, dsb. Elemen umum yang mempengaruhi desain uji klinik adalah bahwa toksisitas mungkin bukan merupakan parameter yang tepat dalam studi penentuan dosis dan jadwal pemberian, serta ORR mungkin bukan merupakan parameter yang tepat dalam mengukur aktivitas antitumor.

Berbeda dengan kemoterapi sitotoksik, senyawa-senyawa nonsitotoksik pada umumnya diberikan secara terus menerus sehingga profil toksisitasnya cenderung berbeda dimana DLT dapat muncul pertama kali setelah siklus terapi berulang. Oleh karena itu, profil tolerabilitas dan toksisitas dapat digunakan untuk penentuan *Recommended Phase 2 Dose* (RP2D) selain DLT dan MTD.

Oleh karenanya, tahap awal pengembangan klinis obat lebih kompleks dan harus disesuaikan dengan asumsi farmakologi senyawa individual seperti yang telah ditetapkan dalam studi nonklinik. Penetapan batas antara studi fase I dan II yang agak ketat, sebagaimana berlaku untuk senyawa sitotoksik konvensional, mungkin kurang relevan sebagai parameter aktivitas antitumor, misalnya pengukuran *biomarker* mungkin diperlukan di awal untuk penentuan dosis dan jadwal pemberian.

Sebaliknya, sebagian besar elemen untuk obat sitotoksik juga memiliki relevansi di sini, misalnya restriksi terkait eligibilitas pasien,

rekomendasi rute pemberian, penilaian toksisitas dan aktivitas antitumor, dsb. Isu tersebut tidak akan dibahas lebih lanjut di sini.

a. Fase I, Uji Penentuan Dosis dan Jadwal Pemberian untuk Monoterapi

Data studi nonklinik dan apabila tersedia data dari subjek sehat, dapat digunakan untuk menyusun rancangan studi yang akan dilakukan pada pasien, misalnya kriteria eligibilitas dan dosis awal serta toksisitas spesifik yang ditimbulkan oleh obat dan periode pengamatan yang cukup untuk dapat melihat toksisitas tersebut. Sesuai dengan pedoman untuk senyawa sitotoksik, studi ini biasanya harus dilakukan pada pasien kanker yang belum memiliki terapi standar. Pada subjek yang refrakter terhadap senyawa sitotoksik konvensional mungkin resisten juga terhadap beberapa senyawa lain, sehingga dianggap tidak ada obat lain yang bisa digunakan. Hal ini tentu akan mempengaruhi kemungkinan dalam mendefinisikan hubungan dosis/konsentrasi dan efek.

Parameter PD dapat mencakup parameter biokimia (ikatan reseptor, inhibisi enzim, *downstream events*, dan parameter lain yang ditetapkan dalam studi nonklinik), pemeriksaan *imaging*, proteomik dan pengukuran imunologi (antibodi atau respons sel T). Disarankan untuk melakukan studi PK/PD populasi. Untuk senyawa sitostatik dalam uji nonklinik, mungkin diperlukan perpanjangan waktu paparan/kontak dalam studi klinis agar dapat diperoleh bukti adanya penyusutan tumor (*tumour shrinkage*). Bila ditemukan adanya penyusutan tumor secara dini dan tidak terduga, ini dapat mengindikasikan bahwa studi lebih lanjut diperlukan untuk membuktikan mekanisme terjadinya respons dini tersebut.

Walau sudah diketahui bahwa pengembangan obat untuk senyawa dengan target aktivitas utama tunggal, seperti *mutated BRAF*, lebih mudah dilakukan, alasan rasional farmakologis yang mendasari senyawa yang mempunyai banyak target (poli-target)

diharapkan masih direfleksikan dalam program studi eksplorasi, misalnya untuk *biomarker* yang dipilih untuk mengidentifikasi populasi target yang tepat untuk pengobatan.

1) Tujuan Utama

- a) Pengukuran tolerabilitas, keamanan, PK dan jika memungkinkan PD adalah tujuan yang tepat.
- b) Sebagaimana obat sitotoksik konvensional, disarankan penggunaan penanda tumor dan teknik pencitraan yang sensitif dalam kombinasi dengan metode konvensional untuk menggambarkan kemungkinan aktivitas antitumor.

2) Eligibilitas Pasien

Berdasarkan temuan toksikologi dan tolerabilitas, serta asumsi farmakologi obat pada uji praklinis, uji coba awal kadang bisa dilakukan pada sukarelawan sehat. Kriteria eligibilitas dan jumlah pasien harus ditetapkan sesuai dengan tujuan studi, juga dengan memperhitungkan variabilitas PK dan PD pada dosis dan jadwal pemberian yang dipilih untuk studi lebih lanjut.

Jika secara farmakologi tidak terjustifikasi, hasil analisis biopsi tumor yang bisa diakses (lesi primer dan/atau lesi metastasis) diharapkan memegang peran penting dalam studi yang dilakukan untuk mengidentifikasi populasi target yang tepat untuk studi konfirmasi.

3) Eskalasi Dosis

Hingga saat ini relatif sulit untuk menemukan selektivitas tumor pada sebagian besar senyawa. Mengingat keamanan obat tidak selalu dapat dikaitkan dengan besaran dosis, maka tolerabilitas dan toksisitas masih merupakan ukuran yang penting dalam studi penentuan dosis dan jadwal pemberian. Apabila eskalasi dosis ke MTD tidak memadai untuk menentukan dosis yang dianjurkan, maka eskalasi dosis dapat didasarkan pada data farmakodinamik dan keamanan pada hewan uji yang relevan serta data PK/PD manusia dari

cohort dosis awal dan lanjutan. Pemodelan PK/PD berbasis mekanisme (*mechanism-based PK/PD*) mungkin juga berguna untuk memandu pengambilan keputusan.

Untuk obat yang bekerja pada target molekul tertentu (*target-mediated biologic pathway*), strategi penentuan dosis sebaiknya tidak hanya fokus pada keamanan, namun juga pada penentuan dosis terapi yang optimal. Salah satu contoh adalah peningkatan dosis dapat dilakukan hingga *target-mediated biologic pathway* tercapai dengan efek toksik yang minimal. Hasil pengamatan farmakokinetik/ farmakodinamik serta respons klinis (misalnya respons tumor atau PFS) dapat dijadikan sebagai data tambahan *endpoint* keamanan untuk menentukan dosis terapi.

Konsep penentuan MTD dan DLT harus menjadi pertimbangan untuk mengetahui efek toksik yang relevan dan menentukan dosis yang diberikan pada studi fase 2. Sebagian besar *Molecularly Targeted Agent* (MTA) dan terapi imunomodulasi diberikan secara terus-menerus dan/atau jangka panjang (dengan atau tanpa periode *off-treatment*). Beberapa efek toksik yang spesifik sering muncul setelah siklus pertama pemberian obat, misalnya berupa neuropati perifer. Toksisitas akut pada Siklus 1 yang umumnya digunakan sebagai tolak ukur tidak selalu dapat ditemukan. Oleh karena itu, dalam definisi DLT dan MTD harus mempertimbangkan toksisitas yang mungkin terjadi dalam waktu yang lama yang dapat mempengaruhi tolerabilitas dan dosis terapi.

Pada uji klinik MTA fase I, dapat saja ditemukan lebih dari separuh jumlah pasien menunjukkan toksisitas tingkat 3 sampai 4 setelah siklus pertama. Perbedaan antara toksisitas akut yang terjadi setelah siklus pertama, toksisitas berkelanjutan yang berdampak pada tolerabilitas, dan toksisitas berat yang tertunda, perlu dicatat dan dilaporkan.

Eskalasi dosis dapat dilakukan meskipun muncul Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) setelah siklus pertama. Namun demikian, harus tetap mempertimbangkan kebutuhan dosis optimal serta menghindari peningkatan dosis terus-menerus atau penurunan dosis sesudahnya. KTD yang terjadi di setiap siklus terapi harus dilaporkan. Dosis yang digunakan pada fase 2 harus didasarkan pada penilaian menyeluruh terkait kemungkinan terjadinya KTD.

Untuk memperkirakan dosis MTA pada terapi jangka panjang dapat menggunakan metode penilaian *time-to-event* secara berkelanjutan yang juga mempertimbangkan toksisitas yang muncul selama terapi. Untuk menggunakan metode ini, DLT yang sudah ditentukan di dalam protokol harus mencakup semua toksisitas yang terjadi, tidak hanya toksisitas yang ditemukan setelah siklus pertama atau kedua.

4) Evaluasi Toksisitas

Prinsip umum sesuai pembahasan pada butir A.1.a (studi Fase I, Uji Penentuan Dosis dan Jadwal Dosis pada Monoterapi), namun reaksi farmakologi yang diketahui terkait reaksi yang tidak diinginkan lebih beragam dan harus dipertimbangkan dalam perencanaan penelitian. Misalnya untuk *immune check point inhibitors*, dapat meliputi reaksi autoimun atau reaksi yang terkait dengan imun; sedangkan untuk senyawa anti-angiogenik lain efek samping dapat mencakup misalnya kejadian vaskular, hipertensi dan proteinuria.

b. Fase II, Studi Eksplorasi Terapeutik untuk Monoterapi

1) Desain Studi dan Parameter Aktivitas

Walaupun ORR mempunyai kelemahan terkait pemilihan pasien, dsb, ORR merupakan parameter aktivitas antitumor yang cukup meyakinkan, mengingat untuk sebagian besar tumor, kriteria pemenuhan regresi spontan untuk setidaknya respons parsial jarang ditemukan.

Disarankan penggunaan kelompok pembanding yang dialokasikan secara acak, misalnya untuk memastikan apakah *biomarker* yang dipilih bersifat prognostik dan/atau prediktif. Namun untuk tujuan eksplorasi, dapat dilakukan studi tanpa pembanding sepanjang hasilnya dapat diinterpretasi. Pada kondisi ini, Pedoman tentang senyawa sitotoksik perlu diterapkan.

Namun TTP dan PFS pada prinsipnya merupakan suatu fungsi dari laju pertumbuhan tumor dan aktivitas senyawa antitumor. Juga bila adanya penyakit progresif menjadi kriteria inklusi, tingkat pertumbuhan tumor sulit didefinisikan pada sebagian besar pasien, dan data historisnya bahkan lebih sulit lagi diinterpretasi. Oleh karenanya, interpretasi data TTP/PFS tanpa pembanding yang dialokasikan secara acak akan membawa masalah.

Terutama pada kanker payudara, *Clinical Benefit Response Rate* (CBR), yaitu *Complete Response* (CR), *Partial Response* (PR), dan tidak adanya progresivitas dalam 6 bulan, adalah parameter aktivitas antitumor yang sudah *established*, dan dapat digunakan untuk perbandingan antar studi, walaupun memberikan masalah utama yang sama dengan TTP/PFS.

2) Studi Eksplorasi dengan *Endpoint* Terkait Waktu

Mungkin belum ada desain studi eksplorasi yang ideal tapi *feasible* untuk senyawa yang diasumsikan dapat mengontrol pertumbuhan tumor. Berikut beberapa alternatif desain, dengan keuntungan dan kerugiannya, yang dapat diterima dari perspektif regulasi. Terlepas dari desain studi, direkomendasikan bahwa hanya pasien dengan progresivitas tumor yang terdokumentasi yang dapat mengikuti studi.

a) Studi perbandingan dosis dengan desain acak (misalnya membandingkan dosis terendah yang masih mempunyai kemungkinan aktif secara farmakologi, dengan dosis yang lebih tinggi), bila menunjukkan perbedaan dalam TTP/PFS

akan memberikan bukti adanya aktivitas obat, tetapi tidak secara absolut.

- b) Studi *single arm* dengan *withdrawal* terapi secara acak, pada pasien dengan penyakit nonprogresif setelah memperoleh terapi eksperimental dalam jangka waktu tertentu. Efek *carry-over* bisa terjadi pada beberapa senyawa.
- c) Pada pasien yang telah memperoleh pengobatan sebelumnya, perbandingan TTP/PFS pada pasien itu sendiri (intra-pasien) dapat memberikan bukti adanya aktivitas obat. Pada desain ini, TTP terakhir pada terapi sebelumnya dibandingkan dengan TTP/PFS pada terapi eksperimental. Disarankan untuk merekrut pasien dengan resistensi sekunder dan primer pada terapi sebelumnya. Hal ini untuk memastikan bahwa setidaknya populasi penelitian ini relevan. Perlu dicatat pula bahwa pasien dengan kegagalan awal (resistensi primer) pada terapi sebelumnya mungkin menunjukkan inversi TTP disebabkan oleh fluktuasi tingkat pertumbuhan tumor dan variabilitas terkait teknik pencitraan. Untuk indikasi tertentu, perbandingan intra-pasien dapat dijustifikasi juga pada pasien *naive*, yaitu pasien yang di-*follow-up* tanpa terapi hingga mengalami progresivitas, dilanjutkan dengan terapi eksperimental sampai mengalami progresivitas.
- d) Studi acak fase II, vs senyawa aktif (atau plasebo/*Best Supportive Care* jika terjustifikasi) pada populasi terpilih. Perlu dicatat bahwa dalam perbandingan TTP/PFS, senyawa penghambat pertumbuhan murni "lebih disukai" dibandingkan dengan senyawa yang merangsang penyusutan tumor, mengingat progresivitas didefinisikan dengan menghubungkannya dengan respons tumor terbaik. Karena itu, pada saat terjadi progresivitas tumor, beban tumor pada pasien yang gagal dengan senyawa

penghambat pertumbuhan murni akan lebih tinggi dibandingkan pada pasien dimana penyusutan tumor berhasil diperoleh.

- e) Jika tidak ada lagi teknik yang sesuai untuk dilakukan, TTP/PFS dan CBR tanpa pembandingan internal harus diterima sebagai pengukur aktivitas anti-tumor pada studi fase II. Dalam kasus ini disarankan untuk dilakukan *systematic literature review*, termasuk metodologi yang digunakan.

Pada prinsipnya, pendekatan statistik serupa dengan uji fase II dengan ORR sebagai parameter *outcome* bisa digunakan. Namun kriteria terminasi dini sering sulit ditentukan. Jumlah pasien harus mencukupi untuk memperoleh estimasi tentang persentase pasien yang mencapai *progression-free* pada satu titik waktu yang telah ditetapkan sebelumnya. Menilai tingkat progresivitas tumor pada kelompok tanpa terapi tidaklah mudah, sementara hasil yang diharapkan tidak mudah untuk didefinisikan.

