

Public Assessment Report
KOSELUGO

INFORMASI PRODUK

- Nama obat : KOSELUGO
- Bentuk sediaan : KAPSUL
- Zat aktif : Selumetinib sulfate ~ Selumetinib 10 mg dan 25 mg
- Kemasan : Dus, 1 botol @ 60 kapsul keras
- Pendaftar : PT. ASTRAZENECA INDONESIA
- Produsen : Diproduksi Oleh PATHEON PHARMACEUTICALS INC, CINCINNATI, United States of America
Dikemas dan Dirilis Oleh ASTRAZENECA UK LIMITED,
- Kategori Registrasi : Registrasi obat dengan zat aktif baru
- Indikasi yang diajukan: *Koselugo as monotherapy is indicated for the treatment of symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN) in paediatric patients with neurofibromatosis type 1 (NF1) aged 3 years and above.*
- Posologi yang diajukan : *Posology*

The recommended dose of Koselugo is 25 mg/m² of body surface area (BSA), taken orally twice daily (approximately every 12 hours).

Dosing is individualised based on BSA (mg/m²) and rounded to the nearest achievable 5 mg or 10 mg dose (up to a maximum single dose of 50 mg). Different strengths of Koselugo capsules can be combined to attain the desired dose (Table 1).

Table 1. Recommended dose based on body surface area

<i>Body surface area (BSA) m²</i>	<i>Recommended dose</i>
<i>0.55 – 0.69 m²</i>	<i>20 mg in the morning and 10 mg in the evening</i>
<i>0.70 – 0.89 m²</i>	<i>20 mg twice daily</i>
<i>0.90 – 1.09 m²</i>	<i>25 mg twice daily</i>
<i>1.10 – 1.29 m²</i>	<i>30 mg twice daily</i>
<i>1.30 – 1.49 m²</i>	<i>35 mg twice daily</i>
<i>1.50 – 1.69 m²</i>	<i>40 mg twice daily</i>
<i>1.70 – 1.89 m²</i>	<i>45 mg twice daily</i>
<i>≥ 1.90 m²</i>	<i>50 mg twice daily</i>

† The recommended dose for patients with a BSA less than 0.55 m² has not been established.

The recommended dose for patients with a BSA less than 0.55 m² has not been established.

Treatment with Koselugo should continue as long as clinical benefit is observed, or until PN progression or the development of unacceptable toxicity. There is limited data in patients older than 18, therefore continued treatment into adulthood should be based on benefits and risks to the individual patient as assessed by the physician. However, start of treatment with Koselugo in adults is not appropriate

PENGANTAR

Neurofibromatosis tipe 1 (NF1) adalah kondisi kelainan genetik neurokutaneus yang bersifat autosomal dominan secara klinis. Neurofibromatosis tipe 1 disebut juga penyakit Von Recklinghausen. Hal ini disebabkan oleh mutasi germline pada gen penekan tumor NF1 (17q11.2). Neurofibromin 1 adalah protein pengaktif guanosin 5' trifosfat (GTP)ase yang mendorong konversi RAS (Reticular Activating System) GTP aktif menjadi RAS guanosin 5'difosfat yang tidak aktif. Oleh karena itu, NF1 berfungsi sebagai pengatur negatif proto onkogen RAS, yang merupakan molekul pemberi sinyal kunci dalam pengendalian pertumbuhan sel. Mutasi NF1 yang menyebabkan hilangnya fungsi mengakibatkan kegagalan inaktivasi RAS, dan dapat mengakibatkan berbagai jenis tumor, seperti tumor ganas atau jinak. Sekitar setengah dari kasus NF1 bersifat familial, dengan penetrasi lengkap, dan sisanya merupakan hasil mutasi de novo. NF1 ditandai dengan manifestasi pada kulit, neurologis, tulang, dan neoplastik yang beragam dan progresif pada awal kehidupan dan morbiditasnya bisa menjadi parah. Neurofibroma adalah tumor selubung saraf yang secara histologis jinak, yang secara luas dapat dikelompokkan menjadi neurofibroma dermal atau

Dirilis oleh Badan POM tanggal

neurofibroma pleksiform (PN). Meskipun neurofibroma dermal berasal dari cabang saraf terminal di kulit dan jarang berkembang sebelum masa pubertas, PN biasanya tumbuh lebih dalam di tubuh sepanjang saraf dan pleksus besar dan muncul saat lahir. PN tumbuh paling cepat pada dekade pertama kehidupan, dan dapat menyebabkan nyeri, gangguan motorik, dan obstruksi. Manifestasi klinis mencakup juga makula café-au-lait, bintik-bintik di aksila dan/atau selangkangan, nodul Lisch, dan osseous dysplasias (lesi fibroosseous paling umum pada rahang).

