

Public Assessment Report
TEZSPIRE

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: Tezspire
Bentuk sediaan	: Larutan Injeksi
Zat aktif	: Tiap 1,91 mL mengandung: - Tezepelumab 210 mg
Kemasan	: Dus, 1 <i>pre-filled syringe</i> @ 1,91 mL Dus, 1 <i>pre-filled pen</i> @ 1,91 mL
Pendaftar	: PT. AstraZeneca Indonesia, Bekasi
Produsen	: Diproduksi oleh Amgen Manufacturing Limited, Juncos, USA Dirilis oleh AstraZeneca AB, Sodertalje, Sweden
Kategori Registrasi	: Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan:	: <i>Tezspire is indicated as an add-on maintenance treatment in adults and adolescents 12 years and older with severe asthma who are inadequately controlled despite high dose inhaled corticosteroids plus another medicinal product for maintenance treatment.</i>
Posologi yang diajukan	: Adults and adolescents (aged 12 years and older) <i>The recommended dose is 210 mg of tezepelumab by subcutaneous injection every 4 weeks.</i> <i>Tezspire is intended for long-term treatment. A decision to continue the therapy should be made at least annually based on the patient's level of asthma control.</i>

Missed dose
If a dose is missed, the dose should be administered as soon as possible. Thereafter, the patient can resume dosing on the scheduled day of administration. If the next dose is already due, then administer as planned. A double dose must not be administered.

Special populations
Elderly (≥65 years of age)
No dose adjustment is required for elderly patients (see section 5.2).

Renal and hepatic impairment
No dose adjustment is required for patients with renal or hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of Tezspire in children under 12 years of age have not been established. No data are available.

PENGANTAR

Tezspire adalah obat yang mengandung zat aktif Tezepelumab, yang merupakan *human monoclonal antibody* (mAb) yang bekerja dengan menghambat sitokin *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP). TSLP merupakan sitokin yang diproduksi sel-sel epitel ketika merespons stimulasi proinflamatori (alergen, virus, patogen, partikel udara, dan trauma), yang menjadi salah satu faktor pendorong patofisiologi asma, melalui mekanisme yang terkait sel-sel dendritic, *innate lymphoid cells* (ILC2), dan sel-sel mast. Tezspire dievaluasi dengan mekanisme *reliance* terhadap EMA. Mengingat tezspire merupakan produk biologi baru, maka evaluasi dilakukan secara menyeluruh terhadap data mutu, studi non klinik dan klinik sesuai dengan indikasi dan posologi yang diajukan, serta kesesuaian dokumen dengan EMA.

ASPEK MUTU

Zat Aktif

Tezepelumab merupakan *recombinant human immunoglobulin G2λ monoclonal antibody* yang diproduksi di *Chinese hamster ovary cells* menggunakan teknologi DNA rekombinan. Tezepelumab memiliki berat molekul sekitar 147 kDa. Tezepelumab berikatan terhadap *human Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP)* dengan afinitas tinggi dan dapat mencegah interaksi dengan heterodimeric TSLP receptor.

Shelf-life yang diajukan untuk zat aktif yaitu 48 bulan pada suhu $-30^{\circ}\text{C}\pm 10^{\circ}\text{C}$.

Obat Jadi

Obat jadi tezepelumab dikemas dalam *prefilled syringe* dan *prefilled pen* sebagai sediaan steril, single-use, dan larutan bebas pengawet yang digunakan untuk *subcutaneous injection*. Larutan injeksi jernih dan hampir tidak berwarna sampai sedikit kekuningan. Larutan mengandung 210 mg zat aktif per dosis atau 110 mg/mL.

Proses produksi telah divalidasi dan memenuhi kriteria keberterimaan yang ditetapkan. Hal ini menunjukkan bahwa proses produksi dapat menghasilkan mutu obat jadi yang konsisten.

Data stabilitas obat jadi pada kondisi *long-term* menunjukkan bahwa obat jadi stabil disimpan hingga 36 bulan (sesuai *shelf-life*) pada kondisi penyimpanan 5°C .

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Studi non-klinik yang diserahkan terdiri dari 10 studi farmakologi, 7 studi farmakokinetik dan toksikokinetik, serta 11 studi toksikologi dengan hasil evaluasi sebagai berikut.