Untuk situasi tersebut, disarankan menggunakan ORR dan progresivitas tumor. Disarankan untuk dilakukan oleh tim independen. Peningkatan ukuran tumor akibat inflamasi, atau disebut dengan "*pseudoprogression*", mungkin dapat menjadi penanda awal adanya aktivitas senyawa tertentu. Jika hal itu telah diketahui dari studi sebelumnya, penilaian terhadap *pseudoprogression* harus telah direncanakan dan dicantumkan dalam protokol. Penilaian ORR dan TTP sebagai parameter aktivitas obat harus tetap dilakukan meskipun sudah digunakan penilaian dalam bentuk penanda tumor/PD yang dilakukan secara bersamaan.

Penggunaan instrumen HRQoL atau pengendalian gejala diperlukan pada studi dengan desain acak. Untuk *window of opportunity study* dan bila pengukuran efek farmakologi yang

sensitif tersedia (misalnya *imaging* tumor dan/atau *biomarker*) serta populasi target telah teridentifikasi dengan tumor yang cenderung sensitif, maka perlu dilakukan studi dengan pembandingan plasebo.

Pengukuran terkait ORR yang belum sepenuhnya tervalidasi tetapi dianggap sensitif dapat diterima untuk tujuan eksplorasi, perbandingan dosis, dan mengeluarkan subjek dari studi jika tidak menunjukkan adanya aktivitas obat. Namun demikian hal ini harus tetap dicatat, dipertimbangkan dalam analisis, dan dilaporkan. Namun, pada kriteria protokol studi untuk penyakit progresif disarankan untuk ditetapkan apakah penggabungan (misalnya *biomarker*, atau pencitraan, atau gejala) dapat digunakan atau tidak dalam studi.

3. Senyawa Imunomodulator dan Antibodi Monoklonal (MoAb)

Bagian ini terutama dimaksudkan untuk memberikan panduan terkait studi eksplorasi, tetapi juga mencakup beberapa aspek yang relevan untuk studi konfirmasi.

a. Antibodi Monoklonal

Antibodi monoklonal dapat mempengaruhi sel tumor secara langsung, contohnya melalui *Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity* (ADCC) dan/atau memblok sinyal pada reseptor faktor pertumbuhan/reseptor antiapoptosis, atau secara tidak langsung melalui pentargetan faktor pertumbuhan untuk tumor atau struktur pendukung tumor, atau dengan memblok sinyal inhibitorik sel T (misalnya anti-CTLA4, anti-PD-1, and anti-PD-L1).

Studi nonklinik *in vitro* harus dilakukan untuk mengetahui aktivitas primer MoAb. Studi ini dapat mencakup pemeriksaan yang relevan terhadap:

- 1) Ikatan pada antigen target: sel tumor atau plasma harus diskriminasi untuk adanya (over)-ekspresi target, dan hubungan antara ekspresi target dan aktivitasnya harus diselidiki.
- 2) Target yang tidak diinginkan. Spesifisitas tumor mungkin tidak dapat dicapai, namun memungkinkan untuk menskrining target yang 'tidak diinginkan' secara *in vitro*, yang akan memfasilitasi penilaian keamanan.
- 3) Fungsi terkait *Fab* (contoh: netralisasi ligan solubel, aktivasi atau blokade reseptor)
- 4) Fungsi terkait *Fc* (contoh: ADCC, *complement-dependent cytotoxicity* (CDC); aktivasi komplemen).

Target-mediated disposition dapat dilihat dengan MoAb. Karakterisasi yang memadai dari bentuk perilaku PK yang tidak proporsional dengan dosis ini mungkin tidak bisa dilakukan sampai studi fase akhir, ketika melakukan studi pada pasien dengan tumor yang memiliki target yang jumlahnya sangat bervariasi. Oleh karena itu, dianjurkan dilakukan penilaian berkelanjutan terhadap PK MoAb selama program pengembangan klinik, yang sering melibatkan tipe dan tahapan tumor yang berbeda.

Klirens MoAb biasanya dipengaruhi oleh *FcRn IgG cycling*, imunogenisitas *Anti-Drug-Antibodies* (ADA) dan juga dapat dipengaruhi oleh faktor status kesehatan pasien (contoh: albumin, reseptor atau ligan solubel, tipe dan keparahan penyakit, beban tumor, dll.). Pengetahuan terhadap faktor-faktor ini dapat mendukung pemahaman terhadap sifat paparan dan respons MoAb. Pengalaman tentang imunogenisitas MoAb pada bidang kedokteran klinik lain harus dipertimbangkan dalam hal pemilihan *assay, marker* untuk hilangnya aktivitas, dan potensi masalah keamanan.

b. Senyawa Imunomodulator termasuk Vaksin Tumor

Terapi imun, termasuk vaksin kanker terapeutik, bertujuan untuk menginduksi imunitas antitumor spesifik terhadap penyakit keganasan yang ada. Terapi imun semacam ini biasanya dimaksudkan untuk menginduksi sel T dan B adaptif dan respons imun bawaan pada pasien kanker. Sifat dari obat yang digunakan sangat bervariasi, termasuk peptida sintetik, protein rekombinan, partikel mirip virus, antibodi imunomodulator, terapi gen, dan produk berbasis sel. Karena sulit untuk merusak toleransi terhadap antigen tumor yang biasanya berasal dari *self-antigen*, vaksin kanker biasanya dikombinasikan dengan ajuvan yang aktif secara farmakologi seperti sitokin atau *toll-like receptor agonist*. Satu pendekatan lain untuk merusak toleransi imun adalah memblokir sinyal inhibitorik sel T, contohnya dengan antibodi monoklonal. Aktivasi dan proliferasi sel T yang dihasilkan mengakibatkan efek imunostimulator yang diinginkan dan tidak diinginkan: efek anti-tumor yang diinginkan dan munculnya toksisitas imun seperti kolitis dan insufisiensi endokrin.

Studi *proof-of-concept in vivo* dan *in vitro* nonklinik harus diberikan untuk menjustifikasi dosis awal dan jadwal yang direncanakan pada studi fase I. Selain itu, dan berdasarkan kasus per kasus, rasional untuk dosis awal dapat didukung menggunakan pendekatan '*Minimal Anticipated Biological Effect Level*' (MABEL), dan dengan data nonklinik dan klinik dari senyawa terkait. Diakui bahwa untuk produk yang mengandalkan antigen spesifik-manusia yang perlu dipresentasikan kepada molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC), model hewan yang prediktif sering tidak tersedia. Namun demikian, model hewan menggunakan antigen homolog atau hewan yang merupakan *human MHC transgenic* dapat dipertimbangkan untuk studi farmakologi dan toksikologi nonklinik, bila tersedia. Harus ada informasi tentang ekspresi

diferensial antigen target pada tumor dan jaringan sehat pada manusia. Pada kasus tidak adanya model hewan yang relevan dan prediktif, studi *in vitro* pada sel manusia, seperti *in vitro T-cell priming assay* mungkin cocok untuk menunjukkan *proof-of-concept*.

Tujuan studi klinik awal adalah untuk menetapkan keamanan dan dosis serta jadwal yang menginduksi respons imun yang diinginkan. Studi penentuan dosis umumnya disyaratkan untuk menetapkan rekomendasi dosis fase II. Pemantauan terhadap respons imun, yaitu induksi sel T spesifik antigen atau keberadaan respons humoral penting untuk menetapkan dosis dan jadwal yang sesuai. Untuk mencapai tujuan ini, berbagai *assay* pemantauan mungkin diperlukan dan harus dieksplorasi secara hati-hati. Metode analisis harus diuraikan secara rinci dalam protokol uji klinik.

Biopsi tumor yang diambil sebelum dan sesudah pemberian obat diharapkan memberikan peran penting dalam menilai tingkat dan jenis aktivasi imun pada jaringan target, dan dapat menjadi penanda awal untuk aktivitas antitumor yang potensial. Induksi respons tumor pada pasien dengan beban tumor tinggi dapat menjadi rintangan yang terlalu tinggi untuk diatasi, dan dapat mengakibatkan inklusi pasien dengan beban tumor yang minimal atau rendah. Contohnya adalah terapi pasien NSCLC (*NonSmall Cell Lung Cancer*) setelah reseksi tumor lengkap, dimana imunoterapi kanker dapat dinilai dalam *setting* ajuvan. Contoh lain adalah pasien yang menderita *non-resectable* NSCLC yang telah memberi respons terhadap kemoterapi. Desain studi klinik yang menggunakan terapi eksperimental pada pasien dengan penyakit yang terbatas dan dapat diukur harus dijustifikasi secara hati-hati. Seperti zat antitumor lain, bukti aktivitas antitumor adalah penting sebelum memulai studi konfirmasi.

Pasien onkologi biasanya menghentikan pengobatan bila mengalami progresivitas penyakit. Induksi respons imun dan respons klinik yang efektif mungkin perlu lebih banyak waktu untuk berkembang (efek yang tertunda) dibandingkan dengan senyawa sitotoksik klasik. Dengan demikian, pasien dapat mengalami progresivitas penyakit sebelum onset aktivitas biologis atau efek klinik. Penghentian imunoterapi kanker aktif pada kasus progresivitas yang lambat mungkin tidak tepat. Pada situasi semacam ini, definisi yang rinci untuk “*slowly progressive disease*” dan/atau kriteria *withdrawal* diharapkan tercantum pada protokol studi, dan diperlukan *monitoring* ketat terhadap pasien. Definisi “*slowly progressive disease*” harus dipandu oleh perjalanan penyakit yang sedang diteliti. Kriteria yang direvisi mengenai definisi progresivitas dapat diterima bila ada justifikasi yang tepat, dalam studi konfirmasi, namun OS adalah ukuran luaran yang direkomendasikan. Toksisitas yang potensial, seperti induksi reaktivitas autoimun (selular dan humoral) dan induksi toleransi, harus dipantau secara hati-hati selama pengembangan klinik.

4. Studi Terapi Kombinasi

a. Kombinasi Senyawa Sitotoksik Konvensional

Seleksi pasien yang memiliki alternatif terapi harus memperhitungkan aktivitas yang sudah terdokumentasi dari masing-masing komponen regimen kombinasi. Studi eksplorasi mencakup penetapan MTD dan RP2D untuk obat kombinasi, serta penilaian awal aktivitas antitumor dalam hal ORR dan PFS/TTP. Sementara tingkat aktivitas antitumor untuk kombinasi baru ditentukan berdasarkan asumsi, toksisitas mungkin dapat diprediksi berdasarkan komponen individual. Bila interaksi PK dapat dieksklusi, dan berdasarkan profil dosis-respons/toksisitas, studi penentuan dosis dapat dimulai pada sekitar setengah dosis monoterapi yang direkomendasikan untuk

setiap senyawa. Juga bisa dimulai pada dosis monoterapi penuh yang dianjurkan untuk salah satu senyawa dan dosis yang dikurangi (<50%) untuk senyawa lain. Karena urutan pemberian mungkin penting dalam hal interaksi PK potensial dan aktivitas antitumor, hal ini harus diperhitungkan dalam desain studi.

Tidak ada cara yang seragam untuk menyeimbangkan intensitas dosis antar komponen dari regimen kombinasi untuk mengoptimalkan manfaat-risiko. Dengan demikian, disetujui bahwa prioritas dalam hal intensitas dosis diberikan pada senyawa dengan aktivitas monoterapi tertinggi. Bila salah satu komponen dinilai sebagai regimen terapi yang dapat diterima dalam monoterapi, studi acak fase II yang membandingkan regimen monoterapi dengan kombinasi dapat memberikan data yang informatif. Untuk studi konfirmasi, diharapkan dilakukan perbandingan dengan regimen pembanding berbasis bukti terbaik yang tersedia.

b. Kombinasi dengan Obat Nonsitotoksik

Regimen kemoterapi untuk dikombinasikan dengan zat nonsitotoksik dipilih regimen “terbaik”, kecuali ada alasan biologis atau farmakologis yang kuat. Bila intensitas dosis/paparan sistemik regimen kemoterapi tidak diubah, dapat dianggap bahwa semua pasien akan menerima terapi yang sesuai. Oleh karena itu, tidak perlu membatasi eligibilitas pasien dari perspektif ini.

Bila pengalaman nonklinik dan klinik sebelumnya menunjukkan bahwa marker PD, dll. bisa memberikan informasi dalam hal aktivitas antitumor, maka harus menjadi bagian dari rencana penelitian. Hal ini mencakup investigasi apakah ekspresi target senyawa nonsitotoksik dipengaruhi oleh terapi dengan zat sitotoksik, dan bila perlu juga sebaliknya.

Dengan adanya prediksi aktivitas tambahan pada model nonklinik, studi acak fase II yang membandingkan regimen

eksperimental dengan regimen kemoterapi saja dianggap penting. Untuk studi ini, dianjurkan agar data aktivitas antitumor konvensional (ORR/TTP) dilengkapi dengan penanda tumor dan parameter sensitif terhadap, misalnya, aktivitas metabolik tumor, sesuai keperluan.

Bila aktivitas tambahan dari senyawa nonsitotoksik terhadap suatu regimen kemoterapi telah terbukti, kebutuhan studi acak fase II lebih lanjut ketika meneliti untuk indikasi baru mungkin tidak diperlukan. Namun demikian, hal ini harus dijustifikasi, karena pentingnya ekspresi target dan inhibisi dapat berbeda pada jenis tumor yang lain.

Bila ekspresi target untuk senyawa nonsitotoksik dapat dipengaruhi secara berbeda oleh regimen kemoterapi yang berbeda, disarankan untuk mempelajari ekspresi target selama terapi dengan regimen kemoterapi baru sebelum melakukan studi *add-on*. Penelitian yang bertujuan untuk memahami mekanisme dan prasyarat efek tambahan sangat dianjurkan, karena penelitian ini dapat memperbaiki karakterisasi populasi target dalam studi lain di masa depan.

Untuk beberapa senyawa nonsitotoksik, kombinasi diperlukan tidak hanya untuk mengoptimalkan aktivitas antitumor, tapi sebenarnya diperlukan untuk mengetahui aktivitasnya. Untuk senyawa seperti ini, misalnya saturasi target pada monoterapi dan data toksisitas nonklinik untuk kombinasi dapat digunakan untuk menetapkan dosis awal dan jadwal yang sesuai. Apabila tidak, studi eksplorasi dosis/jadwal dan studi eksplorasi terapeutik dapat dilanjutkan seperti untuk regimen monoterapi.