Saat ini, satu-satunya pilihan yang tersedia untuk mengobati dan menangani NF1 adalah manajemen nyeri dan eksisi bedah untuk menghilangkan PN sebanyak mungkin. Namun, bagi banyak pasien, pembedahan bukanlah pilihan yang tepat karena sebagian besar PN tidak dapat menerima reseksi lengkap karena struktur vital terbungkus atau berdekatan (Korf. 1999; Needle et al 1997; Packer et al 2002). Selain itu, reseksi lengkap sulit dilakukan, dengan risiko tinggi cedera iatrogenik pada saraf terkait dan jaringan lunak di sekitarnya serta perdarahan akibat invasif atau vaskularisasi PN yang tinggi (Canavese dan Krajchich. 2011). Setelah reseksi PN subtotal atau parsial, 18% pasien mengalami komplikasi bedah permanen, termasuk kelainan bicara, kelumpuhan saraf, dan nyeri, dan 55% pasien mengalami pertumbuhan kembali PN (Prada et al 2012). Selain itu, PN yang tidak direseksi secara lengkap cenderung tumbuh kembali setelah operasi (Canavese dan Krajchich. 2011).

Koselugo merupakan obat dengan zat aktif Selumetinib sulfate (dalam bentuk garam) atau Selumetinib (dalam bentuk basa), yang merupakan kinase inhibitor yang menghambat secara selektif, enzim *mitogen-activated protein kinase kinase subtypes 1 and 2 (MEK 1/2)*. MEK1/2 adalah komponen penting dari jalur RAF-MEK-ERK yang diatur oleh RAS dan sering diaktifkan pada kanker manusia. Selumetinib menghambat kerja MEK dan jalur RAF-MEK-ERK. Penghambatan MEK dapat menghambat proliferasi dan kelangsungan hidup sel tumor yang mengaktifkan jalur RAF-MEK-ERK.

Mengingat registrasi obat Koselugo merupakan registrasi zat aktif baru, saat ini evaluasi difokuskan pada evaluasi data uji non klinik, klinik, dan mutu obat untuk pembuktian efikasi, keamanan, dan mutu obat lebih lanjut.

ASPEK MUTU

Koselugo mengandung zat aktif Selumetinib sulfate (dalam bentuk garam) 12,10 mg dan 30,25 mg setara dengan Selumetinib (dalam bentuk basa) 10 mg dan 25 mg. Obat mengandung eksipien Vitami E Polyethylene Glycol Succinate, Hypromellose, dan kapsul keras Hypromellose.

Zat Aktif

Zat aktif selumetinib sulfate merupakan serbuk kristal putih hingga kekuningan, selumetinib sulfate telah dilakukan karakterisasi sifat umumnya, diantaranya pemerian, kelarutan, pH, pKa, koefisien partisi, dan titik leleh. Selumetinib sulfate memiliki *high kinetic solubility*, memiliki nilai pKa1=2.8, pKa2=8.4, akiral, dan meleleh dengan dekomposisi pada suhu diatas 160°C

Selumetinib sulfate dibuat dengan menggunakan selumetinib AFBI ester, 4-bromo-2-chloro-1-iodobenzene, selumetinib side chain stage 1 sebagai bahan awal dan diproses melalui 4 tahap proses reaksi. Telah dilakukan kontrol terhadap tahapan kritis dan intermediate kritis selama proses sintesa.

Struktur kimia selumetinib sulfate telah ditunjukkan berdasarkan uji *mass spectrometry (MS)*, *proton (1H)*, *carbon (13C) and fluorine (19F) nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy*, *infrared spectroscopy (IR)* and *ion chromatography (IC)*.

Spesifikasi mengacu pada data pengujian 37 betas klinik yang dilakukan, termasuk data stabilitas. Untuk impurities juga dipertimbangkan berdasarkan hasil non klinik (LOAEL) obat, residual solvent dan elemental impurities berdasarkan PDE yang ditetapkan pada ICH Q3C dan Q3D. Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan terdiri dari pemerian (visual), identifikasi, kadar (HPLC), pengotor organik (HPLC), sisa pelarut (GC), kadar air, sisa pijar, dan ukuran partikel.