1. Studi-studi *in vitro* menunjukkan bahwa tezepelumab menghambat aktivitas biologis TSLP manusia dan monyet cynomolgus, baik dalam bentuk rekombinan dan alami, pada sel-sel primer dan *cell line* tertransfeksi yang secara stabil mengekspresikan TSLPR heterodimerik fungsional.
2. Dalam studi tantangan OVA, data menunjukkan bahwa penghambatan TSLP menggunakan M702 (antibodi pengganti TSLP, anti-tikus M702) memperbaiki tanda-tanda inflamasi alergi pada asma model OVA.
3. Penelitian *in vivo* menunjukkan bahwa pemblokiran TSLP menghambat beberapa jalur yang terkait dengan inflamasi, terutama jalur yang terkait dengan inflamasi tipe 2.
4. Tidak ada efek terkait pengobatan terhadap fungsi kardiovaskular, laju pernapasan, perilaku neurologis dan suhu tubuh setelah pemberian tezepelumab sebagai dosis tunggal IV 300 mg/kg pada monyet cynomolgus.
5. Data keamanan non-klinis memberikan margin paparan (*margin of exposure*) yang memadai antara NOAEL studi dosis berulang 6 bulan yang diberikan secara subkutan 300 mg/kg dan dosis manusia maksimum yang direkomendasikan (MRHD) sebesar 210 mg secara subkutan setiap 4 minggu, yaitu sekitar 134 kali MRHD berdasarkan AUC pada kondisi kesetimbangan dan 128 kali MRHD berdasarkan Cmax pada kondisi kesetimbangan.
6. NOAEL pada studi toksisitas maternal, embrio-janin, dan neonatal adalah 300 mg/kg Q7D. Tidak ada efek yang terkait dengan tezepelumab (terhadap ibu, janin, atau bayi).
7. Dalam studi imunotoksitas, penilaian sistem imun hewan yang diberi tezepelumab dengan durasi pemberian hingga 6 bulan tidak menunjukkan efek merugikan yang terkait dengan obat terhadap sistem imun.

Studi Klinik

Diserahkan 6 laporan studi klinik fase I, yaitu:

Study number	Study name/ abbreviation	Study title
20070620	Study 0620 (Phase 1 SAD study)	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 157 in Healthy Subjects and Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis ^a
20080390	Study 0390 (Phase 1 MAD study)	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AMG 157 in Healthy Subjects
20101183	Study 1183 (Phase 1 allergen challenge study)	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Design, Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AMG 157 in Subjects With Mild Atopic Asthma
D5180C00002	Study 0002 (Phase 1 single dose study in adolescents)	A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of MEDI9929 in Adolescents with Mild to Moderate Asthma
D5180C00003	Japan Study 0003 (Phase 1 SAD study in Japan)	A Phase 1, Single Centre, Single-blind, Randomized, Placebo-controlled Parallel-group Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of MEDI9929 after Administration of Single Ascending Doses in Healthy Male Japanese Subjects
D5180C00012	PATH-BRIDGE (Phase 1 comparative bioavailability study)	An Open-label, Randomized, Parallel-group Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tezepelumab Administered Subcutaneously via an Accessorized Pre-filled Syringe (APFS) or Autoinjector (AI) Compared with Vial-and-Syringe in Healthy Adult Subjects

Diserahkan juga 6 studi klinik fase II dan fase III, yaitu:

Study	Design Control type Duration	Treatment	Subject population	Study objectives and primary endpoint	Number of subjects total and per group randomised (treated)/completed study
Phase 2					
CASCADE (D5180C00013)	RD/DB/PC 28-week treatment period ^a with a 12-week follow-up	Tezepelumab 210 mg Q4W SC or placebo	Adults aged 18-75 yrs with moderate to severe asthma	Efficacy/Safety/PK/Immunogenicity/PD Primary endpoint: Change (expressed as a ratio) in number of airway submucosal inflammatory cells/mm ² of bronchoscopic biopsies from baseline up to Week 28.	116 randomised and treated 210 mg SC Q4W: 59/58 Placebo SC Q4W: 57/56
Phase 2b					
PATHWAY (CD-RJ-MEDI9929; D5180C00001)	RD/DB/PC 52-week treatment period with 12-week safety follow-up	Dose-ranging: tezepelumab SC 70 mg Q4W, 210 mg Q4W, 280 mg Q2W SC or placebo	Adults aged 18-75 yrs with severe, uncontrolled asthma	Efficacy/Safety/PK/Immunogenicity/PD Primary endpoint: Annualised AER vs placebo at Week 52	550 randomised and treated 280 mg SC Q2W: 137 (137)/115 210 mg SC Q4W: 137 (137)/122 70 mg SC Q4W: 138 (138)/127 Placebo Q2W: 138 (138)/130
Phase 3					
NAVIGATOR (D5180C00007)	RD/DB/PC 52-week treatment period with 12-week safety follow-up for subjects not rolling over to long-term extension	Tezepelumab 210 mg Q4W SC or placebo	Adult and adolescent subjects aged 12-80 yrs with severe uncontrolled asthma	Efficacy/Safety/PK/Immunogenicity/PD Primary endpoint: Annualised AER vs placebo at Week 52	1061 randomised/1059 treated 210 mg SC Q4W: 529 (528)/509 Placebo SC Q4W: 532 (531)/505
SOURCE (D5180C00009)	RD/DB/PC 48-week treatment period with 12-week safety follow-up for subjects not rolling over to long-term extension	Tezepelumab 210 mg Q4W SC or placebo	Adult subjects aged 18-80 yrs with severe OCS-dependent asthma	Efficacy/Safety/PK/Immunogenicity/PD Primary endpoint: Cumulative odds ratio tezepelumab vs placebo for categorised percent reduction from baseline in daily OCS dose at Week 48 whilst not losing asthma control.	150 randomised and treated 210 mg SC Q4W: 74 (74)/68 Placebo SC Q4W: 76 (76)/73
PATH-HOME (D5180C00011)	RD/OL 24-week treatment period	Tezepelumab 210 mg Q4W SC administered by either APFS or AI by HCP (clinic) and by subjects/caregivers (clinic and home)	Adults and adolescents aged 12-80 yrs with severe asthma	Successful administration of tezepelumab 210 mg SC by injection with an APFS or AI device in clinic and at home. Primary endpoint: Proportion of health care professionals and subjects/caregivers who successfully administer tezepelumab in clinic and at home with: - APFS - AI	216 randomised and treated 210 mg Q4W: 216 (216)/215 APFS: 111 (111)/110 AI: 105 (105)/105

^a Due to COVID-19 pandemic, subjects had the option to have an extra dose Q4W up to 6 additional doses. EOT assessments (which included bronchoscopy) were conducted 4 weeks after last dose of IP at either Week 28, 32, 36, 40, 44 or 48 (as needed) until the sites were able to resume the EOT assessments.

AER, Asthma exacerbation rate; AI, Autoinjector; APFS, Accessorised prefilled syringe; DB, Double-blind; EOT, End of treatment; IP, Investigational product; COVID-19, Coronavirus disease 2019; OCS, Oral corticosteroid; OL, Open-label; PC, Placebo-controlled; PD, Pharmacodynamics; PK, Pharmacokinetics; Q2W, Every 2 weeks; Q4W, Every 4 weeks; RD, Randomised; SC, Subcutaneous; yrs, Years.

Study	Design Control type Duration	Treatment	Subject population	Study objectives and primary endpoint	Number of subjects total and per arm/group randomised (treated)/ completed the study
Phase 3 LTE Study					
DESTINATION (D5180C00018)	Randomised, double-blind, placebo-controlled 104-week treatment period (including predecessor study) with 12-week safety follow-up ^a	Tezepelumab 210 mg Q4W SC or placebo (randomised approximately 3:1 into LTE period)	Adults and adolescents (12 years of age and older) with a history of asthma exacerbations and inadequately controlled severe asthma receiving medium or high dose inhaled corticosteroid plus at least one additional asthma controller medication with or without oral corticosteroids. Subjects were eligible if they had not met IP discontinuation criteria and had completed the EOT visit in either of the predecessor studies NAVIGATOR (D5180C00007) or SOURCE (D5180C00009).	Safety, efficacy, immunogenicity, PD, PK Primary endpoint: Exposure adjusted incidence rates of AEs/SAEs over 104 weeks	Total (FAS) ^b : 1209 randomised and received treatment in predecessor studies: NAVIGATOR as predecessor (N = 1059): Rand Teze: 528, Rand Pbo: 531 SOURCE as predecessor (N = 150): Rand Teze: 74, Rand Pbo: 76 Total (FAS-LTE) ^b : 951 randomised / 950 treated NAVIGATOR as predecessor: Teze + Teze: 415 (415)/390, Pbo + Pbo: 206 (206)/192; Pbo + Teze: 206 (205)/193 SOURCE as predecessor: Teze + Teze: 60 (60)/58; Pbo + Pbo: 32 (32)/27; Pbo + Teze: 32 (32)/32

^a An extended follow-up period (up to Week 140) is also available for subjects who had originally rolled over from NAVIGATOR and completed IP dosing without meeting IP discontinuation criteria during the treatment period in DESTINATION.