Bila didukung oleh data biologis dan/atau farmakologis nonklinik serta data klinis *proof-of-principle* awal yang kuat, dua senyawa baru dapat dikombinasi dalam *co-development program*. Tiga skenario berikut bisa terjadi:

- 1) *Uni-enhancement*, merupakan skenario dimana satu komponen kombinasi B, yang tidak memiliki aktivitas antitumor atau memiliki aktivitas minimal, tetapi meningkatkan aktivitas antitumor dari komponen kombinasi lain A (contohnya melalui pencegahan terjadinya resistensi). Kontribusi B perlu ditegakkan dengan data dari model nonklinik yang sesuai. Pada fase II, dianjurkan untuk membandingkan dengan terapi pembanding standar, sedangkan data monoterapi fase II untuk B dapat dianggap tidak diperlukan. Desain fase II yang sesuai dapat berupa satu studi acak tiga kelompok AB vs A vs terapi pembanding standar.
- 2) *Co-enhancement*, dapat digunakan bila kedua komponen kombinasi menunjukkan aktivitas antitumor (moderat), dan bila dikombinasikan aktivitas antitumornya sangat meningkat. Pada fase II, kombinasi baru tersebut harus dibandingkan dengan komponen kombinasi sebagai monoterapi pada dosis efektif, dan terapi pembanding standar: AB vs A vs B vs terapi pembanding standar. Tergantung pada hasil fase II, satu atau dua kelompok monoterapi mungkin tidak diperlukan pada fase III. Bila kelompok monoterapi dari satu komponen kombinasi adalah bagian dari fase III (A+B vs B vs pembanding standar), monoterapi yang sama mungkin tidak perlu disertakan dalam fase II (A+B vs A vs terapi pembanding standar).
- 3) Letalitas sintetik, merupakan satu skenario dimana kedua komponen kombinasi tidak memiliki aktivitas antitumor atau memiliki aktivitas antitumor minimal, namun menunjukkan aktivitas poten sebagai kombinasi. Bila studi nonklinik dan klinik mengindikasikan “inaktivitas” pada tingkat dosis/paparan yang jauh di atas dosis kombinasi dan kombinasi tersebut jelas aktif, kontribusi kedua komponen mungkin tidak diperlukan untuk studi fase II dan fase III.

Perlunya kedua komponen kombinasi perlu dibuktikan untuk indikasi baru, mengingat target yang sama mungkin memiliki pengaruh yang berbeda pada keganasan yang berbeda.

c. Evaluasi Toksisitas dan Tolerabilitas Dalam Studi untuk Penetapan Dosis Kombinasi

Jika tidak ada *endpoint* farmakodinamik yang sesuai untuk optimasi dosis, maka penentuan dosis pada dasarnya tergantung pada toksisitas dan tolerabilitas. Desain penelitian untuk penentuan dosis tergantung pada kelas obat. Sebagai contoh, apabila diperlukan perpanjangan waktu terapi, maka perlu diamati DLT untuk menetapkan batas dosis yang memberikan efek klinik yang diharapkan, dengan efek samping yang masih dapat ditoleransi.

B. Fase III, Uji Konfirmasi

Uji konfirmasi harus didesain dengan tujuan untuk menetapkan profil manfaat-risiko obat uji pada target populasi yang sesuai dengan praktek klinis. Uji konfirmasi dilakukan untuk menentukan obat uji memiliki efikasi yang lebih baik dibandingkan pilihan terapi yang telah ada atau memiliki efikasi yang sebanding namun dengan profil keamanan yang lebih baik.

1. Desain

a. Populasi Pasien

Untuk diagnosis, kriteria untuk memulai pengobatan, kelayakan, kriteria respons, dan pilihan terapi pembanding ditentukan berdasarkan pada bukti ilmiah dan/atau pengetahuan umum dan pedoman pengobatan terkini. Heterogenitas populasi studi (status performa, ko-morbiditas, disfungsi organ, dll) pada studi perlu dikurangi dengan tujuan untuk meningkatkan kemampuan studi dalam mendeteksi perbedaan antar kelompok penelitian. Pasien seharusnya diseleksi berdasarkan karakteristik tumor yang sesuai, misal

stadium, derajat, ekspresi target, dan *biomarker* lain yang penting untuk prognosis dan/atau sensitivitas tumor, terapi yang diterima sebelumnya (responsif/resisten/refraktori), status performa (*performance status*), ko-morbiditas, dan disfungsi organ. Stratifikasi juga perlu dilakukan berdasarkan variabel prognostik lain yang penting dan telah diakui.

Apabila diketahui bahwa beberapa variabel (termasuk fenotip dan genotip) ikut berpengaruh terhadap terjadinya *outcome*, maka variabel-variabel tersebut harus disebutkan dalam protokol uji klinik termasuk rencana analisis statistiknya. Perhitungan besar sampel harus mempertimbangkan variabel-variabel tersebut. Sebagai contoh apabila diketahui bahwa respons suatu obat antikanker akan berbeda pada individu dengan fenotip tertentu, maka dalam protokol uji klinik harus sudah disebutkan dan dirancang analisis statistiknya untuk menunjukkan bahwa respons antara kedua fenotip tersebut berbeda bermakna.

Mengingat uji klinik fase III merupakan uji konfirmatori, maka variabel yang akan digunakan untuk mengukur *outcome* terapi harus ditetapkan dan dicantumkan dalam protokol uji klinik. Sebagai contoh, apabila yang akan diteliti adalah *targeted therapy*, maka variabel yang menunjukkan ekspresi target harus disertai diagnostik histologi yang sama. Apabila uji klinik akan melibatkan subjek dengan diagnostik histologi yang berbeda, maka harus dilakukan uji klinik dengan protokol yang berbeda.

Terdapat kemungkinan indikasi target meliputi kelompok pasien yang sangat sedikit sehingga berlaku kondisi “pengecualian”. Jika suatu obat antikanker diindikasikan untuk pasien yang tidak respons atau tidak toleran dengan obat terapi standar, penggabungan kedua kelompok dalam satu studi dibolehkan hanya jika (1) terjadi pada penyakit yang sangat langka (*rare disease*) atau (2) tidak ada pilihan terapi lain.

b. Terapi Pembandingan

Diutamakan obat pembandingan adalah obat yang sudah terdaftar di Indonesia. Pengecualian diberikan untuk obat yang digunakan bagi penyakit yang belum memiliki terapi standar atau tergolong *orphan drug*.

Di antara pembandingan terbaik yang ada, sebaiknya dipilih regimen dengan panjang siklus yang sama agar penilaian tumor dapat dijadwalkan pada waktu yang sama. Jika tujuannya bukan untuk memperbaiki tolerabilitas dan toksisitas, dipilih regimen dengan toksisitas yang sama dengan regimen uji. Desain tersamar ganda dapat dilakukan jika efek sampingnya sebanding. Plasebo dapat digunakan pada studi *add-on* (pada pembandingan aktif atau *Best Supportive Care* (BSC)).

Diutamakan untuk menggunakan pembandingan aktif yang telah menunjukkan efek dalam bentuk respon klinik. Jika belum ada regimen pembandingan yang diakui, dapat digunakan BSC, tetapi lebih dipilih pembandingan aktif yang terdokumentasi misalnya dalam hal *response rate*. Jika regimen pembandingan tunggal sebagai pembandingan yang diakui, maka harus dipilih regimen yang memberikan *outcome* klinik terbaik sebagai pembandingan.

Terapi berbasis bukti ilmiah umumnya merujuk pada terapi utama yang memberikan manfaat terbaik. Pada kondisi tertentu dapat saja suatu jenis keganasan telah gagal terhadap beberapa lini terapi. Pada keadaan ini uji klinik dapat dilakukan secara *single arm* pada pasien yang menunjukkan *performance status* baik (*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 dan 1), dan ditujukan untuk terapi penyakit yang mengancam jiwa. Jika obat uji digunakan sebagai obat tunggal atau dalam kombinasi, regimen uji harus dibandingkan dengan pembandingan "terbaik yang ada" berdasarkan rasio manfaat/risiko, tidak hanya pada efikasi.

Kriteria superioritas harus ditunjukkan apabila suatu obat uji ditambahkan pada regimen yang diakui, dibanding regimen yang diakui tersebut. Dikatakan superior apabila menunjukkan perbedaan yang bermakna secara klinis dan statistik.

c. Uji Silang Satu Arah (*One-Way Cross-Over*)

Uji silang satu arah pada saat progresi penyakit hanya boleh dilakukan jika diyakini pilihan terapi yang diberikan lebih memberikan manfaat pada subjek. Jika uji silang satu arah tersebut diperlukan, harus ada bukti yang cukup bahwa data PFS, OS, dan *endpoint* sekunder penting lainnya cukup meyakinkan untuk dapat mencapai tujuan uji klinik dan menarik kesimpulan yang memadai. Dalam keadaan demikian, analisis OS dapat dilakukan berdasarkan analisis sekunder atau koprimer yang direncanakan.

Sebagai contoh subjek yang telah mengalami progres pada kelompok terapi A (obat pembanding) dapat diberikan hak untuk berpindah ke kelompok terapi B (obat uji), sepanjang obat uji terbukti akan bermanfaat. Dalam situasi ini maka saat analisis data harus menyebutkan data subjek saat berpindah ke obat uji (misalnya stadium, ECOG, durasi pengobatan saat uji silang, kardiovaskuler, parameter laboratorium). Namun pada kondisi ini tidak boleh dilakukan penghitungan OS.

d. Randomisasi dan Ketersamaran

Randomisasi dan stratifikasi harus mematuhi prinsip umum uji klinik. Dalam banyak kasus, desain tersamar-ganda sering tidak dapat dilakukan karena adanya perbedaan toksisitas yang jelas antar regimen studi atau karena alasan keamanan. Jika penelitian harus dilakukan secara tidak tersamar, maka ada implikasi terhadap pemilihan *endpoint* studi, penilaian oleh tim independen, dilakukannya analisis sensitivitas dan cara-cara lain

harus dilakukan untuk membatasi potensi bias sehubungan dengan ketidaksamaan studi.

e. Endpoints

Uji konfirmasi harus menunjukkan bahwa obat uji memiliki manfaat klinis. Oleh karena itu harus ada bukti yang cukup untuk menunjukkan bahwa *endpoint* primer yang dipilih dapat memberikan manfaat klinis yang valid dan dapat dipercaya pada populasi pasien yang dijelaskan pada kriteria inklusi.

Endpoints primer yang dapat diterima yaitu OS, PFS, DFS (*Disease Free Survival*) dan ORR. OS merupakan *endpoint* kanker yang paling dapat dipercaya. *Endpoint* primer lain, seperti TTP atau TTF (*Time to Treatment Failure*), dimungkinkan dengan menyerahkan justifikasi.

OS adalah waktu yang diukur sejak subjek dirandomisasi sampai terjadinya kematian akibat berbagai penyebab, dan ini diukur dalam populasi ITT. OS diukur melalui uji klinik acak dengan pembandingan. *Historical trial* tidak lazim digunakan untuk menghitung OS.

Perlu diperhatikan atau dipertimbangkan bahwa penghitungan OS sering terkendala oleh adanya beberapa variabel perancu yang dapat mempengaruhi hasil analisis OS, misalnya karena *follow-up* yang panjang dan adanya penyakit penyerta. Uji klinik dapat juga menggunakan PFS/DFS sebagai *primary endpoint*. Namun demikian, *secondary endpoint* harus berupa OS. Begitu juga sebaliknya.

Jika OS dilaporkan sebagai *endpoint* sekunder, perkiraan efek pengobatan pada OS harus memastikan bahwa tidak terdapat efek negatif yang relevan pada *endpoint* ini, biasanya dengan menunjukkan tren terhadap superioritas. Pada situasi di mana terdapat efek yang besar pada PFS, atau jika ada perkiraan *survival* yang panjang setelah progresi, dan/atau profil keamanan

yang jelas menguntungkan, perkiraan OS yang tepat mungkin tidak diperlukan untuk persetujuan.

Jika OS dilaporkan sebagai *endpoint* primer, konsistensi diharapkan sebagai efek yang perlu diperhatikan pada PFS. Jika diperkirakan tidak ada konsistensi, misalnya dalam kasus terapi *immuno-modulating* tertentu, diperlukan penjelasan dalam protokol studi.

Akan tetapi, perpanjangan PFS/DFS sudah menunjukkan bahwa obat bermanfaat bagi pasien. Pemilihan *endpoint* primer harus didasarkan pada toksisitas relatif obat uji, tetapi perlu diperhitungkan juga mengenai survival yang diharapkan setelah progresi penyakit, terapi lini berikutnya yang ada dan prevalensi kondisi tersebut. Terlepas dari *endpoint* primer yang dipilih, perlu ditekankan bahwa besarnya efek pengobatan pada semua *outcome* yang relevan merupakan dasar penilaian manfaat-risiko.

Pada beberapa kondisi, kejadian progresi akan diamati pada tingkat yang lambat sehingga menyebabkan seringnya penilaian kejadian progresi menjadi beban bagi pasien. Tingkat kejadian pada waktu-waktu yang telah ditetapkan sebelumnya dan pada waktu-waktu yang tetap dapat digunakan sebagai *outcome* primer dalam kasus ini. Jika tingkat kejadian pada satu titik dipilih untuk analisis primer, dianjurkan bahwa semua pasien sudah dalam studi untuk periode waktu itu. PFS, dalam analisis waktu sampai kejadian sudah harus dilaporkan sebagai *endpoint* sekunder ketika penilaian pada titik waktu yang *fixed* digunakan sebagai *outcome* primer.

Profil resistensi tumor terhadap obat dipengaruhi oleh terapi. Hal ini mungkin relevan untuk aktivitas terapi lini berikutnya. Paling jelas terlihat jika terapi penunjang/terapi jangka panjang dibandingkan dengan tanpa pengobatan atau plasebo, misalnya, kanker ovarium lini pertama, NSCLC dan beberapa kondisi hematologis. Progres selama subjek menjalani terapi menunjukkan bahwa paling tidak telah terjadi resistensi

terhadap terapi atau regimen tersebut. Ini berbeda dari progres saat tidak diterapi. Resistensi pada terapi lini berikutnya dapat berbeda antara kelompok obat uji dengan kelompok kontrol, dimana salah satu bisa mengalami resistensi silang dengan obat selanjutnya.