Uji stabilitas zat aktif telah dilakukan dan menunjukkan obat stabil ketika disimpan pada suhu di bawah 30°C. Studi fotostabilitas menunjukkan bahwa, untuk menjamin kualitas zat obat selama penyimpanan, selumetinib sulfate harus disimpan terlindung dari cahaya.

Obat jadi

Obat jadi diproduksi dalam bentuk kapsul keras yang disegel dengan *hypromellose band*. Kapsul selumetinib terdiri dari dua kekuatan, yaitu:

- Kekuatan 10 mg: kapsul berwarna putih hingga *off white* memiliki pita dan bertuliskan SEL 10 dengan tinta hitam

- Kekuatan 25 mg: kapsul dengan pita berwarna biru dan bertuliskan SEL 25 dengan tinta hitam

Proses pembuatannya obat dilakukan mulai dari *melting and mixing* hingga ekapsulasi dan *capsule banding*. Telah dilakukan identifikasi terhadap tahapan kritis, termasuk *in-process controls* yang dilakukan pada masing-masing tahapan tersebut. Validasi proses telah dilakukan terhadap 3 betas skala komersil untuk masing-masing kekuatan. Hasil validasi proses menunjukkan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan.

Spesifikasi obat telah ditetapkan yaitu pemerian (visual), identifikasi (LC-UV), kadar (HPLC), produk degradan (HPLC), disolusi, keseragaman kandungan, dan mikrobiologi. Parameter dalam spesifikasi dipilih berdasarkan karakteristik fisikokimia dan sifat kritis zat aktif dengan mempertimbangkan hasil betas pengembangan, data stabilitas jangka panjang. Metode analisa yang digunakan telah divalidasi. Hasil analisa betas memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi yang dipersyaratkan.

Data stabilitas dari 3 betas skala komersil telah dilakukan pada zona IVB, yaitu pada suhu 30°C/75% RH selama 36 bulan dan suhu 40°C/75% RH selama 6 bulan. In use stability pada kondisi penyimpanan 30°C/75% dan 25°C/75% selama 42 hari. Hasil uji stabilitas menunjukkan hasil yang memenuhi spesifikasi dan tidak ada perubahan signifikan. Penyimpanan produk yang dapat disetujui adalah *Store below 30 °C* selama 36 bulan dengan in use periode setelah kemasan terbuka 30 hari.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, Koselugo Kapsul dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

- Studi non-klinis yang diwajibkan dilakukan sesuai dengan pedoman peraturan yang relevan dengan cara yang sesuai dengan GLP jika berlaku.
- Selumetinib adalah penghambat MEK1 dan MEK2 yang selektif dan non-ATP kompetitif. selumetinib memiliki aktivitas yang serupa terhadap MEK1 dan MEK2 dalam menghambat fosforilasi ERK2 yang tidak aktif (IC₅₀= 200 – 400 nM).
- Selumetinib diabsorpsi cepat melalui pemberian oral (T_{max}= 1-2 jam pada mencit dan monyet, serta 2-4 jam pada tikus), terdistribusi luas dalam organ dan jaringan dengan ikatan protein yang tinggi. Selumetinib sebagian besar dimetabolisme melalui jalur CYP3A4 dan terkonjugasi dalam bentuk glukuronida dengan waktu paruh eliminasi adalah 3-7,6 jam pada mencit dan 2,95-11 jam pada monyet. Metabolit utama selumetinib adalah N-desmethyl dan amida selumetinib. Selumetinib sebagian besar diekskresikan melalui feses dan sebagian kecil melalui urin.
- Profil toksikologi selumetinib sebagian besar mencerminkan efek farmakologis senyawa tersebut dan konsisten dengan temuan yang dilaporkan untuk inhibitor MEK1/2 lainnya. Efek utama yang terlihat setelah paparan selumetinib terjadi pada kulit, saluran pencernaan, dan tulang. Temuan GI menunjukkan bukti reversibilitas setelah masa pemulihan. Efek terkait selumetinib pada mata (kornea) pada tikus diketahui *non-reversible*. Temuan penting toksisitas yang diasosiasikan dengan selumetinib yang berpotensi relevan dengan manusia disebutkan di bawah ini:
 - Efek selumetinib yang diasosiasikan dengan mata yang diamati pada manusia dikarenakan adanya kadar obat yang persisten di jaringan mata.
 - Selumetinib bersifat genotoksik, namun tidak bersifat karsinogenik pada tikus atau mencit transgenik.
 - Selumetinib bersifat teratogenik terhadap mencit dengan paparan yang relevan dengan manusia. Oleh karena itu, selumetinib tidak dianjurkan kepada wanita yang sedang hamil atau berencana untuk hamil.
 - Selumetinib dan metabolit aktifnya diekskresikan dalam susu mencit yang menyusui. Pada manusia, perpindahan selumetinib melalui menyusui tidak dapat dikesampingkan, oleh karena itu obat ini tidak dianjurkan untuk digunakan saat menyusui.
- Selumetinib diperkirakan tidak menimbulkan risiko terhadap lingkungan.

