

Public Assessment Report

EZ RAPID

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: EZ Rapid
Bentuk sediaan	: Larutan Injeksi
Zat aktif	: Tiap ml mengandung: - Insulin aspart 100 U ~ Insulin aspart 3.5 mg
Kemasan	: Dus, 5 prefilled-pen @ 3 mL
Pemilik Ijin Edar	: PT. Kalbio Global Medika, Bekasi
Produsen	: Tonghua Dongbao Pharmaceutical Co., Ltd., Tonghua, China
Kategori Registrasi	: Registrasi obat dengan produk biosimilar
Indikasi yang diajukan	: Pengobatan pada diabetes melitus
Posologi yang diajukan	: EZ Rapid adalah insulin analog kerja cepat. Dosis EZ Rapid bersifat individual dan ditentukan berdasarkan saran dokter sesuai dengan kebutuhan pasien. Biasanya harus digunakan dalam kombinasi dengan insulin kerja menengah atau kerja panjang yang diberikan setidaknya sekali sehari. Pemantauan glukosa darah dan penyesuaian dosis insulin dianjurkan untuk mencapai kontrol glikemik yang optimal. Kebutuhan insulin individu pada orang dewasa dan anak-anak biasanya antara 0,5 dan 1,0 U/kg/hari. Dalam rejimen pengobatan basal-bolus, 50 – 70% dari kebutuhan ini dapat disediakan oleh EZ Rapid dan sisanya oleh insulin kerja menengah atau kerja panjang. Penyesuaian dosis mungkin diperlukan jika pasien melakukan peningkatan aktivitas fisik, mengubah pola makan, atau selama memiliki penyakit penyerta. EZ Rapid memiliki onset yang lebih cepat dan durasi aksi yang lebih pendek daripada insulin manusia yang larut. Karena onset aksi yang lebih cepat, EZ Rapid umumnya harus diberikan segera sebelum makan. Bila perlu, EZ Rapid dapat diberikan segera setelah makan. Karena durasinya yang lebih pendek, EZ Rapid memiliki risiko yang lebih rendah menyebabkan episode hipoglikemik nokturnal. Tidak ada penelitian yang dilakukan pada anak-anak.

PENGANTAR

EZ Rapid merupakan obat dengan zat aktif insulin aspart, yaitu analog insulin kerja cepat (*rapid-acting insulin analog*) yang disintesis menggunakan teknologi DNA rekombinan pada *Eschericia coli*. Insulin aspart tersusun atas 2 rantai polipeptida yang terdiri dari 51 asam amino, yaitu rantai A dengan 21 asam amino dan rantai B dengan 30 asam amino, yang dihubungkan oleh 2 ikatan disulfida antar-rantai dan 1 ikatan disulfida intra-rantai. Insulin aspart bekerja dengan berikatan pada reseptor insulin di sel otot dan jaringan lemak untuk meningkatkan penyerapan glukosa serta menghambat pelepasan glukosa dari hati, sehingga menurunkan kadar glukosa darah. PT Kalbio mengajukan registrasi EZ Rapid sebagai produk biosimilar dengan obat inovator NovoRapid. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2023, prevalensi diabetes di Indonesia mencapai 11,7%, meningkat dibandingkan tahun 2018 sebesar 8,5%.

ASPEK MUTU

Zat Aktif

EZ Rapid mengandung insulin aspart yang diproduksi oleh Tonghua Dongbao Pharmaceutical Co., Ltd, China. Proses produksi secara garis besar meliputi tahapan proses yaitu: ekspansi sel, fermentasi, lisis, presipitasi, dan ultrafiltrasi hingga didapatkan zat aktif. Kontrol selama proses produksi zat aktif telah dilakukan dengan baik dan memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan. Karakterisasi zat aktif telah dilakukan secara memadai dan didukung oleh spesifikasi yang sesuai. Spesifikasi zat aktif meliputi aspek *appearance, retention time, v8 peptide mapping, isoelectric points, ultraviolet spectra, zinc content, loss on drying, residue on ignition, polymeric protein, B28isoAsp insulin aspart, desamido insulin aspart, total amount of other impurities, microbial limit, bacterial endotoxin, residual antibiotic, residual HCP, residual HCDNA, residual single chain precursor, residual acetonitrile, residual acetic acid, dan assay*. Data stabilitas jangka panjang yang diserahkan mendukung penyimpanan zat aktif pada kondisi penyimpanan -20°C±5°C selama 24 bulan.