Dalam hal suatu intervensi ditujukan untuk mendapatkan manfaat sebagai terapi pemeliharaan atau penambahan jumlah siklus induksi, maka studi yang demikian harus didesain dengan tujuan untuk menunjukkan kemanfaatan berupa survival pada pasien. Jika tidak memungkinkan, dapat digunakan *endpoint* lain seperti PFS pada terapi lini selanjutnya (PFS2). Situasi ini harus dijelaskan di dalam studinya khususnya terkait obat atau regimen untuk terapi lini berikutnya setelah progres.

Jika obat uji yang digunakan untuk terapi penunjang dapat digunakan sebagai obat tunggal pada saat kambuh, dianjurkan bahwa pengobatan awal, yakni terapi penunjang dibandingkan dengan terapi penanguhan, yaitu terapi pada saat progresi.

Hal ini dapat diterima bahwa tidak memungkinkan untuk menggambarkan terapi lini berikutnya dalam protokol studi dan untuk mengikuti pasien dengan penilaian yang terjadwal sampai PFS2. Pada kasus ini waktu pada terapi lini berikutnya dapat digunakan sebagai wakil untuk PFS2. Kemungkinan peningkatan variabilitas dalam penilaian "PFS2" akan diperhitungkan dalam perbandingan $PFS2_{kontrol}$ terhadap $PFS2_{uji}$.

Dalam kasus ini kesempurnaan data harus dijamin, secara umum, progresi awal terapi "*on or off*" berkaitan dengan penyakit yang lebih agresif yaitu pembiasaan hasil PFS2 awal mendukung kelompok yang menunjukkan hasil PFS1 inferior. Pada pasien dengan gejala yang berhubungan dengan tumor pada *baseline*, kontrol gejala, jika berkaitan dengan efek antitumor, adalah ukuran validitas aktivitas terapi yang valid dan mungkin dapat berfungsi sebagai *endpoint* primer dalam studi terapi lini akhir, asalkan sumber kemungkinan bias dapat diminimalkan. Dalam

kasus-kasus tertentu, waktu ke progresi tumor simptomatik juga dapat menjadi ukuran primer yang cukup untuk manfaat bagi pasien.

Endpoints Sekunder dan Analisis Eksplorasi

Selain OS atau PFS sebagai *endpoint* primer, harus juga dilaporkan parameter lain yaitu ORR dan tingkat stabilitas tumor, misalnya untuk 3 atau 6 bulan. Terutama pada kondisi paliatif, untuk menilai HRQoL/PRO dapat digunakan instrumen yang diterima secara umum (butir 4.2. *Health Related Quality of Life* (HRQoL)).

f. Imunogenisitas

Untuk obat antikanker yang tergolong dalam produk biologi wajib menyertakan data tentang imunogenisitas sebagai *outcome* primer atau sekunder.

Imunogenisitas adalah kemampuan suatu produk protein terapeutik untuk menimbulkan respons imun terhadap protein tersebut dan protein lain yang sejenis atau menimbulkan kejadian klinik tidak diinginkan yang terkait respons imun.

Untuk obat antikanker berupa senyawa protein, misalnya antibodi monoklonal, respons imun terhadap protein terapeutik menimbulkan masalah dalam keamanan pasien maupun efikasi produk. Respons imun tidak diinginkan terhadap produk protein terapeutik dapat menetralkan aktivitas biologisnya dan menghasilkan KTD, tidak hanya dengan menghambat efikasinya, tetapi juga dengan bereaksi silang dengan protein endogen dan menyebabkan hilangnya fungsi fisiologis. Karena kebanyakan efek tidak diinginkan berasal dari timbulnya respons imun terhadap produk protein terapeutik yang dimediasi oleh mekanisme humoral, antibodi terhadap produk protein terapeutik menjadi kriteria utama dalam mengukur respons imun terhadap kelas produk ini.

Akibat respons imun terhadap produk protein terapeutik dapat berkisar dari tidak adanya manifestasi klinik sampai KTD yang serius, termasuk komplikasi yang mengancam jiwa seperti reaksi anafilaksis atau netralisasi efikasi.

Antibodi terhadap produk protein terapeutik dibagi atas antibodi yang menetralkan dan antibodi yang tidak menetralkan. Antibodi yang menetralkan mengikat pada gugus fungsional tertentu dari produk protein terapeutik tersebut dan menetralkan aktivitasnya. Antibodi yang tidak menetralkan akan mengikat bagian dari produk protein terapeutik yang bukan gugus fungsional dan menimbulkan berbagai efek pada khasiat dan keamanan.

Persistensi jangka panjang dari antibodi yang menetralkan perlu diteliti melalui studi klinik jangka panjang. Pada umumnya, untuk produk yang diberikan secara kronik, data imunogenisitas satu tahun atau lebih harus dikumpulkan dan dinilai, kecuali jika durasi lebih pendek dapat dijustifikasi secara ilmiah. Pada kasus tertentu mungkin diperlukan penilaian dengan jangka waktu yang lebih lama, tergantung pada frekuensi dan keparahan dari konsekuensinya. Studi seperti ini dapat dilakukan setelah persetujuan izin edar.

Dalam kondisi tertentu, respons antibodi, terlepas dari respons kliniknya, harus diikuti secara serial, sampai kadarnya kembali ke awal. Untuk produk protein terapeutik yang kehilangan efikasinya, terlepas dari durasi pengobatan, penting untuk dinilai apakah hilangnya efikasi dimediasi oleh antibodi.

Obat antikanker berupa senyawa protein atau produk biologi, misalnya antibodi monoklonal, harus selalu diteliti imunogenisitasnya sebelum mendapat persetujuan izin edar. Studi imunogenisitas harus diteliti pada hewan dan manusia, karena data hewan biasanya tidak dapat memprediksi respons imun pada manusia.

Pada studi imunogenisitas, produsen perlu menjustifikasi strategi pengujian antibodi termasuk seleksi, penilaian, dan karakterisasi metode penetapan antibodi; waktu pengambilan sampel yang tepat, termasuk waktu awal. Faktor yang juga harus dipertimbangkan adalah volume sampel dan pengolahan/penyimpanan sampel serta pemilihan metode statistik untuk analisis data. Metode penetapan antibodi perlu divalidasi untuk tujuan yang diinginkan. Metode penetapan untuk skrining dengan sensitivitas yang cukup harus digunakan untuk deteksi antibodi. Metode penetapan netralisasi juga harus tersedia untuk karakterisasi antibodi lebih lanjut, jika ada. Kemungkinan adanya pengaruh antigen lain pada metode penetapan antibodi harus diperhitungkan. Antibodi yang terdeteksi perlu dikarakterisasi lebih lanjut dan implikasi klinik potensialnya terkait keamanan, efikasi, dan farmakokinetik perlu dievaluasi.

Sebagai contoh, isotipe antibodi harus ditentukan apabila dapat memprediksi keamanan (misalnya timbulnya antibodi IgE berkorelasi dengan terjadinya respons alergi dan anafilaksis). Periode pengamatan yang dibutuhkan untuk pengujian imunogenisitas tergantung pada lama terapi yang diinginkan dan waktu yang diharapkan untuk terbentuknya antibodi. Hal ini harus dinyatakan dan dijelaskan alasannya oleh produsen. Dalam hal pemberian kronik, data satu tahun umumnya cukup memadai untuk memperoleh izin edar dalam menilai insiden terbentuknya antibodi dan implikasi klinik yang mungkin terjadi. Jika dianggap relevan secara klinik, perkembangan titer antibodi, kesesuaiannya dengan waktu, potensi perubahan dalam karakter respons antibodi dan kemungkinan implikasi kliniknya harus dinilai sebelum dan sesudah pemasaran. Karena data imunogenisitas pra-pemasaran seringkali terbatas, karakterisasi lebih lanjut dari profil imunogenisitas mungkin diperlukan pascapemasaran. Ini khususnya dilakukan jika KTD serius

terkait antibodi yang jarang timbul tidak terdeteksi pada tahap pra-pemasaran.

2. Efikasi

a. Pengobatan untuk Tujuan Kuratif

Tujuan utama pengembangan terapi baru, misalnya pada pasien dengan limfoma derajat tinggi, tumor *germ cell* atau dalam kondisi ajuvan, adalah untuk meningkatkan angka kesembuhan dan kelangsungan hidup atau mengurangi toksisitas secara relevan tanpa kehilangan efikasi. Namun, dalam beberapa kasus, dan karena kompleksitas pemberian terapi, misalnya pada *Acute Myeloid Leukemia* (AML), efek obat uji pada *endpoint* ini mungkin sulit ditunjukkan.

Obat uji diperkirakan akan jarang digunakan sebagai terapi tunggal, tetapi akan digunakan sebagai *add-on* pada regimen yang telah *established* atau yang telah dimodifikasi, atau sebagai substitusi untuk senyawa yang menjadi bagian dari regimen yang telah *established*. Dalam hal ini, terapi penunjang dapat dianggap sebagai terapi *add-on* jika terapi penunjang tersebut dianggap belum ditetapkan.

Dalam pengobatan leukemia akut, tidak tercapainya CR, kekambuhan dan kematian tanpa kekambuhan dihitung sebagai kejadian dalam analisis EFS. Pasien yang tidak mencapai CR selama fase induksi yang telah ditetapkan sebelumnya akan dianggap memiliki kejadian pada waktu 0.

Jika EFS menjadi *endpoint* primer, data studi dianalisis hanya jika telah cukup matang, yaitu jika diprediksi EFS plato stabil atau jika kekambuhan penyakit tambahan jarang terjadi. Pada pasien dengan limfoma derajat tinggi atau tumor solid, PFS dapat digunakan sebagai *outcome*. Tidak mencapai sedikitnya PR setelah periode/jumlah siklus yang ditetapkan dapat dianggap sebagai kegagalan terapi dan terapi dilanjutkan hanya pada yang mencapai sedikitnya PR. Dalam analisis primer dianjurkan

bahwa pasien yang tidak mencapai PR tidak akan diikuti lagi atau diikuti pada terapi lini berikutnya hingga terjadi progresi atau kematian.

Jika peningkatan angka kesembuhan adalah tujuan terapi, disarankan bahwa DFS pada titik waktu yang telah ditetapkan digunakan sebagai *outcome* (lihat di atas dengan mempertimbangkan waktu).

1) Kemungkinan Toksisitas Berkurang atau Tidak

Dalam sebagian besar kasus, desain substitusi diprediksi, yang berarti bahwa A dalam regimen yang telah ditetapkan (AB) diganti dengan obat uji X (XB). Dari perspektif regulasi, desain noninferior dapat diterima dan dalam sebagian besar kasus, EFS atau PFS adalah *endpoint* primer yang diterima.

Dalam kasus di mana induksi diikuti oleh konsolidasi dan/atau terapi penunjang, efek perancu dari terapi yang diberikan setelah akhir terapi uji dapat membuat *endpoint* selain PFS atau EFS lebih tepat. Ini berarti CR (dan CR + PR) setelah akhir terapi uji dapat menjadi *endpoint* primer yang diterima jika terapi selanjutnya dijadwalkan.

CR didefinisikan berdasarkan kriteria klinik yang *established*, tetapi bukti pendukung dalam hal Penyakit Residu Minimal/*Minimal Residual Disease* (MRD) misalnya oleh kriteria molekular harus dicari. Adapun pada biomarker lainnya, variabilitas intra- dan antar-laboratorium harus diminimalkan melalui standardisasi.

2) Kemungkinan Toksisitas Meningkat

Desain substitusi atau add-on dapat digunakan. Dalam sebagian besar kasus, keunggulan dalam hal EFS, PFS, atau OS yang sesuai, harus dibuktikan dan manfaat dalam hal waktu ke event yang diperpanjang harus cukup besar untuk menyeimbangkan peningkatan toksisitas.

Peningkatan CR yang besar setelah terapi induksi terkait dengan tren dalam PFS atau EFS, dan kelangsungan hidup

(*survival*), mungkin cukup jika jadwal pengobatan diberikan setelah akhir terapi uji cenderung merancu hasil keseluruhan (*overall outcome*). Hal tersebut adalah relevansi khusus jika populasi target kecil.

3) Kemungkinan Toksisitas Meningkat secara Sangat Bermakna

Tujuannya harus untuk menunjukkan peningkatan angka kesembuhan atau perbaikan OS. Dalam beberapa kasus, seperti pada populasi studi yang kecil, peningkatan EFS atau PFS yang besar dan data pendukung yang kompatibel dengan tren yang menguntungkan pada kelangsungan hidup (*survival*) mungkin cukup.

b. Pengobatan untuk Mengendalikan Penyakit dalam Jangka Lama

Kondisi tipikal termasuk lini awal terapi pada kanker payudara stadium lanjut, kanker kolorektal, limfoma derajat rendah dan leukemia kronis dimana terapi pembanding yang *established* tersedia dan pilihan pengobatan lini berikutnya efektif.

1) Kemungkinan Toksisitas Berkurang atau Tidak

Desain noninferior dapat diterima dan PFS dianggap sebagai *endpoint* primer yang sesuai. Dalam kasus berkurangnya toksisitas yang relevan, data kelangsungan hidup (*survival*) yang matang dapat diajukan pasca pemberian izin edar jika dijustifikasi oleh data studi.

2) Kemungkinan Toksisitas Meningkat

Tujuannya harus untuk menunjukkan superioritas setidaknya dalam hal PFS. Data *survival* harus tersedia pada saat pendaftaran. Data *survival* yang matur tidak dapat diharapkan pada semua kasus tindak lanjut pasca persetujuan untuk *survival*. Jika tidak adanya peningkatan angka kematian terkait pengobatan tidak ditetapkan dengan

pasti, data *survival* yang matang harus tersedia untuk penilaian khasiat keamanan sebelum persetujuan izin edar obat.

3) Kemungkinan Toksisitas Meningkat secara Sangat Bermakna

Tujuan utama adalah untuk menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup (*survival*). Dalam kasus-kasus individual, hal ini mungkin tidak dapat dicapai karena diharapkan prognosis yang baik berkaitan dengan kelangsungan hidup dan ketersediaan banyak regimen lini berikutnya, termasuk terapi uji pada saat progresi penyakit dan populasi target yang kecil. Jika PFS adalah *endpoint* primer yang dipilih untuk studi, diperlukan justifikasi menyeluruh. Pembahasan mengenai tahap perencanaan juga diperlukan untuk penilaian kematian yang mungkin berhubungan dengan terapi. Meskipun yang diterima hanya manfaat utama dalam hal perpanjangan PFS, namun bila memungkinkan jumlah pasien yang dilibatkan harus cukup untuk mendapatkan perkiraan OS.

c. Pengobatan untuk Tujuan Paliatif

Hal ini terutama mengacu pada kondisi lini terakhir di mana prognosis untuk *survival* buruk dan jika sulit untuk mengidentifikasi terapi pembanding yang terdokumentasi. Dalam kasus lain, pasien dianggap tidak cocok untuk terapi intensif dan berpotensi kuratif seperti yang didefinisikan oleh kriteria yang jelas. Dalam kasus di mana tidak ada terapi pembanding yang mapan, pilihan terbaik peneliti atau BSC dengan atau tanpa plasebo dapat diterima.