Studi Klinik

Studi Klinik yang diserahkan adalah:

- studi Fase I untuk menilai sifat farmakologi pada subjek sehat
- Studi khusus yang dilakukan untuk menilai efek gangguan ginjal (ESRD) pada farmakokinetik selumetinib adalah studi D1532C0081.

Dirilis oleh Badan POM tanggal

- Studi farmakologi untuk menilai efek selumetinib pada jantung adalah studi D1532C00071.
- Studi Selumetinib pada pasien pediatri Neurofibromatosis Type 1 (NF1) dengan inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Studi SPRINT fase I bertujuan untuk menilai Maximum Tolerated Dose (MTD) atau Recommended Phase 2 Dose (RP2D) dan profil farmakokinetik Selumetinib Hydrogen Sulfat pada pasien anak dengan NF1 dan PN. Studi ini merupakan studi Fase I dengan disain open label, single-arm, multiple-dose, dose escalation, multicenter. Sebanyak 24 subjek anak yang ikut dalam studi ini berusia 3 – 18 tahun dengan kemampuan menelan kapsul secara utuh.
- Studi SPRINT Phase II Stratum 1, studi ini bertujuan untuk menilai efikasi dan keamanan selumetinib pada pasien anak usia 2 – 18 tahun dengan NF1 dan PN yang tidak dapat dioperasi, yang menyebabkan morbiditas yang signifikan. Studi SPRINT Fase II Stratum 1 adalah studi selumetinib multi senter dengan disain open label, pada anak-anak dengan NF1 dan PN yang tidak dapat dioperasi, dengan morbiditas terkait PN pada saat enrollment, SPRINT Fase II stratum 2, pasien tidak memiliki morbiditas klinis PN yang signifikan pada saat enrollment namun berpotensi morbiditas klinis yang signifikan. Data SPRINT Fase II stratum 2 tidak dimasukkan dalam pendaftaran ini karena data belum tersedia

Hasil Studi:

1. Farmakokinetik

- Selumetinib diabsorpsi cepat melalui pemberian oral (T_{max} = 1 - 1,5 jam pada subjek manusia sehat dan 1,00 – 1,08 jam pada pasien anak), terdistribusi luas dalam organ dan jaringan dengan ikatan protein yang tinggi (98,4%). Selumetinib sebagian besar dimetabolisme melalui jalur CYP3A4 (85%) dan terkonjugasi dalam bentuk glukuronida dengan waktu paruh eliminasi adalah 4 – 21 jam pada subjek sehat dan 6,15 – 9,41 jam pada pasien anak. Metabolit utama selumetinib adalah N-desmethyl dan amida selumetinib. Selumetinib sebagian besar diekskresikan melalui feses dan sebagian kecil melalui urin.
- Studi farmakokinetik pada subjek dengan gangguan fungsi hati sedang dan berat menunjukkan peningkatan AUC selumetinib yang signifikan, sehingga penggunaan selumetinib tidak dianjurkan pada pasien dengan gangguan fungsi hati sedang hingga berat

2. Farmakologi

- Studi farmakologi pada subjek sehat menunjukkan potensi efek selumetinib pada jantung, dimana setelah pemberian dosis tunggal selumetinib 75 mg oral, batas atas tertinggi dari 2 sided 90% CI untuk $\Delta\Delta QTcF$ selama interval 24 jam setelah pengukuran dosis adalah 2,5 msec, dimana hal ini lebih rendah dari batas atas yang ditentukan dalam protokol (10 msec) untuk menyimpulkan tidak ada efek, sehingga efek terhadap jantung belum terlihat.