^b The FAS and FAS-LTE analysis sets for DESTINATION are described in Section 3.1.2.

AE, adverse event; AAER, annualised asthma exacerbation rate; EOT, end of treatment; IP, investigational product; LTE, long-term extension; OCS, oral corticosteroid; PD, pharmacodynamics; PK, pharmacokinetics; Q4W, every 4 weeks; SAE, serious adverse event; SC, subcutaneous; yrs, years.

Hasil evaluasi terhadap studi Pathway phase 2b dan studi fase 3 NAVIGATOR adalah sebagai berikut:

- Efikasi dan keamanan Tezspire (tezepelumab) untuk pengobatan *add-on maintenance* pada pasien dewasa dan remaja usia 12 tahun atau lebih, dengan asma berat yang tidak terkontrol dengan kortikosteroid dosis tinggi dan obat lainnya, didukung oleh 1 studi klinik fase 2b (Pathway) dan 1 studi klinik fase 3 (Navigator).
- Studi Pathway phase 2b (n = 550 subyek), yang merupakan studi *dose-ranging* pada pasien dewasa dengan asma berat yang tidak terkontrol, menunjukkan bahwa tezepelumab 210 mg Q4W adalah dosis yang optimal berdasarkan hasil efikasi dan keamanan:
 - Annualized Asthma Exacerbation Rate Reduction* (AERR) dibandingkan plasebo pada minggu ke-52 lebih besar pada kelompok tezepelumab 210 mg Q4W (71%) daripada kelompok tezepelumab 70 mg Q4W (62%) dan 280 mg Q2W (66%) serta bermakna secara statistik dibandingkan plasebo Q2W (p < 0,001).
 - Tezepelumab memperpanjang *time to first asthma exacerbation* dan menurunkan risiko eksaserbasi, yang lebih besar pada kelompok tezepelumab 210 mg Q4W (55%) dibandingkan kelompok Tezepelumab 70 mg Q4W (38%) dan 280 mg Q2W (46%).
 - Proporsi subyek dengan minimal satu eksaserbasi asma hingga minggu ke-52 berkurang menjadi 21,7%, 15,3%, dan 18,2% secara berurutan pada kelompok Tezepelumab 70 mg Q4W, 210 mg Q4W, dan 280 mg Q2W dibandingkan dengan plasebo (31,2%).
 - Profil keamanan menunjukkan kejadian *Treatment-Emergent Adverse Event* (TEAE) yang berhubungan dengan obat uji umumnya rendah dan sebanding antar kelompok. Yang paling banyak dilaporkan pada tezepelumab kelompok 70 mg Q4W adalah *erythema* (2 subjek [1,4%]) dan *asthma* (2 subjek [1,4%]); pada kelompok 210 mg Q4W adalah *parosmia* (2 subjek [1,5%]); dan pada kelompok 280 mg Q2W adalah *respiratory tract infection viral* (2 subjek [1,5%]).
- Studi fase 3 Navigator (n = 1061, dengan 82 subyek berusia 12-17 tahun) menunjukkan profil efikasi dan keamanan tezepelumab 210 mg Q4W untuk pengobatan asma berat yang tidak terkontrol yang sebelumnya telah menerima *inhaled corticosteroid* dosis sedang hingga tinggi plus satu pengobatan tambahan dengan atau tanpa OCS:
 - Pengobatan tezepelumab menghasilkan pengurangan *Annual Asthma Exacerbation Rate Ratio* yang signifikan secara statistik dan bermakna secara klinis sebesar 56% (rasio rasio 0,44 [95%CI 0,37, 0,53]; p < 0,001) dibandingkan dengan plasebo.
 - Time to first asthma exacerbation* lebih panjang pada kelompok tezepelumab dibandingkan kelompok plasebo (hazard ratio 0,59 [95% CI: 0,50, 0,70]).
 - Peningkatan nilai pre-BD FEV1 dari *baseline* yang diukur pada minggu ke-52, lebih tinggi pada kelompok Tezepelumab dibandingkan plasebo (0,23 L vs 0,10 L, *difference* = 0,13 L