Dalam studi yang dilakukan dengan BSC sebagai terapi pembanding, studi harus bertujuan untuk menunjukkan perpanjangan OS dan/atau kontrol gejala perbaikan secara global atau HRQoL. dan diperlukan upaya untuk mengurangi

bias yang mungkin. Studi pada populasi ini memerlukan bahwa pengobatan dapat ditoleransi dengan baik.

Jika regimen pembanding sudah diketahui aktif namun tidak *established*, superioritas dalam hal PFS mungkin dapat diterima. Dalam kasus ini, hal-hal berikut akan diperhitungkan dalam penilaian manfaat-risiko yaitu bukti yang menunjukkan aktivitas terapi pembanding, besarnya manfaat PFS regimen uji dibandingkan regimen pembanding, profil tolerabilitas/toksisitas, survival setelah progresi dan prevalensi kondisi.

Diketahui bahwa pasien dapat dianggap cocok hanya untuk terapi paliatif pada baseline karena, misalnya status performansi yang buruk, tetapi dapat merespons dengan baik sehingga terapi lebih lanjut dapat diberikan dengan maksud kuratif, termasuk, misalnya mengurangi intensitas *Hematopoietic Stem Cell Transplantation* (HSCT). Penanganan pasien pada kondisi ini harus didefinisikan dalam rencana analisis.

3. Pertimbangan Khusus

a. Transplantasi *Stem Cell Hematopoietic*, Pertimbangan Metodologis

Jika HSCT alogenik merupakan pilihan pengobatan yang akan datang, penting untuk menentukan bagaimana transplantasi harus ditangani dalam rencana analisis. Diakui sepenuhnya bahwa kriteria untuk HSCT (kelayakan pasien, kecocokan *Human Leukocyte Antigen* (HLA), regimen yang dikondisikan, graft versus pencegahan penyakit inang, dll) bervariasi antar institusi dan wilayah. Namun demikian, kriteria harus didefinisikan dalam protokol dan alasan untuk melakukan atau tidak melakukan HSCT harus dituliskan oleh *Case Report Form* (CRF).

Meskipun kematian yang berkaitan dengan transplantasi merupakan masalah dan manfaat jangka panjang memerlukan tindak lanjut yang berkepanjangan, biasanya diharapkan pasien

yang menjalani HSCT diikuti untuk OS dan EFS sejak dirandom. Pasien mungkin akan disensor pada saat pengkondisian untuk HSCT sebagai analisis sensitivitas.

Karena pengobatan yang diberikan sebelum transplantasi dapat mempengaruhi hasil HSCT, proporsi pasien yang menjalani HSCT tidak dianggap sebagai *outcome* primer yang cocok, bahkan jika semua pasien merespons pengobatan dengan cukup baik dijadwalkan untuk transplantasi.

Transplantasi stem sel autologous mendapat perhatian yang kurang dari perspektif penilaian dan dapat dipandang sebagai terapi konsolidasi yang diintensifikasi di mana konsekuensi terhadap mortalitas jangka pendek dan kemungkinan manfaat jangka panjang kurang nyata daripada setelah HSCT. Namun demikian, heterogenitas dalam pelaksanaan transplantasi autologous harus dihindari sedapat mungkin, dan sensoring tidak boleh dilakukan.

b. Terapi (Neo)Adjuvant Sensitizer

Dalam kondisi ajuvan, tujuan akhirnya adalah untuk meningkatkan angka kesembuhan. Sementara efek pada DFS dianggap relevan pada masing-masing pasien, penting untuk dipertimbangkan dalam perencanaan studi apakah perlu untuk menunjukkan efek yang menguntungkan pada angka kesembuhan, yaitu dalam analisis yang dilakukan ketika tingkat kekambuhan telah mencapai plato.

Karena penggunaan terapi ajuvan dapat membatasi pilihan terapi pada saat kekambuhan, data OS harus dilaporkan. Untuk area terapi ajuvan yang telah *established*, misalnya kanker payudara dan kanker kolorektal, dan jika manfaat-risiko dianggap menguntungkan untuk regimen uji berdasarkan DFS dan data keamanan serta data *survival* yang ada, termasuk PFS pada terapi lini berikutnya setelah kekambuhan penyakit, data *survival* yang matang dapat dilaporkan pasca persetujuan. Dalam

beberapa kasus, dan karena masalah toksisitas utama, efek menguntungkan pada OS harus ditunjukkan.

Tujuan terapi neoajuvan dapat termasuk peningkatan *overall outcome* (OS, DFS/PFS), memungkinkan operasi dan preservasi organ (misalnya operasi yang lebih konservatif). Jika preservasi organ merupakan tujuan utama, setidaknya DFS/PFS noninferior harus didokumentasi. Seperti pada terapi ajuvan, jumlah siklus yang ditetapkan seringkali diberikan. Penundaan pada tujuan studi, dapat diterima bahwa pengobatan dihentikan jika penyusutan tumor tidak diamati setelah masa pengobatan yang ditetapkan. Ketika CR patologis pada saat operasi dilaporkan sebagai endpoint sekunder, pasien yang dihentikan pengobatannya harus dianggap sebagai nonresponder.

c. Pengubah Resistensi Obat, Bahan Kemoprotektif dan Radio/Kemoterapi

Pada prinsipnya, desain studi konfirmasi untuk pengujian bahan pengubah resistensi obat dan *sensitizer* kemo/radio (A) adalah jelas dan sederhana; AB harus dibuktikan lebih aktif daripada regimen (B) yang *established* dalam hal aktivitas antitumor dan manfaat-risiko kombinasi harus ditunjukkan menguntungkan. Jika ada interaksi PK, atau interaksi PD yang tidak berhubungan dengan aktivitas antitumor, penyesuaian dosis B pada kelompok kombinasi mungkin diperlukan untuk membuat perbandingan AB versus B pada toksisitas keseluruhan yang sama. Jika efek interaksi PK keseluruhan terlihat dari perubahan dalam kadar plasma B (misalnya tidak ada perubahan dalam distribusi), penyesuaian dosis B untuk membandingkan AB vs B pada pemaparan B yang sama lebih baik dipilih.

Untuk bahan kemoprotektif, harus ditunjukkan bahwa jaringan normal lebih terlindung dari toksisitas daripada jaringan tumor. Untuk sebagian besar senyawa sitotoksik, lebih mudah untuk mendeteksi perbedaan yang berhubungan dengan dosis

dalam toksisitas daripada dalam efikasi. Ini berarti bahwa dalam banyak kasus diperlukan studi yang sangat besar dengan interval kepercayaan yang ketat di sekitar pengukuran aktivitas antitumor untuk membuktikan bahwa perlindungan jaringan normal dicapai tanpa kehilangan aktivitas antitumor. *Endpoint* ko-primer diperlukan, pengujian hipotesis untuk memperbaiki keamanan dan aktivitas antitumor yang noninferior. Dalam beberapa kasus, akan lebih mudah untuk menunjukkan secara meyakinkan perbedaan perlindungan jaringan dengan meningkatkan dosis senyawa sitotoksik dalam kelompok uji dengan tujuan untuk menunjukkan peningkatan aktivitas antitumor tanpa peningkatan toksisitas.

Namun, jika dapat ditunjukkan secara meyakinkan bahwa tidak ada interaksi PK dan bahwa senyawa kemoprotektif tidak dapat berinteraksi dengan tumor, misalnya dengan tidak adanya target dalam sel tumor, mungkin dapat diterima hanya dengan menunjukkan penurunan toksisitas tanpa uji noninferioritas formal perlindungan tumor.

d. Pencegahan Tumor

Secara konseptual situasinya agak mirip dengan kondisi ajuvan. Individu yang berisiko harus ditentukan sehingga pengurangan risiko kejadian tumor yang diamati melebihi efek samping terapi. Untuk pencegahan tumor dapat dipilih tumor dengan perilaku biologis yang berubah, data komparatif pada fenotip/genotip tumor diharapkan dan data tentang respon tumor terhadap terapi atau OS mungkin diperlukan. Dalam perencanaan studi ini, saran ilmiah regulatori dianjurkan.

4. Pertimbangan Metodologis

Seringkali hanya ada satu studi tunggal yang ditujukan untuk indikasi tertentu. Persetujuan yang didasarkan pada satu studi pivotal membutuhkan pembuktian efikasi pada level melebihi kriteria

standar untuk kemaknaan statistik. Hal ini terutama berhubungan dengan studi noninferioritas, dalam studi dengan PFS sebagai *endpoint* primer dan perbandingan dengan pilihan terbaik peneliti/BSC. Diakui bahwa bukti pendukung dari studi konfirmatori yang dilakukan pada indikasi lain harus diperhitungkan dalam penilaian. Nilai pendukung studi-studi ini mungkin bervariasi dan perlu pembahasan terkait relevansi penemuan-penemuan ini dalam hubungannya dengan pendaftaran indikasi baru tersebut.

a. Desain Adaptif

Jika studi fase II/III dirancang hanya untuk menjawab pertanyaan tunggal dan nonkompleks dalam studi fase II, untuk penentuan dosis yang tepat pada tahap konfirmasi, desain adaptif dapat diterima.

Untuk masalah yang lebih kompleks, misalnya penetapan populasi target yang tepat, atau masalah lain, misalnya re-estimasi jumlah sampel dan *cut-off* untuk sampel tumor positif biomarker, dll, dapat dipertimbangkan pendekatan desain adaptif berdasarkan kaidah ilmiah jika terbukti memberikan manfaat. Pada situasi ini, diperlukan studi pendukung efikasi/keamanan yang independen sebagai bagian dari permohonan izin edar.

b. Analisis Interim

Pada uji klinik fase III, analisis interim sering dilakukan untuk memutuskan apakah studi dapat dihentikan (karena terbukti telah memberikan manfaat signifikan pada kelompok obat uji). Penghentian studi karena alasan ini juga dapat dilakukan jika efek obat pada tumor yang progresnya terjadi sangat cepat (*rapidly progress*) relatif sama dengan tumor yang kurang agresif. Jika sebagian besar dari *event (tumor progression)* jangka panjang telah ditemukan dan terbukti adanya perbedaan antara kedua kelompok maka studi dianggap telah cukup dan diperkirakan efeknya tetap dan tidak akan mengubah hasil studi jika

dilanjutkan. Interpretasi hasil analisis interim tidak disarankan jika berdasar pada studi yang belum dapat membuktikan perbedaan efek antara kelompok obat uji versus kelompok kontrol.

Dalam kasus di mana efek pengobatan telah ditaksir terlalu rendah dalam perencanaan studi, hal tersebut dapat menciptakan dilema jika efek yang meyakinkan secara statistik dalam hal OS telah ditunjukkan sebelum adanya dataset yang representatif dan matang. Keputusan komite pemantauan lain dapat diselidiki dalam hal ini seperti membatasi kelanjutan studi hingga ke subset yang kurang terwakili kemana efek yang diamati tidak dapat diekstrapolasi. Analisis menurut faktor tostratifikasi dari hal penting untuk prognosis dapat memberikan wawasan serta analisis yang serupa sehubungan dengan PFS.

c. Waktu Analisa Kejadian dan Penilaian terhadap Respons dan Progresi

Untuk studi dengan PFS/DFS sebagai *endpoint* primer, kunjungan studi adalah hal yang utama. Kepatuhan terhadap jadwal yang tercantum dalam protokol merupakan hal yang esensial dan deviasi harus dilaporkan (Lampiran 1). Sesuai pembahasan di atas (studi eksplorasi dengan endpoint terkait waktu), perbandingan PFS antara senyawa yang terutama yang mengecilkan tumor dan senyawa yang terutama menghambat pertumbuhan mungkin lebih menyukai yang terakhir karena beban tumor pada saat progresi. Sampai saat ini belum ada pengalaman regulatori mengenai perbandingan dengan hasil yang jelas membedakan dalam hal ORR dan PFS dan tidak ada cara yang establish untuk menyesuaikannya. Jika studi ekplorasi mengindikasikan bahwa hal tersebut menjadi masalah maka harus dipertimbangkan *endpoint* alternatif seperti OS.

Perbedaan cara kerja antara obat uji dan pembanding dapat menimbulkan masalah, terkait pengukuran beban tumor dan

aktivitas antitumor, satu contoh awal pembengkakan tumor seperti yang dibahas sebelumnya. Jika masalah demikian dapat diduga, yang mungkin memerlukan deviasi dari pendekatan standar (RECIST, WHO), maka direkomendasikan bahwa persetujuan dicapai dengan badan regulatori sebelum memulai studi pivotal. Jika teknik pemeriksaan tumor tidak dapat digunakan untuk mendapatkan keputusan yang independen, maka disarankan untuk membahas dengan badan regulatori terkait alternatif yang tersedia.

Pseudo-respons harus selalu dipertimbangkan sebagai kemungkinan ketika edema terkait tumor menjadi masalah, seperti pada glioma derajat tinggi, kriteria respons dan progresi terbaru harus diserahkan jika tersedia. Jika kriteria tersebut belum *established*, maka saran dan nasehat ilmiah dengan tujuan untuk membahas cara alternatif ke depan.

d. Studi Noninferioritas

Pedoman desain, pelaksanaan dan analisis studi noninferioritas diberikan dalam dokumen pedoman lainnya, tetapi beberapa topik perlu mendapat perhatian khusus dalam bidang onkologi. Untuk *endpoint* PFS, yang dapat dianggap sebagai *endpoint* komposit, pembahasan mengenai margin noninferioritas harus mempertimbangkan efek dari obat pembanding secara menyeluruh, namun kesimpulan harus mencakup bahasan untuk setiap tipe kejadian (kematian, metastasis baru, progresi lesi target, progresi klinis), termasuk deskripsi dari efek regimen obat pembanding. Jika diharapkan adanya perbedaan profil penyakit progresif, maka hal tersebut harus dipertimbangkan dalam tahap perencanaan, dengan margin konservatif dan besar sampel yang memadai, untuk mendapatkan jumlah kejadian yang diperlukan untuk menarik kesimpulan yang dapat dipercaya.