Obat jadi

EZ Rapid mengandung Insulin Aspart sebagai zat aktif, dan excipien meliputi *Glycerol, m-Cresol, Phenol, Zinc chloride, Sodium chloride, Anhydrous disodium hydrogen phosphate, Hydrochloric acid* atau *sodium hydroxide*, dan *Water for injection*. Pengembangan proses pembuatan obat telah dilakukan mulai dari beta uji klinik hingga beta komersial. EZ Rapid merupakan produk biosimilar, sehingga dilakukan studi komparabilitas dengan produk inovator untuk membuktikan kesebandingan (similaritas). Hasil studi menunjukkan bahwa EZ Rapid similar terhadap produk inovator. Proses produksi obat meliputi *dispensing of raw material and packaging material*, formulasi, filtrasi steril, penimbangan, *filling, stoppering, capping, light inspeksi* serta *packaging*. Kontrol selama proses produksi dilakukan untuk menjamin mutu produk yang dihasilkan. Kajian terhadap FI VI telah dilakukan secara komprehensif. Spesifikasi obat jadi meliputi *appearance, identification, pH, filling volume, visible particles, dosage accuracy, osmolality, zinc, related substance, high molecular weight proteins, m-Cresol, phenol, sterility, bacterial endotoxin, osmolality, sterility, particulate matter*, dan *assay*. Kemasan Produk jadi terdiri dari *cartridge neutral borosilicate glass tubing* untuk katrid, *brominated butyl rubber plungers* untuk *pen-injectors* dan *aluminum caps* untuk *pen-injectors*. Data stabilitas yang diserahkan menunjang klaim *shelf-life* yaitu hingga 30 bulan pada kondisi penyimpanan 2°C–8°C.

Kesimpulan

Berdasarkan data mutu EZ Rapid yang diserahkan baik produksi zat aktif dan produk jadi telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan *shelf-life*, serta menunjukkan profil mutu yang sebanding dengan inovator.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

1. Hasil studi farmakodinamik Insulin aspart injection pada mencit ICR, tikus Wistar dengan injeksi subkutan dengan rentang dosis 0,3 U/kg, 0,6 U/kg, dan 1,2 U/kg, menunjukkan bahwa penurunan AUC glukosa oleh EZ Rapid sebanding dengan Novorapid, dengan penurunan yang bergantung pada dosis yang diberikan.
2. Hasil komparabilitas mutu yang meliputi kinetika ikatan reseptor KD, Ka.kd, IGF-IR, fosforilasi IR-B, Lipogenesis, glikogenesis menunjukkan hasil yang sebanding antara EZ rapid dengan Novorapid (QR: Mean+3SD)
3. Hasil studi PK/PD pada anjing *beagle* menunjukkan bahwa:
 - Profil farmakodinamik EZ Rapid dibandingkan komparator sebagai berikut:
 - GIR max : $20,0 \pm 7,0 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ vs. $24 \pm 5,4 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$
 - T_{effect} : $53,0 \pm 20,6$ menit vs. $38,0 \pm 25,9$ menit
 - Early T_{50%} : $78,0 \pm 42,3$ menit vs. $90,0 \pm 91,5$ menit
 - Profil farmakokinetik EZ Rapid dibandingkan komparator sebagai berikut:
 - T_{max} : 5.6667 ± 2.8402 jam vs. 5.7500 ± 1.965 jam
 - C_{max} GMR : 0.1534 ± 0.0681 mIU/mL vs. 0.1232 ± 0.0471 mIU/mL
 - AUC_(0-t) : $0.9131 \pm 0.1561 \text{ hr} \cdot \text{mIU/mL}$ vs. $0.8099 \pm 0.1470 \text{ hr} \cdot \text{mIU/mL}$
4. Dilakukan studi toksisitas dosis tunggal pada mencit dan anjing dan studi toksisitas dosis berulang pada anjing, tetapi ketiga studi tersebut tidak menggunakan pembandingan aktif, yang menunjukkan hasil:
 - Nilai dosis letal atau LD₅₀ EZ Rapid lebih besar dari 500 mg/kg berat badan (setara dengan sekitar 14.296 hingga 28.571 kali dosis klinis yang direncanakan). Dosis toksik berat (STD₁₀) yang menyebabkan kematian pada 10% hewan uji diperkirakan sekitar $500 \text{ mg} \cdot \text{kgbw}^{-1}$.
 - Studi toksisitas dosis tunggal pada anjing *beagle* menunjukkan efek toksik terjadi pada dosis $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($714 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$), dengan gejala toksisitas akut seperti berjalan tidak stabil, kelemahan pada kaki, sering terbaring tengkurap, penurunan aktivitas aktif, serta kemerahan pada kelopak mata bagian bawah dan mata pada hari pemberian. Hewan yang masih bertahan kembali ke kondisi normal dalam waktu 3 hingga 4 hari setelah pemberian dosis.
 - Hasil studi toksisitas berulang pada anjing *beagle* menunjukkan kejadian hipoglikemia pada kelompok dosis 0,5 dan 1 IU/kgB.W/dosis.