- [95% CI: 0,08, 0,18]; $p < 0,001$).
- d. Perbaikan nilai AQLQ(S)+12 dari *baseline* yang diukur pada minggu ke-52, lebih tinggi pada kelompok tezepelumab dibandingkan plasebo (1,48 vs 1,14, *LSMean difference* = 0,33 [95% CI: 0,20, 0,47]; $p < 0,001$).
 - e. Perbaikan nilai ACQ-6 dari *baseline* yang diukur pada minggu ke-52, lebih tinggi pada kelompok tezepelumab dibandingkan plasebo (-1,53 vs -1,20, *difference* = -0,33; 95% CI: -0,46, -0,20; $p < 0,001$).
 - f. Pada subyek 12 – 17 tahun, terdapat penurunan *asthma exacerbation* dan perbaikan FEV-1, dengan AAER *ratio* = 0,70 [95% CI: 0,34, 1,46]) dan *LSMean change* = 0,17 L [95% CI: -0,01, 0,35]). Tidak ada perbedaan dalam hal perbaikan AQLQ(S)+12, ACQ-6 dan ASD antara kelompok tezepelumab dan plasebo.
 - g. Profil keamanan menunjukkan:
 - i. Kejadian *Adverse Effects* sebanding antara kelompok tezepelumab (77.1%) dan plasebo (79.5%), yang sebagian besar derajat ringan hingga sedang. AE parah terbanyak yang paling sering dilaporkan pada kelompok tezepelumab dan plasebo berupa *asthma* (1,1% dan 5,8%) dan *pneumonia bacterial* (0.6% dan 0.9%).
 - ii. Kejadian AE pada subjek yang mendapat tezepelumab dibandingkan dengan plasebo adalah *headache* (1,4% vs 0,7%), *injection site erythema* (1,2% vs 1,8%), *fatigue* (0,8% vs 0,6%), *arthralgia* (0,6% vs 0,1%), *migraine* (0,5% vs 0,1%), *upper respiratory tract infection* (0,5% vs 0,0%).
 - iii. Kejadian *Adverse Events of Special Interest* pada kelompok tezepelumab vs plasebo antara lain meliputi *severe infection* (8,7% vs 8,3%), *malignancy* (0,8% vs 0,8%), dan *injection site reactions* (3,6% vs 2,6%).
4. Hasil analisis farmakokinetik yang membandingkan nilai *mean simulated exposures* (AUC_{ss} , $C_{avg,ss}$, $C_{max,ss}$, dan $C_{min,ss}$) antara usia remaja (> 12 tahun hingga < 18 tahun) vs dewasa menunjukkan bahwa usia saja (tidak bergantung pada berat badan dan kovariat lainnya) hanya berpengaruh kecil terhadap paparan tezepelumab dibandingkan dengan variabilitas keseluruhan dalam paparan, dan tidak dianggap bermakna secara klinis.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data mutu, khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi baru Tezspire injeksi diterima dengan perbaikan indikasi dan posologi sebagai berikut:

Indikasi

Tezspire is indicated as an add-on maintenance treatment in adults and adolescents 12 years and older with severe asthma who are inadequately controlled despite high dose inhaled corticosteroids plus another medicinal product for maintenance treatment.

Posologi

Adults and adolescents (aged 12 years and older)

The recommended dose is 210 mg of tezepelumab by subcutaneous injection every 4 weeks.

Tezspire is intended for long-term treatment. A decision to continue the therapy should be made at least annually based on the patient's level of asthma control.

Missed dose

If a dose is missed, the dose should be administered as soon as possible. Thereafter, the patient can resume dosing on the scheduled day of administration. If the next dose is already due, then administer as planned. A double dose must not be administered.

Special populations

Elderly (≥ 65 years of age)

No dose adjustment is required for elderly patients (see section 5.2).

Renal and hepatic impairment

No dose adjustment is required for patients with renal or hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Tezspire in children under 12 years of age have not been established. No data are available.