Mengingat pentingnya sensitivitas studi untuk menilai uji non-inferioritas, dimana kelompok uji dan pembanding diasumsikan memiliki aktivitas yang serupa, maka perlu direncanakan analisis subgrup sebelumnya, misalnya mengeluarkan pasien dengan faktor prognosis yang buruk pada baseline seperti *Performance Status* (PS) yang buruk, komorbiditas, dll karena pada kelompok pasien tersebut lebih sulit untuk mendeteksi perbedaan aktivitas antar regimen terapi. Analisis per protokol harus didefinisikan sehingga penyimpangan protokol, masalah kepatuhan, dll tidak mengurangi kemungkinan untuk mendeteksi perbedaan. Analisis ini dilakukan dengan tujuan untuk menunjukkan konsistensi.

e. Analisis Berdasarkan Pengelompokan Pasien Sesuai Hasil Terapi

Perbandingan variabel waktu ke kejadian (seperti OS atau PFS) dengan mengelompokkan pasien sesuai hasil terapi pasca randomisasi merupakan suatu masalah. Karena *outcome* seperti respons tumor, dosis, toksisitas atau kepatuhan pasien merupakan interaksi antara terapi, pasien dan tumor maka kontribusi terapi tidak dapat dipisahkan.

Namun demikian, *outcome* tak terduga tertentu seperti peningkatan *survival* yang jelas meskipun dilakukan pengurangan dosis karena toksisitas, atau tidak adanya *survival* jangka panjang pada pasien yang responsif terhadap pengobatan, mungkin bersifat informatif. Pencarian temuan yang tidak terduga tersebut dapat menjadi alasan untuk dilakukan analisis eksplorasi.

Durasi respons yang membandingkan kelompok pasien dengan terapi yang berbeda dapat dipertimbangkan bersifat informatif. Data harus dilaporkan dengan nilai *Confidence Interval* (CI) untuk tiap kelompok studi, tetapi uji kemaknaan yang membandingkan durasi respons antar tiap kelompok tidak

boleh dilakukan karena perbandingan antar kelompok yang tidak dirandom. “Waktu respons” dimana pasien tanpa respons dikelompokkan sebagai durasi nol dapat dilakukan perbandingan secara statistik antar kelompok studi.

f. Studi untuk Tumor yang Sangat Langka atau Pada Populasi yang Relatif Kecil

Untuk beberapa tumor yang sangat langka atau indikasi yang sangat khusus, baik karena fenotip tumor atau terkait ekspresi target tertentu kadang tidak memungkinkan untuk merekrut pasien dalam jumlah yang cukup besar. Studi acak dengan *power* yang cukup untuk mendeteksi perbedaan aktivitas antitumor secara jelas juga sering sulit dilakukan.

Pada beberapa situasi jumlah sampel yang relatif kecil dengan rancangan randomisasi dan menggunakan pembanding merupakan pilihan yang tepat. Pada keadaan lain analisis TTP/PFS antar pasien dapat juga dijadikan sebagai pilihan studi. Dapat juga dalam bentuk pembandingan TTP pada terapi sebelumnya dengan TTP atau kematian pada kelompok yang mendapat obat uji. Sebagai contoh suatu kanker X selama ini mendapatkan terapi A atau kombinasi antara A dan B. Obat uji diberikan pada kelompok eksperimental yang juga mendapat terapi A atau kombinasi A dan B. Selanjutnya dibandingkan nilai TTP antara keduanya.

Terkait hal tersebut, maka dalam protokol harus dijabarkan dengan jelas kondisi yang dapat dianalisis. Superioritas harus dapat ditunjukkan misalnya dalam bentuk perbedaan persentase pencapaian TTP pada subjek dengan kondisi X versus subjek dengan kondisi Y dalam satu kelompok perlakuan yang sama. Dengan demikian jika suatu studi dilakukan pada obat untuk pasien kanker yang kejadiannya sangat jarang (langka), evaluasi obat antikanker ini dapat dilakukan dengan data dukung uji klinik fase 2 yang dilengkapi dengan justifikasi yang kuat.

Pada populasi target yang kecil, semua bukti terkait efikasi dan keamanan harus dipertimbangkan. Hal ini meliputi angka respons klinis, durasi respons serta *outcome* seperti angka HSCT, pengukuran MRD untuk menentukan angka respons dan kambuhnya penyakit. Waktu ke endpoint kejadian seperti PFS dan OS harus dilaporkan walau diketahui kemaknaan statistik yang formal tidak selalu dapat diharapkan, bahkan jika obat uji memiliki efikasi lebih baik. Tidak adanya solusi umum mengenai masalah bagaimana mendokumentasi manfaat-risiko pada kasus-kasus demikian, maka diperlukan saran ilmiah.

g. Penggunaan Kontrol Eksternal

Penggunaan kontrol eksternal (termasuk kontrol historik) dan disimpulkan bahwa “ketidakmampuan untuk mengontrol bias membatasi penggunaan desain kontrol eksternal, pada situasi dimana efek terapi bersifat dramatis dan jalannya penyakit dapat diprediksi”. Pada kasus ini, konfirmasi prospektif pada studi acak, dengan obat pembanding tidak hanya ditolak oleh investigator, pasien atau komite etik, namun juga tidak diperlukan.

5. Populasi Khusus

a. Usia Lanjut dan Lemah

Ketika pasien usia lanjut akan diterapi dengan obat baru dalam praktek klinik, maka program studi klinik harus mengikutsertakan pasien tersebut dalam jumlah yang cukup besar, termasuk pasien dengan ko-morbiditas, dengan tujuan untuk menilai manfaat-risiko obat. Untuk beberapa obat, keamanan obat perlu ditetapkan pada pasien sehat sebelum dilakukan studi konfirmatori pada pasien usia lanjut, namun justifikasi diperlukan pada kasus ini.

Sebagai catatan, kriteria kelayakan sendiri seringkali bukan halangan untuk memperoleh pasien usia lanjut tetapi

investigator membutuhkan dorongan yang spesifik dan dukungan untuk memasukkan pasien-pasien ini. Perlu dilakukan usaha yang memadai untuk memperoleh data yang informatif di *Marketing Authorisation Applications* (MAA), namun, jika manfaat-risiko tidak dapat dinilai dengan pasti pada pasien usia lanjut atau mereka dengan ko-morbiditas yang sering terjadi pada populasi target, maka hal ini harus tercermin dalam penandaan dan perlu dilakukan studi pasca-pemasaran.

Data dari pasien usia lanjut harus tersedia untuk analisis farmakokinetik, misalnya sebagai bagian dari analisis farmakokinetik populasi. Deskripsi profil keamanan harus mencakup profil keparahan KTD dan konsekuensinya, misalnya penurunan dosis obat, menunda dosis atau memulai dengan terapi konkomitan. Evaluasi konsistensi efek terapi dan profil keamanan pada populasi pasien usia lanjut, termasuk kelompok usia yang sesuai, dengan populasi yang lebih muda diharapkan tersedia.

Beberapa obat mungkin secara spesifik sesuai untuk terapi pasien usia lanjut, misalnya karena profil PK obat seperti sensitivitas yang rendah terhadap organ yang mengalami gangguan. Pada kasus tersebut, diperlukan studi pada pasien usia lanjut. Diketahui bahwa sulit untuk mencari terapi pembandingan yang sesuai dan *outcome* selain PFS/OS mungkin lebih relevan. Dalam kasus ini disarankan untuk mencapai kesepakatan dengan Badan POM untuk program pengembangan obat. Pasien lemah, baik pasien usia lanjut atau tidak, dengan gangguan PS merupakan kelompok subjek rentan dan jarang diikutsertakan dalam studi klinik. Studi klinik untuk kelompok pasien tersebut didukung dari perspektif regulatori.

b. Anak-anak

Keganasan pada anak meliputi kanker yang memang spesifik terjadi pada anak-anak (misalnya *nephroblastoma*) dan

keganasan lain yang tidak spesifik pada populasi anak (misalnya osteosarcoma, *acute leukaemias malignant lymphomas dan brain tumours*).

Dalam hal kasus keganasan yang terjadi pada populasi dewasa maupun anak memiliki karakteristik biologis atau klinis yang sama, faktor-faktor yang harus dipertimbangkan mencakup kemungkinan perbedaan antara tumor pada anak dan dewasa dalam hal sifat genotip/fenotip tumor, aktivitas preklinik senyawa baru, farmakokinetik/farmakodinamik penanda tumor pada manusia dan pilihan pengobatan yang tersedia.

Profil farmakokinetik merupakan salah satu dasar untuk penetapan rekomendasi dosis pada kelompok usia yang berbeda dalam populasi pediatrik. Untuk itu penting untuk melibatkan jumlah subjek yang cukup untuk mewakili rentang usia yang diajukan. Faktor lain seperti berat badan, mungkin berguna untuk optimasi lebih lanjut regimen dosis awal. Pengukuran marker untuk efikasi dan toksisitas dapat memberikan informasi lebih banyak mengenai hubungan konsentrasi-respons/toksisitas.

Desain uji klinik pada anak umumnya mirip dengan studi klinik pada dewasa. Dalam mendesain uji klinik fase 1 pada anak dengan penyakit kanker, berikut adalah hal-hal yang perlu diperhatikan:

- 1) Studi fase I obat antikanker untuk anak harus menilai efek terapi obat, bukan hanya evaluasi toksisitas.
- 2) Pasien anak yang ikut dalam studi fase 1 harus memiliki status fisiologis yang memadai untuk memastikan bahwa toksisitas spesifik organ yang muncul dalam studi tersebut adalah terkait dengan senyawa yang sedang diselidiki, serta dapat mengidentifikasi dan membedakan dari disfungsi organ yang sudah diderita oleh pasien. Untuk *performance status*, pasien harus memiliki *performance*

status yang baik/cukup, yang diukur dengan skala *performance status* yang sesuai untuk pediatrik.

- 3) Dosis untuk pasien anak biasanya dalam mg/kg BB. Berbagai strategi eskalasi dosis dievaluasi dengan tujuan untuk meminimalkan jumlah tingkat dosis yang diperlukan untuk mencapai MTD atau menentukan dosis efektif yang dapat digunakan pada fase 2.
 - a) Dosis awal yang digunakan pada studi fase 1 pada anak umumnya 80% dari MTD yang ditentukan pada pasien dewasa. Untuk eskalasi dosis digunakan peningkatan dosis 20-30%.
 - b) Jika tidak ada data MTD dewasa dan tidak ada toksistas individual yang tidak dapat diterima, maka dilakukan eskalasi dosis intra-pasien.
 - c) DLT dapat berbeda antar pasien dengan riwayat pengobatan yang berbeda. Hal tersebut perlu juga dipertimbangkan dalam penetapan dosis.
 - d) Umumnya hanya pemberian terapi yang pertama yang digunakan untuk menentukan DLT, namun pasien dapat melanjutkan studi untuk *multiple treatment course* sepanjang tidak terjadi *progressive disease*, pasien menerima seluruh manfaat dari tujuan terapi (misalnya pengurangan nyeri, stabilisasi penyakit atau respons). Data ini dapat digunakan sebagai bukti awal toksisitas kumulatif.
- 4) Data farmakokinetik yang diperoleh dalam studi fase I pada anak dapat digunakan untuk membandingkan paparan sistemik antara pasien dewasa dan anak. Pada fase I/II, perlu dipertimbangkan evaluasi farmakokinetik pada populasi pediatrik, antara lain untuk mengidentifikasi kelompok usia yang memiliki paparan obat dan kebutuhan dosis yang tidak similar. Variasi antar individu dan data individual harus

dijelaskan untuk mengidentifikasi sub-kelompok pasien yang memerlukan alternatif regimen dosis.

- 5) Variabel farmakodinamik yang relevan sebaiknya diukur sedini mungkin, untuk menentukan hubungan farmakokinetik (misalnya AUC) dengan toksisitas/efikasi, yang selanjutnya digunakan sebagai pertimbangan pemilihan dosis obat pada fase studi klinik selanjutnya konsekuensi klinik akibat perbedaan farmakokinetik dalam sub populasi.
- 6) Untuk obat antikanker tertentu, dosis pasien individual dapat ditentukan dengan menggunakan paparan sistemik maksimum yang dapat ditoleransi (*Maximum Tolerated Systemic Exposure/MTSE*). Jika paparan yang lebih tinggi diperlukan untuk pasien anak dibandingkan paparan terapi pada pasien dewasa, maka farmakokinetik pada anak harus dievaluasi sehubungan dengan kemungkinan nonlinearitas; selain itu batas keamanan yang ditentukan dari paparan obat pada studi praklinis harus dihitung ulang dan dievaluasi.

Data farmakokinetik untuk berbagai kelompok usia harus diteliti, khususnya usia puncak dari kejadian penyakit kanker pada anak tersebut.

c. Gender

Untuk beberapa tumor dan/atau terapi, perbedaan aktivitas antitumor terkait gender telah dilaporkan. Jika sebelumnya diperkirakan terdapat perbedaan terapi karena pengaruh gender, maka perlu dipertimbangkan dalam desain studi. Sebaliknya, jika proporsi perempuan dan laki-laki mencerminkan prevalensi penyakit, maka sponsor memberikan data analisis sub-group eksplorasi (efikasi dan keamanan) berdasarkan gender.

d. Pasien dengan Gangguan Fungsi Organ

Secara umum, rekomendasi untuk obat antikanker sama dengan obat lain sesuai pedoman farmakologi klinik yang ada. Hal-hal yang perlu dipertimbangkan antara lain, terkait dengan penurunan dosis pada subjek dengan gangguan organ tertentu. Di satu sisi penurunan dosis dapat mengurangi risiko efek samping yang tidak diharapkan. Namun, di sisi lain perlu dibuktikan bahwa penurunan dosis ini tidak berpengaruh terhadap efek klinik dari obat. Khususnya bila indikasi obat uji ditujukan untuk pasien dengan gangguan fungsi organ.