3. Efikasi

- Hasil studi SPRINT fase I pada pasien anak berusia 3-18 tahun dengan neurofibromatosis type 1 (NF1) dan inoperable plexiform neurofibromas (PN) (n=24) menunjukkan bahwa Maximum Tolerated Dose atau Recommended Phase 2 Dose selumetinib adalah 25 mg/m² BID.
- Hasil studi SPRINT Phase II Stratum 1 pada pasien anak berusia 3 – 18 tahun dengan NF1 dan PN yang tidak dapat dioperasi (n=50) menunjukkan bahwa:
 - Pemberian selumetinib 25 mg/m² 2 kali sehari memberikan kemanfaatan dalam pengobatan anak dengan neurofibromatosis type 1 (NF1) dan inoperable plexiform neurofibromas (PN) berdasarkan persentase jumlah subjek yang menunjukkan respons objektif (Objective Response Rate = 66.0%). Hasil efikasi komprehensif selumetinib menunjukkan perbaikan clinical outcome seperti penurunan nyeri, perbaikan motorik, perbaikan visual dan pernafasan.
 - Duration of Response dan PFS belum tercapai pada saat laporan studi klinik dibuat dengan pengamatan dilakukan hingga 36 siklus.

4. Keamanan

- Hasil studi SPRINT phase I dan SPRINT Phase II Stratum 1 pada pasien anak dengan NF1 dan inoperable PN, yang diberikan selumetinib dosis 25 mg/m² 2 kali sehari (n=74) menunjukkan bahwa 50% melaporkan kejadian AE grade $\geq$ 3 yang terkait dengan selumetinib terutama yaitu diare, peningkatan kreatin fosfokinase darah, paronikia, demam, dan muntah. Penghentian atau interupsi dosis karena AE terjadi pada 82.4% pasien anak. Insiden SAE pada kelompok anak adalah 27%.
- Jumlah subyek anak yang terlibat dalam studi dan durasi paparan selumetinib dalam studi SPRINT Fase I dan Fase II Stratum 1 dipertimbangkan masih terbatas

KEPUTUSAN

Berdasarkan hal tersebut di atas, registrasi zat aktif baru Koselugo kapsul diterima dengan indikasi sebagai berikut :

Koselugo as monotherapy is indicated for the treatment of symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN) in paediatric patients with neurofibromatosis type 1 (NF1) aged 3 years and above.

Dengan ketentuan:

- Menyerahkan data studi studi SPRINT Fase 1 dan SPRINT Fase 2 Jangka Panjang.
- Menyerahkan data studi Non-interventional post-authorisation safety study (PASS) pada pasien anak berusia 3-18 tahun dengan NF1 dan inoperable PN.
- Secara berkala menyerahkan data Keamanan Paska Pemasaran (Periodic Safety Update Report / PSUR) ke Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif (Kelompok Substansi Pengawasan Keamanan Obat, Narkotika, Psikotropika, dan Prekursor

Public Assessment Report
KOSELUGO

PRODUCT INFORMATION

Name of drug : **KOSELUGO DISTRICT**
Dosage Form : CAPSULE
Active substance : Selumetinib Sulfate ~ Selumetinib10 mg and 25 mg
Packaging : Box, 1 bottle @ 60 Hard-Capsules
Applicant : PT. ASTRAZENECA INDONESIA
Manufacturer : Manufactured by PATHEON PHARMACEUTICALS INC., CINCINNATI, United States of America
Packaged and released by AstraZeneca UK Limited,
Registration Category : Registration of new active substances
Proposed indication : *Koselugo as monotherapy is indicated for the treatment of symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN) in paediatric patients with neurofibromatosis type 1 (NF1) aged 3 years and above.*
Proposed posology : *Posology*
The recommended dose of Koselugo is 25 mg/m² of body surface area (BSA), taken orally twice daily (approximately every 12 hours).

Dosing is individualized based on BSA (mg/m²) and rounded to the nearest achievable 5 mg or 10 mg dose (up to a maximum single dose of 50 mg). Different strengths of Koselugo capsules can be combined to attain the desired dose (Table 1).

Table 1. Recommended dose based on body surface area

Body surface area (BSA) m ²	Recommended dose
0.55 – 0.69 m ²	20 mg in the morning and 10 mg in the evening
0.70 – 0.89 m ²	20 mg twice daily
0.90 – 1.09 m ²	25 mg twice daily
1.10 – 1.29 m ²	30 mg twice daily
1.30 – 1.49 m ²	35 mg twice daily
1.50 – 1.69 m ²	40 mg twice daily
1.70 – 1.89 m ²	45 mg twice daily
≥ 1.90 m ²	50 mg twice daily

[†] The recommended dose for patients with a BSA less than 0.55 m² has not been established.

The recommended dose for patients with a BSA less than 0.55 m² has not been established.