Studi Klinik

1. Hasil studi klinik farmakokinetik/farmakodinamik (studi fase I, n=26 subjek sehat) menunjukkan:
 - Profil farmakokinetik EZ Rapid sebanding dengan Novorapid berdasarkan parameter AUC_{0-8h}, C_{max}, AUC₀₋₂ dan AUC_{0-∞} dengan nilai GMR sebagai berikut:
 - AUC_{0-8h}: 99,13% (90%CI 93,14% - 105,51%)
 - C_{max}: 102,37% (90%CI 93,03%-112,66%)

- AUC0-2: 99,51% (90%CI 93,55%-105,72%)
 - AUC0-∞: 102,33% (90%CI 93,20%-112,35%).
 - Profil farmakodinamik EZ Rapid sebanding dengan Novorapid berdasarkan parameter GIR-AUC0-8h, GIR-AUC0-2h, GIRmax dengan nilai GMR sebagai berikut:
 - GIR-AUC0-8h: 102,22% (90%CI 90,46%-115,51%)
 - GIR-AUC0-2h: 99,11% (90%CI 99,11%-107,83%)
 - GIRmax: 98,45% (90%CI 90,40%-107,21%)
2. Studi pivotal fase III (DB021L012015, n=562) pada pasien diabetes melitus tipe 1/2 menunjukkan efikasi dan keamanan yang sebanding antara kelompok EZ Rapid (n=423) dengan Novorapid (n=139) sebagai berikut :
 - Efikasi EZ Rapid non inferior terhadap Novorapid berdasarkan parameter efikasi primer penurunan nilai HbA1c pada minggu ke-24, dengan nilai Full Analysis Set (FAS) mean difference -0,061 (95%CI -0,320 – 0,199)
 - Parameter efikasi sekunder, yaitu proporsi pasien dengan HbA1c <7,0% pada minggu ke-24 juga menunjukkan hasil tidak berbeda bermakna antara EZ Rapid vs Novorapid (FAS : 24,26% vs 21,21%, p=0,456)
 - Data keamanan menunjukkan bahwa secara umum profil keamanan sebanding antara EZ Rapid dan Novorapid. Tidak ada kematian yang dilaporkan selama studi. Pembentukan antidrug antibody (ADA) dilaporkan sebanding antara kelompok obat uji dan kelompok Novorapid (31,27% vs 36,59% p=0,275).
 3. Berdasarkan data PBRER (Periode 19 April 2024 – 18 April 2025), dilaporkan terdapat kejadian AE reaksi alergi, tidak ada kasus kematian dan tidak ada informasi terbaru terkait important identified risk.
 4. RMP (19 December 2024) yang diusulkan dipertimbangkan dapat diterima:
 - Risiko teridentifikasi yang penting yaitu hypoglycemia dan reaksi alergi
 - Risiko potensial penting, yaitu hiperglikemia.
 - Rencana farmakovigilans yang dilakukan adalah pemantauan farmakovigilans rutin berupa pemantauan PSUR dan tidak ada aktivitas farmakovigilans tambahan
 - Tindakan Risk minimisasi risiko berupa update informasi produk terkait concern keamanan tersebut dan tidak ada tindakan minimalisasi risiko tambahan.