6. Keamanan

a. Konsep Dasar

KTD atau *Adverse Event* (AE) adalah semua kejadian klinik tidak diinginkan yang muncul dalam uji klinik tanpa memperhatikan adanya hubungan sebab akibat. Dalam uji klinik, KTD harus dicatat dan dinilai tingkat keparahannya. ESO didasarkan pada hubungan kausalitas. Dalam uji klinik, informasi tentang ESO atau *Adverse Drug Reaction* (ADR) harus dapat dibuktikan adanya hubungan sebab akibat baik langsung ataupun tidak langsung terkait dengan penggunaan obat. Manifestasi ESO dapat berupa gambaran klinis, laboratoris, atau radiologis. Sama halnya dengan KTD, ESO juga harus dicatat dan dinilai tingkat keparahannya. Setelah penilaian kausalitas, beberapa KTD akan ditetapkan menjadi ESO. Penetapan suatu kejadian sebagai ESO atau KTD dapat mengacu pada pedoman manajemen data keamanan klinik yang berlaku yaitu peraturan yang telah diterbitkan oleh Badan POM atau Pedoman lain yang berlaku secara internasional misalnya ICH E2A34.

Konsep KTD yang muncul pada pengobatan (*Treatment-Emergent* AEs, TEAEs) menunjukkan KTD yang tidak muncul pada baseline/awal (pra-pengobatan) atau yang tingkat keparahannya meningkat selama proses pengobatan.

Sistem pengelompokan standar KTD dalam onkologi mengikuti standar yang berlaku secara internasional misalnya kriteria toksisitas dari *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) versi terkini. Tolerabilitas juga dapat dinilai menggunakan data yang berasal dari laporan pasien (*Patient Reported Outcomes/PRO*).

Tolerabilitas suatu obat umumnya didefinisikan sebagai ESO yang masih dapat diterima oleh pasien. Saat proses pengobatan dapat dijumpai ESO yang memengaruhi kualitas hidup pasien atau aktivitas kehidupan pasien sehari-hari. Tolerabilitas dapat memengaruhi penetapan dosis obat dan jadwal pemberian obat yang telah ditentukan. Informasi terkait tolerabilitas dapat diperoleh dari hasil penyesuaian dosis dan pada kondisi di mana obat dihentikan.

Perbedaan pentingnya ESO yang memengaruhi tolerabilitas dibandingkan dengan ESO berat yang jarang atau mengancam jiwa, tergantung pada keadaan penyakit. Hal ini perlu dipertimbangkan dalam perencanaan program pengobatan. Dalam konteks paliatif, ESO relatif berat atau fatal yang jarang terjadi, masih dapat dipertimbangkan sepanjang obat tersebut masih dapat memperbaiki kualitas hidup pasien. Sedangkan dalam konteks neoadjuvant hal ini tidak berlaku.

b. Keamanan dalam Konteks Onkologi

Dalam onkologi, keterkaitan antara KTD dengan obat yang diteliti umumnya sulit ditentukan karena sering tumpang tindihnya antara gejala penyakit dan toksisitas terapi antikanker. Kondisi ini dipersulit jika desain studi tidak menggunakan metode acak/random.

Tidak jarang ESO yang lebih serius muncul pada siklus pertama dan kedua, dan kemudian menurun seiring terjadinya toleransi. Dalam kondisi tertentu toksisitas kumulatif dapat

muncul sebagai dampak pengobatan jangka panjang. Namun hal ini tidak cukup menggambarkan bahwa produk tersebut aman.

Dengan semakin beragamnya obat antikanker seperti sitotoksik, *targeted therapy* dan *immunotherapy* maka baik regimen dosis maupun cara kerja yang berbeda akan menghasilkan profil toksisitas dan tolerabilitas yang berbeda. Oleh karena itu, perencanaan pengumpulan, analisis dan pelaporan data keamanan harus dipertimbangkan.

Obat sitotoksik konvensional biasanya diberikan dengan interval mingguan atau lebih lama dan menimbulkan toksisitas yang akut tapi transien (sementara), diikuti dengan pemulihan sebelum siklus pengobatan berikutnya. Sebaliknya, *targeted drugs* dan imunomodulator biasanya diberikan secara terus menerus/setiap hari sehingga profil toksisitasnya berbeda, dapat berupa toksisitas yang tertunda atau yang kurang lebih konstan. Tolerabilitas dapat menjadi masalah utama untuk beberapa produk, sementara untuk produk lain dapat berpotensi menimbulkan reaksi yang mengancam jiwa. Kedua jenis toksisitas tersebut harus diteliti secara komprehensif. Pemberian bersama antikanker dari golongan farmakologi yang berbeda ini sering dilakukan, dan hal ini menambah kompleksitas yang memerlukan penelitian lebih lanjut.

Beberapa golongan obat antikanker seperti misalnya MoAb pada pemberian jangka panjang dapat menimbulkan reaksi imunogenisitas yang menurunkan efek klinik terapi. Kondisi ini bisa saja tidak disadari karena tidak muncul efek samping tetapi meningkatkan risiko *outcome* yang buruk.

c. Desain Studi dari Sudut Pandang Keamanan

1) Rekomendasi Umum

Dari sudut pandang perencanaan, penting untuk mempertimbangkan bagaimana desain studi berdampak

pada informasi keamanan yang diperoleh. Berikut adalah rekomendasinya.

Jika dalam suatu uji klinik, regimen terapi pada kelompok yang diacak berbeda, maka dalam desain penelitian harus dijelaskan prosedur untuk mendapatkan informasi terkait efek samping (misalnya melalui telepon), agar semua KTD dapat tetap tercatat. Selalu dianjurkan untuk melakukan uji klinik dengan pembandingan. Hal ini didasarkan pada kenyataan apabila studi dilakukan hanya pada satu kelompok subjek (*single arm*) data KTD sering terkaburkan dengan gejala penyakitnya. Misal pada produk hematologi, KTD yang paling sering terjadi adalah mielosupresi, infeksi, dan perdarahan, yang mirip gejala dari keganasan hematologisnya.

2) Pengumpulan Data Keamanan yang Diperpanjang

Pada beberapa uji klinik, kelompok yang mendapat obat uji dapat lebih lama bertahan di dalam kelompok di mana mereka dirandomisasi. Ini karena kemanfaatan klinik yang diperoleh selama terapi dengan obat uji. Tidak demikian halnya dengan kelompok pembandingan yang mungkin tidak bertahan cukup lama di dalam kelompoknya.

KTD dapat saja terjadi pada kelompok ini dan sering luput dari perhatian peneliti. Oleh karena itu data keamanan pada kelompok ini harus tetap dicatat dan dilaporkan secara lengkap agar dapat ditafsirkan dengan benar untuk mencegah terjadinya bias. Dampak lain yang dapat terjadi jika pengamatan terhadap KTD tidak dilanjutkan pada kelompok pembandingan, maka dapat saja secara tidak sadar penelitian telah memberikan efek buruk pada kelompok ini misalnya dalam bentuk penyakit yang progress atau memburuk.

Pengukuran PRO dapat dipertimbangkan untuk dilakukan pada uji klinik obat antikanker. Meskipun studi

dinyatakan selesai dan telah tercapai perbedaan *outcome* yang bermakna antara kedua kelompok, ini belum menjamin bahwa KTD tidak lagi ditemukan. Mungkin diperlukan pencatatan dan pelaporan data KTD ataupun ESO yang akan terjadi beberapa waktu setelah studi dihentikan atau setelah diputuskan pemberian terapi lini berikutnya.

3) Database Keamanan

Semua data keamanan dari suatu obat antikanker harus dihimpun dari semua studi yang relevan termasuk studi pada indikasi yang lain. Jumlah data keamanan yang terhimpun harus mencukupi untuk penilaian risiko-manfaat pada populasi target spesifik yang diteliti. Data dasar harus mencakup kuantitas dan tingkat keparahan masing-masing.

Jika data keamanan yang tersedia masih sedikit pada saat obat disetujui untuk suatu indikasi tertentu maka data menyeluruh dapat terkumpul pada waktu yang telah ditentukan. Jika KTD yang terjadi diperkirakan berkaitan dengan risiko fatal akibat obat maka pengukuran *outcome* (*endpoint* primer) sedapat mungkin berupa OS.

4) Studi dengan Tujuan untuk Menunjukkan Keamanan yang Lebih Baik

Beberapa uji klinik obat antikanker bertujuan untuk menunjukkan bahwa aspek keamanan obat uji lebih baik daripada pembandingnya. Jika tujuan ini yang hendak dicapai maka sejak awal uji klinik didesain harus sudah mencantumkan dan menjelaskan secara rinci tentang kelebihan aspek keamanan obat tersebut, termasuk perhitungan besar sampel. Oleh sebab itu, dalam penentuan besar sampel harus mempertimbangkan frekuensi atau risiko KTD (yang seringkali tidak konsisten).

Agar tidak terjadi bias dalam penilaian *outcome* toksisitas dan tolerabilitas, penilaian toksisitas harus menyeluruh dan

tidak boleh hanya difokuskan pada satu efek samping saja misalnya neuropati.

d. Pengumpulan, Analisis, dan Pelaporan Data Keamanan

Semua data toksisitas obat termasuk efek toksik yang sifatnya kumulatif harus dicatat secara rinci. Dalam analisis tidak diperbolehkan untuk mengecualikan beberapa KTD yang dianggap terkait dengan penyakit, karena akan menghilangkan peluang untuk menemukan keterkaitan antara KTD dengan obat. Jika tujuan dari uji klinik adalah untuk membuktikan kesembuhan (*cure*) maka perlu dilakukan *follow-up* jangka panjang. Efek toksik yang tertunda umumnya baru terjadi beberapa tahun setelah pemberian terapi (termasuk munculnya keganasan primer kedua dan toksisitas pada organ lain seperti kardiovaskuler dan sistem saraf pusat).

Semua pengajuan izin edar harus menyertakan data KTD secara kumulatif dari semua uji klinik pivotal yang dilakukan pada waktu tertentu yakni 3 bulan, 6 bulan dan 1 tahun, untuk membuktikan aspek keamanan obat. Suatu uji klinik dapat saja dilakukan dalam jangka pendek (misalnya 6 bulan) atau jangka panjang (misalnya 5 (lima) tahun). Untuk uji klinik jangka pendek maka pengamatan KTD harus lebih sering dan intens misalnya setiap minggu sekali pada 2 (dua) bulan pertama selanjutnya setiap 2 (dua) minggu. Sedangkan untuk uji klinik jangka panjang maka pengamatan KTD dapat dilakukan lebih sering pada awalnya kemudian dilanjutkan dengan waktu pengamatan yang lebih jarang sesudahnya (misalnya tiap bulan selama 6 (enam) bulan pertama dilanjutkan setiap 3 (tiga) bulan sesudah periode tersebut).

KTD yang menyebabkan penurunan dosis, penghentian sementara obat maupun penghentian obat secara permanen harus dilaporkan. Sebagai contoh abnormalitas hasil pemeriksaan laboratorium harus dilaporkan, misalnya

cytopenias atau peningkatan kadar enzim hati yang menyebabkan penyesuaian dosis atau penghentian sementara obat.

1) Perspektif Temporal

Selain pelaporan standar KTD yang didasarkan pada frekuensi kumulatif disertai tingkat toksisitas, diperlukan pengukuran lain untuk memahami profil keamanan obat antikanker. Perlu ada informasi terkait bagaimana proses terjadinya KTD serta prevalensi dan keparahannya, yang mungkin dapat berubah seiring berjalannya waktu selama proses pengobatan.

Untuk KTD utama, perhatian juga harus diberikan pada efek yang lazim terjadi dalam siklus pengobatan dan mempengaruhi tolerabilitas serta keamanannya. Sebagai contoh, kelelahan atau diare derajat berat dalam jangka pendek mungkin tidak terlalu berpengaruh terhadap tolerabilitas, sedangkan kelelahan jangka panjang atau diare derajat sedang dalam jangka waktu yang lama dapat berdampak besar sehingga memerlukan pemeriksaan khusus. Harus dilakukan pengukuran insidensi dan prevalensi KTD per siklus pengobatan, serta waktu yang diperlukan untuk munculnya KTD (*time to event*), dan lama serta beratnya KTD. Dokumen pendukung perlu memuat atau menyajikan hasil pelaporan pasien (PRO).

Analisis KTD berbasis waktu (*time-adjusted*) perlu dilakukan. Salah satu contoh adalah penetapan KTD berdasarkan tanggal atau waktu kejadian yang berbeda. Contoh lain adalah angka kejadian per 100 pasien-tahun, yang mungkin menunjukkan adanya pola tertentu. Dalam kenyataannya angka KTD jarang konstan sehingga sering menyulitkan dalam analisis statistik (membutuhkan asumsi distribusi eksponensial), maka ringkasan deskripsi atas KTD tersebut perlu disediakan untuk memudahkan melakukan

penilaian khususnya apabila terdapat perbedaan waktu observasi yang bermakna antar kelompok perlakuan. Analisis Kaplan-Meier perlu dilakukan terhadap beberapa KTD tertentu dengan mempertimbangkan *censoring of events* (subjek yang tidak dapat dipantau karena berbagai sebab/ *loss to follow-up*). Namun, tidak semua KTD perlu dilaporkan secara rinci. Kriteria pemilihan dapat mencakup misalnya KTD yang membutuhkan penghentian pengobatan, pengurangan dosis atau penghentian sementara pengobatan, KTD berat dan semua KTD yang mempengaruhi tolerabilitas atau rasio manfaat-risiko.

2) Penurunan Dosis dan Konsekuensi Lainnya

Salah satu hal penting yang perlu ada dalam penilaian manfaat-risiko adalah sejauh mana penurunan dosis dapat mengatasi KTD. Perlu juga dilaporkan penggunaan dan tindakan preventif, seperti penggunaan antiemetik atau *growth factor*. Perlu informasi mengenai hubungan antara profil KTD dan paparan obat. Data PK/PD secara longitudinal yang juga memperhitungkan penyesuaian dosis bisa bermanfaat untuk pertimbangan lebih lanjut.

Data tambahan sebagai akibat dari KTD yang perlu dicatat antara lain keparahan dan tipe infeksi akibat neutropenia, frekuensi dan durasi rawat inap, penggunaan tindakan lain yang diperlukan (misal transfusi) dan hasil dari rawat inap termasuk tingkat pemulihan dan *fatality rate* (kondisi keparahan yang memerlukan tindakan penyelamatan nyawa atau berpotensi menyebabkan kematian). Untuk pasien yang menjalani terapi sitotoksik/immunosupresif yang lebih intensif, perlu dilakukan pemantauan terhadap frekuensi terjadinya infeksi dan penyebab infeksi (virus, bakteri atau jamur). Untuk senyawa yang diduga atau diketahui dapat menyebabkan imunodefisiensi dalam jangka panjang, harus

dilakukan pemantauan infeksi oportunistik hingga 1 tahun setelah terapi selesai.