Treatment with Koselugo should continue as long as clinical benefit is observed, or until PN progression or the development of unacceptable toxicity. There is limited data in patients older than 18, therefore continued treatment into adulthood should be based on benefits and risks to the individual patient as assessed by the physician. However, start of treatment with Koselugo in adults is not appropriate

INTRODUCTION

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a neurocutaneous genetic disorder that is clinically autosomal dominant. Neurofibromatosis type 1 is also known as Von Recklinghausen's disease. This is due to germline mutations in the tumor-suppressor gene NF1 (17q11.2). Neurofibromin 1 is a guanosine 5' triphosphate (GTP)ase activating protein that drives active RAS (Reticular Activating System) conversion to inactive RAS guanosine 5'diphosphate. Therefore, NF1 functions as the negative regulator of RAS oncogene proto, which is the key signaling molecule in controlling cell growth. NF1 mutations that cause a loss of function cause a failure of RAS inactivation, and can result in various types of tumors, such as malignant or benign tumors. About half of NF1 cases are familial, with complete penetration, and the rest are the result of de novo mutations. NF1 is characterized by manifestations of diverse and progressive skin, neurological, bone, and neoplastic at the beginning of life and morbidity can be severe. A neurofibroma is a histologically benign neural sheath tumor that can be broadly classified into either a dermal neurofibroma or a plexiform neurofibroma (PN). Although dermal neurofibroma originates from a terminal branch of nerves in the skin and rarely develops before puberty, PN typically grows deeper in the body along nerves and large plexus and emerges at birth. PN grows fastest during the first decade of life, and can cause pain, motor disturbances, and

airway compromise. Clinical manifestations also include macules, café-au-lait macules, spots on the axilla and/or groin, nodules of Lisch, and osseous dysplasias (the most common fibrous lesions of the jaw).

Currently, the only options available to treat and manage NF1 are pain management and surgical excision to remove as much of the PN as possible. However, for many patients, surgery is not a viable option because most PNs are not amenable to complete resection due to encased or adjacent vital structures (Korf. 1999; Needle et al 1997; Packer et al 2002). In addition, complete resection is difficult, with high risk of iatrogenic injury to the associated nerves and surrounding soft tissues as well as bleeding due to invasiveness or high vascularization of the PN (Canavese and Krajchich. 2011). After resection of PN subtotals or partial, 18% of patients experience permanent surgical complications, including speech disorders, nerve paralysis, and pain, and 55% of patients develop PN (Prada et al 2012). In addition, the PN which was not fully resegmented tends to regrow after the operation (Canavese and Krajchich. 2011).

Koselugo is an active drug Selumetinib sulfate (in the form of salt) or Selumetinib (in the form of alkaline), which is a selectively inhibitory kinase kinase, an enzyme *mitogen-activated protein kinase subtypes 1 and 2 (MEK 1/2)*. MEK1/2 is an essential component of the RAF-MEK-ERK pathway regulated by RAS and often activated in human cancers. Selumetinib hindered the work of MEK and RAF-MEK-ERK lines. MEK inhibition can inhibit both proliferation and the survival of tumor cells that activate RAF-MEK-ERK pathways.

Evaluations are currently focused on evaluating non-clinical test data, clinical and medicinal quality for further proof of efficacy, safety and quality of medicine.

QUALITY ASPECT

Koselugo contains the active substances Selumetinib sulfate (in salt form) 12.10 mg and 30.25 mg is equivalent to Selumetinib (in basic form) 10 mg and 25 mg. It contains the excipients Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate, Hypromellose, and the hard Hypromellose capsule-shell.

Active Substance

The active substance of selumetinib sulfate is white to yellow crystalline powder, selumetinib sulfate has characterized the general properties, including description, solubility, pH, pKa, partition coefficient, and melting point. selumetinib sulfate, has high kinetic solubility, pKa1=2.8, pKa2=8.4, is achiral, and melts by decomposition at above 160°C

Selumetinib sulfate is prepared using selumetinib AFBI ester, 4-bromo-2-chloro-1-iodobenzene, selumetinib side chain stage 1 as starting material and is processed through four stages of reaction process. Control of critical and intermediate stages has been exercised during the synthesis process.

The chemical structure of selumetinib sulfate has been demonstrated based on tests of the *mass spectrometry (MS)*, *proton (1H)*, *carbon (13C)* and *fluorine (19F) nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy*, *infrared spectroscopy (IR)* and *ion chromatography (IC)*.