Untuk obat imunomodulator seperti *checkpoint inhibitor*, perlu dilakukan pemantauan potensi terjadinya KTD yang berhubungan dengan sistem imun, misalnya diare, kolitis, ruam, mukositis, toksisitas hati, hipofisitis, pneumonitis dan gangguan endokrin lainnya.

3) Penilaian Kausalitas

Penilaian kausalitas merupakan langkah penting dalam penentuan profil keamanan obat. Prinsip-prinsip penilaian kausalitas sebagaimana diuraikan dalam Ringkasan Karakteristik Produk harus diterapkan. Hal-hal yang perlu dipertimbangkan sebagai berikut:

- a) Sebaiknya tidak mencantumkan KTD yang tidak berhubungan dalam informasi produk.
- b) Kesimpulan bahwa KTD adalah ESO tidak boleh hanya didasarkan pada penilaian peneliti.

Meskipun penilaian kausalitas oleh peneliti terhadap pasien tidak boleh diubah dan harus dilaporkan, pendaftar yang mengajukan izin edar bertanggung jawab menyampaikan profil keamanan produk berdasarkan evaluasi yang menyeluruh terhadap data keamanan preklinik dan klinik.

Hal ini didasarkan pada kenyataan bahwa ketika studi pivotal dilaksanakan dan digunakan untuk pengajuan izin edar pertama, informasi tentang profil keamanan produk masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penilaian peneliti tentang keterkaitan KTD dengan obat uji pada studi-studi awal ini lebih rentan terhadap kesalahan (*error*) dibandingkan dengan studi-studi obat yang telah disetujui.

KTD dapat memiliki gejala yang sama dengan penyakitnya sendiri. Pada situasi ini seringkali peneliti tidak melaporkan

sebagai KTD akibat obat, sehingga gejala ini tidak dicatat sebagai KTD (*underestimated*). Hal sebaliknya dapat juga terjadi yaitu dalam bentuk yang berlebihan (*overestimate*) misalnya mencatat KTD yang sebenarnya terkait dengan penyakit tetapi dianggap sebagai KTD akibat obat.

Oleh karena itu, meskipun peneliti seringkali memberikan informasi klinis yang berguna, dalam penilaian kausalitas frekuensi KTD merupakan tolak ukur yang paling objektif (*least biased*). Jika tidak ada perbedaan frekuensi KTD yang besar antar kelompok perlakuan sehingga tidak dapat menyimpulkan bahwa yang terjadi adalah KTD akibat obat maka pendaftar harus melakukan penilaian kausalitas menggunakan penilaian farmakologi-medis (*medical-pharmacological assessment*).

Jika mekanisme farmakologi tidak dapat menjelaskan hubungan sebab akibat antar variabel secara masuk akal, maka perlu dilakukan *positive dechallenge* dan *rechallenge* (obat dihentikan dan diamati apakah gejalanya hilang, selanjutnya obat diberikan kembali dan diamati apakah efek dimaksud muncul lagi). Jika kedua hal di atas tidak dapat dipenuhi maka pendaftar harus memberikan informasi secara memadai untuk meyakinkan proses evaluasi. Jika data yang tersedia masih belum memadai maka KTD tidak boleh disimpulkan sebagai KTD akibat obat hingga diperoleh data yang mencukupi.

Dalam kenyataannya obat onkologi sering diberikan dalam bentuk kombinasi. Melalui rancangan studi, biasanya tetap tidak memungkinkan untuk mencari kausalitas KTD pada satu obat saja, karena KTD dapat dipengaruhi oleh obat lain yang menjadi kombinasinya. Namun demikian upaya untuk membuktikan hubungan kausalitas tidak boleh menutup tujuan utama dari studi. Sebagai contoh apabila tidak yakin bahwa KTD yang ada disebabkan oleh obat,

bukan berarti dapat disimpulkan bahwa obat tersebut relatif aman hingga benar-benar diperoleh data yang membuktikan hubungan kausalitas.

e. Abnormalitas Hasil Pemeriksaan Laboratorium

Jika hasil pemeriksaan laboratorium yang dilaporkan sebagai KTD tidak dianggap relevan secara klinis oleh peneliti, maka data riil hasil laboratorium yang diperoleh dalam uji klinik bisa menjadi ukuran yang lebih obyektif. Baik data laboratorium maupun data klinis yang menyertai harus dilampirkan dalam laporan.

Data terkait analisis longitudinal termasuk dampak penyesuaian dosis dan analisis *time-dependent* harus dilaporkan. Data tentang kondisi awal dari masing-masing pasien yang dapat mempengaruhi penilaian kausalitas terjadinya KTD harus dipertimbangkan dan dianalisis. Sebagai contoh apabila proporsi pasien yang mengalami metastasis ke organ hati cukup besar maka tidak mungkin dapat menyimpulkan bahwa peningkatan enzim hati yang terjadi disebabkan sepenuhnya oleh obat. Oleh sebab itu diperlukan analisis tambahan yang membandingkan peningkatan enzim hati pada kelompok dengan metastasis ke organ hati versus kelompok tanpa metastasis ke organ hati.

f. Data Keamanan Terkait Terapi Radiasi

Karena terapi radiasi merupakan terapi standar pada tumor ganas, dapat diduga bahwa pasien akan menerima terapi radiasi. Oleh karena itu, misalnya untuk terapi paliatif, bersamaan dengan atau dalam kerangka waktu yang dekat dengan pemberian obat. Informasi keamanan untuk penggunaan bersamaan atau berurutan dari obat dengan radioterapi harus dikumpulkan selama studi berlangsung, termasuk data "*radiation recall*". Subjek yang membutuhkan terapi radiasi selama proses seleksi pasien untuk uji klinik obat baru atau kombinasinya

harus dikeluarkan dari studi. Jika informasi keamanan dan tolerabilitas dengan radiasi diperlukan, maka perlu dilakukan studi dengan desain yang baik, dengan radiasi sebagai terapi konkomitan, jadwal pemberiannya disesuaikan dengan studi toksikologi non klinik.

Pengumpulan dan pelaporan data keamanan harus ditujukan kepada hal-hal spesifik radioterapi seperti radio sensitifisasi dan "*radiation recall*". Informasi terinci mengenai radioterapi yang diberikan sangat penting untuk memahami secara retrospektif jika terjadi reaksi-reaksi radio sensitifisasi yang tidak terduga sebelumnya, dan memberikan rekomendasi untuk perhatian subjek yang memerlukan terapi radiasi akibat progresi penyakit sewaktu masuk dalam uji klinik suatu obat batu atau kombinasi obat biasanya akan dihentikan dari terapi studi, karena progresi biasanya merupakan "*stopping rule*", kecuali jika desain studi memasukkan cara-cara lain yang telah ditetapkan sebelumnya untuk menangani kejadian-kejadian demikian. Dalam keganasan hematologis, kegagalan sumsum tulang sering menjadi keluhan utama dan dapat diperburuk oleh pengobatan. Dalam kasus ini, reduksi dosis karena toksisitas hematologis tidak dapat dilakukan.

Jika tujuan dari studi ingin menunjukkan keamanan yang lebih baik, protokol harus menyebutkan cara mencapai hal tersebut. Hal ini tidak dapat diterima jika hanya berfokus pada satu efek toksik saja. *Outcome* harus memberikan informasi yang tidak bias terkait toksisitas keseluruhan dan tolerabilitas, di samping untuk jenis tertentu seperti neuropati, dimana diharapkan terjadi perbaikan klinis yang relevan. Terbatasnya pengalaman terkait tipe studi tersebut di atas, saran regulatori Uni Eropa harus dipertimbangkan. Apabila diperlukan, farmakogenomik dapat digunakan untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko tinggi mengalami toksisitas berat.

g. Penggunaan Patient Reported Outcome pada Penilaian Keamanan

Data yang berasal dari laporan pasien (*patient-reported outcomes*/PRO) dapat menjadi data dukung untuk menilai tolerabilitas dan profil keamanan obat antikanker. Informasi ini juga bermanfaat untuk mengevaluasi efek pengurangan dosis terhadap KTD.

h. Pelaporan Keamanan Pada Populasi Khusus Dan Farmakogenomik

Jika memungkinkan, disarankan untuk mengumpulkan sampel secara prospektif untuk penilaian farmakogenomik terkait isu keamanan obat.

1) Populasi Pediatri

Untuk studi pada populasi pediatri, KTD juga harus mencakup pelaporan efek yang kemungkinan berkaitan dengan pematangan organ, pertumbuhan dan perkembangan, termasuk perkembangan hormonal. Dalam konteks ini, studi nonklinik dapat menjadi sumber informasi penting untuk penilaian risiko-manfaat pada saat persetujuan izin edar. Beberapa efek jangka panjang yang memerlukan tindak lanjut setelah persetujuan izin edar diberikan, tetap perlu dimonitor dan dilaporkan.

Data keamanan lain yang perlu dievaluasi pada studi pediatrik mencakup profil toksisitas yang berbeda dibanding orang dewasa atau antar kelompok usia pediatri. Dalam keadaan khusus, dimana data klinik tidak mungkin diperoleh melalui uji klinik pada kelompok usia pediatri tertentu, dimungkinkan untuk menggunakan pemodelan dan simulasi secara matematis sebagai pendekatan untuk menilai keamanan.

2) Pasien Lanjut Usia dan Faktor Risiko Lainnya

Apabila obat yang diajukan juga ditargetkan untuk populasi usia lanjut atau pasien kelompok rentan, maka data profil keamanan pada sub kelompok ini harus dilaporkan. Demikian pula halnya dengan kelompok subjek dengan kondisi tertentu seperti misalnya pasien dengan metastasis ke otak atau pasien dengan *performance status* yang buruk harus dilibatkan dan dilaporkan dalam upaya untuk membuktikan profil keamanan pada kedua kelompok tersebut. Hal ini akan bermanfaat untuk dicantumkan dalam informasi produk. Kelompok ini tidak perlu dimasukkan dalam analisis tentang manfaat dan keamanan.

i. Pencantuman ESO dalam Informasi Produk

Dalam bidang onkologi, seringkali sulit membedakan gejala klinik karena penyakit atau karena obat (misalnya kelelahan, penurunan berat badan, gejala gastrointestinal, dan mielosupresi). Di sisi lain mungkin sulit untuk menentukan peran toksisitas obat antikanker khususnya jika diberikan dalam bentuk kombinasi. Dalam konteks ini penyampaian informasi tentang toksisitas suatu obat antikanker tidaklah mudah. Oleh sebab itu pendaftar perlu merujuk pada ketentuan terkait penyusunan Ringkasan Karakteristik Produk contohnya informasi mengenai peringatan, kontra indikasi pada kehamilan dan menyusui.

Untuk KTD yang memenuhi persyaratan kausalitas dicatat dalam daftar tabel yang disusun berdasarkan kategori sistem organ tubuh yang terkena serta jenis efek samping dan frekuensi untuk masing-masing kategori. Sebagai contoh efek samping pada Sistem Saraf Pusat (SSP) meliputi sakit kepala, pusing, dan vertigo. Selanjutnya dijelaskan frekuensi kejadian masing-masing.

Dalam informasi produk harus dijelaskan bahwa frekuensi ESO yang dicantumkan bisa saja berasal dari obat lain yang merupakan kombinasi yang diberikan bersamaan atau merupakan gejala penyakitnya. Aspek lain yang perlu dilaporkan termasuk kejadian ESO yang pengamatannya dilakukan pada median waktu tertentu, misalnya 6 bulan maka data ESO dijelaskan berdasarkan pengamatan selama waktu median 6 bulan tersebut.

Pencantuman informasi tentang frekuensi kejadian toksisitas berdasarkan derajat keparahannya perlu dilakukan untuk mempermudah klinisi mengambil keputusan tentang berbagai risiko yang mungkin terjadi.

Sebagai contoh berapa persen yang mengalami toksisitas derajat ringan, sedang, dan berat. Perlu dicantumkan data tentang ESO pada masing-masing kelompok perlakuan. Data ESO dapat dipilih berdasarkan kriteria tertentu, misalnya ESO yang menyebabkan penghentian, pengurangan, atau interupsi/penghentian sementara dosis obat, reaksi yang serius, dan reaksi lain yang cenderung mempengaruhi tolerabilitas atau rasio manfaat-risiko. Jika dimungkinkan, beberapa data ESO dapat ditampilkan secara terpisah berdasarkan masing-masing studi yang ada, mengingat, desain masing-masing studi bisa saja berbeda. Namun data akan lebih mudah diinterpretasikan jika berasal dari *pooled analysis* beberapa studi (sepanjang akurasi dan reliabilitasnya dapat dipertanggungjawabkan).

Informasi lain yang perlu ditampilkan antara lain terkait beberapa aspek, misalnya frekuensi ESO berdasarkan waktu (sebagai contoh efek mual muncul semakin sering pada siklus terapi yang ke empat), lamanya kejadian ESO, nilai abnormal pada hasil uji laboratorium yang tidak bias.

C. Studi Pascapemasaran

Studi pascapemasaran dilakukan setelah persetujuan izin edar obat untuk memperoleh informasi tambahan tentang efikasi, keamanan, dan penggunaan obat. Studi tersebut dilakukan untuk tujuan sebagai berikut :

- 1) Mengukur potensi risiko
- 2) Mengevaluasi risiko obat yang digunakan dalam populasi pasien tertentu, contohnya pada wanita hamil, kelompok umur tertentu, pasien dengan gangguan ginjal atau hati atau komorbiditas atau obat lain yang relevan;
- 3) Mengevaluasi risiko setelah penggunaan obat jangka panjang;
- 4) Membuktikan ketiadaan risiko;
- 5) Menilai pola pemanfaatan obat untuk menambah informasi terkait keamanan obat atau efektivitas manajemen risiko (misalnya pengumpulan informasi tentang indikasi, penggunaan *off label*, dosis, pengobatan bersama obat lain atau kesalahan pengobatan yang dapat mempengaruhi keamanan, serta studi yang menyediakan informasi terkait estimasi dampak terhadap kesehatan masyarakat);
- 6) Untuk mengukur efektivitas tindakan manajemen risiko.

Pelaksanaan studi pascapemasaran dapat mengacu pada pedoman internasional, seperti ICH E8.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

PENNY K. LUKITO