The specification refers to clinical 37 batches test data performed, including stability data. For impurities it is also considered based on non-clinical results (LOAEL) medications, solvent residuals and elemental impurities based on PDEs defined in ICH Q3C and Q3D. The specification of the active substance has been set to consist of descriptions (visual), identification, assay (HPLC), organic impurities (HPLC), residuals solvent (GC), water content, sulfated ash, and particle size.

Stability tests of active substances have been performed and show the drug is stable when stored at temperatures below 30°C. Photostability studies have shown that, in order to ensure the quality of medicines during storage, selumetinib sulfate molecule must be kept protected from light.

Drug Product

The drug was thus produced in the form of a hard capsule sealed with the *hypromellose band*. They are presented as two strengths, namely:

- 10 mg strength: white to off-white banded capsules have ribbons with 'SEL10' printed in black ink
- 25 mg strength: The blue-banded capsule with 'SEL 25' printed in black ink

The manufacturing process is carried out from melting and mixing to encapsulation and capsule banding. An identification of critical stages, including *in-process controls* carried out on each of these stages has been performed. Validation of the process has been performed on three commercial scale batches for each strength. The process validation shows the ability of the process to produce product that meets the accepted criteria.

The specification for medications has been established: description (visual), identification (LC-UV), assay

levels (HPLC), degradation (HPLC), dissolution, uniformity of dosage units, and microbiology. Parameters in the specification are chosen based on physical characteristics and critical properties of the active substance, taking into account the results of development batches, and long-term stability data. The analytical methods used are validated. The batch analysis results provide the required specifications.

Stability data from 3 batches of a commercial product has been performed in the IVB zone, which is at 30°C/75% RH for 36 months and temperatures of 40°C/75% RH for 6 months. In use stability at 30°C/75% and 25°C/75% storage for 42 days. The stability test results show results that meet the specification and no significant changes. The product store that can be approved is *Store below 30 °C* for 36 months with an in-use period after 30 days of open packaging.

Conclusion

From quality, the Capsule Koselugo can be considered acceptable.

EFFICACY AND SAFETY ASPECT

Non-Clinical Studies

- Required non-clinical studies were carried out according to the relevant regulatory guidances in GLP compliant way where applicable.
- Selumetinib is a selective and non-ATP competitive MEK1 and MEK2 inhibitor. Selumetinib has similar activity to MEK1 and MEK2 in inhibiting inactive ERK2 phosphorylation (IC₅₀= 200 - 400 nM).
- Selumetinib is quickly absorbed through oral administration (T_{max}= 1-2 hours in mice and monkeys, and 2-4 hours in rats), widely distributed in organs and tissues with high protein binding. Selumetinib are mostly metabolized via the CYP3A4 pathway and conjugated in the form of glucuronide with elimination half-lives of 3-7.6 hours in mice and 2.95-11 hours in monkeys. Selumetinib's major metabolites are N-desmethyl and selumetinib amides. Selumetinib are mostly excreted by feces and a small part by urine.
- Selumetinib toxicology profiles largely reflect the pharmacological effect of the compound and are consistent with reported findings for other MEK1/2 inhibitors. The main effects seen after selumetinib exposure were in the skin, GI tract and bones. GI findings showed evidence of reversibility following a recovery period. Selumetinib associated effects in eye (cornea) in mice were considered non reversible. Important findings of selumetinib associated toxicity of potential human relevance are mentioned below:
 - Selumetinib associated eye- effects may be observed in humans due to persistent drug levels in eye tissue.
 - Selumetinib was genotoxic, however it was not carcinogenic in rats or transgenic mice.
 - Selumetinib was teratogenic to mice with exposure that is relevant to humans. Therefore, selumetinib is not recommended to a woman who is pregnant or planning to become pregnant.
 - Selumetinib and its active metabolite were excreted in the milk of lactating mice. In humans, transfer of selumetinib via breastfeeding cannot be ruled out, therefore, drug is not recommended to be used while breastfeeding.
- Selumetinib is not expected to pose risk to the environment.

Clinical Studies

The Clinical Studies I submitted were:

- phase I study to assess pharmacology in healthy subjects
- A specialized study done to assess the effect of kidney disorders (ESRD) on Selumetinib pharmacokinetics is the D1532C0081 study.
- A pharmacology study for assessing the effects of Selumetinib on the heart is the study of D1532C00071.
- Selumetinib studies in pediatric patients of Neurofibromatosis Type 1 (NF1) with inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). The SPRINT Phase I study aims to assess Maximum Tolerated Dose (MTD) or Recommended Phase 2 Dose (RP2D) and Selumetinib Hydrogen Sulfate pharmacokinetic profiles in pediatric patients with NF1 and PN. The study was a Phase 1 study with open label, single-arm, multiple-dose, dose escalation, multicenter design. 24 child subjects participated in the study, aged 3-18 years, with the ability to swallow the capsule intact.
- The Phase II Stratum 1 SPRINT study aims to assess the overall efficacy and safety of patients aged 2-18 with NF1 and inoperable PNs that cause significant morbidity. The Phase II Stratum 1 SPRINT study is a multi-center selumetinib study with an open label design, in children with NF1 and PN that cannot be operated, with PN-related morbidity at the time of enrollment, Phase II stratum 2 SPRINT, patients

do not have significant clinical morbidity at the time of enrollment but potentially significant clinical morbidity. Stratum 2 Phase II SPRINT data was not included in this application because the data is not yet available.

Results of the Study:

1. Pharmacokinetics

- Selumetinib is quickly absorbed through oral administration (Tmax= 1 - 1.5 hours in healthy human subjects and 1.00 - 1.08 hours in pediatric patients), widely distributed in organs and tissues with high protein binding (98.64%). Selumetinib is mostly metabolized via the CYP3A4 pathway (85%) and conjugated in the form of glucuronide with a half-life of elimination being 4 to 21 hours in healthy subjects and 6.15 to 9.41 hours in pediatric patients. Selumetinib's major metabolites are N-desmethyl and selumetinib amides. Selumetinib are mostly excreted by feces and a small part by urine.
- Pharmacokinetic studies in subjects with moderate and severe liver function impairments have shown a significant increase in selumetinib AUC, so selumetinib use is not recommended in those with moderate to severe liver function disorders

2. Pharmacology

- Pharmacological studies on healthy subjects show the potential for Selumetinib effect on the heart, where after administering a single oral dose of 75 mg, the highest upper bound of the 2-sided 90% CIs for $\Delta\Delta\text{QTcF}$ over a 24-hour post dose measurement interval was 2.5 msec, which was lower than the upper bound specified in protocol 10 msec concluding no effect, so that the effect on the heart is not yet apparent.

3. Efficacy

- A Phase I SPRINT study in patients aged 3-18 with neurofibromatosis type 1 (NF1) and inoperable plexiform neurofibromas (n=24) showed that the Maximum Tolerated Dose or Recommended Phase 2 Dose selumetinib was 25 mg/m² BID.
- The results of a Phase II Stratum 1 SPRINT study on patients aged 3-18 with inoperable NF1 and PN (n=50) show that:
 - Administration of 25 mg/m² twice a day provides effectiveness in the treatment of children with neurofibromatosis type 1 (NF1) and inoperable plexiform neurofibromas (PN) based on the percentage of the number of subjects that exhibit objective response rate = 66.0%). Comprehensive efficacy indicates clinical outcome improvement such as declining pain, motor repair, visual repair and respiration.
 - The Duration of Response and PFS cannot be reached until after the clinical study report is made with observations made on up to 36 cycles.

4. Safety

- The results of the SPRINT phase I and SPRINT Phase II Stratum 1 studies on pediatric patients with NF1 and inoperable PN, which were given selumetinib doses of 25 mg/m² twice a day (n=74) showed that 50% reported the AE grade ≥ 3 events associated with selumetinib mainly diarrhoea, increased creatine blood phosphokinase, paronychia, fever, and vomiting. Dose interruptions due to AEs occurred in 82.4% of pediatric patients. The SAE incident in the children's group was 27%.
- The number of child subjects involved in the study and the duration of selumetinib exposure in the study of SPRINT Phase I and Phase II of Stratum 1 is considered to be limited

DECISION

Based on the above, the new active substance registration Capsule Koselugo is accepted with the following indication:

Koselugo as monotherapy is indicated for the treatment of symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN) in paediatric patients with neurofibromatosis type 1 (NF1) aged 3 years and above.

By condition:

- Submit long-term SPRINT Phase 1 and SPRINT Phase 2 study data.
- Submit non-interventional post-authorization safety study (PASS) data on pediatric patients aged 3-18 years with NF1 and inoperable PN.
- Periodically submit Post-Marketing Safety data (Periodic Safety Update Report / PSUR) to the Directorate of Import Safety, Quality and Export Supervision of Drugs, Narcotics, Psychotropics, Precursors and Addictive Substances (Drugs, Narcotics, Psychotropics and Precursors Safety Control Substances Group