Kesimpulan:

Berdasarkan evaluasi studi non-klinik dan klinik, EZ Rapid (insulin aspart) menunjukkan kesebandingan dengan NovoRapid dalam aspek mutu, farmakokinetik, farmakodinamik, efikasi, dan keamanan. Studi non-klinik dan PK/PD menunjukkan aktivitas biologis dan profil yang sebanding, sementara studi toksisitas tidak mengidentifikasi risiko baru di luar efek farmakologis insulin yang telah diketahui. Studi klinik fase I mengonfirmasi kesebandingan PK/PD, dan studi pivotal fase III menunjukkan efikasi non-inferior dalam penurunan HbA1c serta profil keamanan dan imunogenisitas yang sebanding. Data PBRER tidak menunjukkan sinyal keamanan baru, dan RMP yang diusulkan dinilai dapat diterima, sehingga EZ Rapid memenuhi persyaratan sebagai biosimilar insulin aspart terhadap NovoRapid.

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Evaluasi terhadap aspek mutu, efikasi, dan keamanan menunjukkan bahwa EZ Rapid memiliki profil keamanan yang dapat diterima.

1. Aspek yang menguntungkan

- Studi komparabilitas mutu menunjukkan kesebandingan EZ Rapid dengan NovoRapid pada parameter kritis (KD, Ka/Kd, IGF-IR, fosforilasi IR-B, lipogenesis, glikogenesis) dalam kriteria penerimaan QR: mean ± 3SD. Spesifikasi zat aktif dan obat jadi komprehensif mencakup parameter kritis dan menunjukkan konsistensi mutu.
- Studi farmakodinamik dan farmakokinetik menunjukkan nilai dan profil yang sebanding.
- Hasil studi fase 1 menunjukkan nilai PK (AUC0-8h 99,13% (90% CI: 93,14–105,51%) dan Cmax 102,37% (90% CI: 93,03–112,66%)) dan PD (GIR-AUC0-8h 102,22% (90% CI: 90,46–115,51%) dan GIRmax 98,45% (90% CI: 90,40–107,21%)) yang sebanding.
- Studi pivotal fase III menunjukkan efikasi non-inferior berdasarkan HbA1c minggu ke-24 (FAS mean difference -0,061; 95% CI -0,320–0,199) serta keamanan dan imunogenisitas sebanding (ADA 31,27% vs 36,59%).

2. Aspek yang tidak menguntungkan
 - Proporsi ADA relatif tinggi pada kedua kelompok (31,27% vs 36,59%), meskipun tidak berbeda bermakna secara statistik ($p=0,275$).
 - Risiko teridentifikasi hipoglikemia tetap menjadi concern utama, sesuai RMP, dengan kejadian hipoglikemia juga teramati pada studi non-klinik (anjing pada dosis 0,5–1 IU/kg BB/dosis) dan merupakan efek farmakologis insulin yang bermakna secara klinis.
3. Ketidakpastian dan keterbatasan
 - Data keamanan jangka panjang masih bergantung pada pemantauan pascapemasaran, mengingat PBRER hanya mencakup periode sekitar 1 tahun, sehingga potensi kejadian tidak diinginkan yang jarang atau tertunda belum sepenuhnya dapat dievaluasi.
 - Meskipun studi fase III mencakup pasien diabetes, tidak dilakukan studi khusus untuk evaluasi risiko hipoglikemia, reaksi alergi, dan imunogenisitas.

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Berdasarkan evaluasi manfaat dan risiko, EZ Rapid memiliki manfaat yang lebih besar dibandingkan risikonya.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi EZ Rapid larutan injeksi **diterima** dengan indikasi dan posologi sesuai dengan produk inovator:

Indikasi

Pengobatan pada diabetes melitus.

Posologi

EZ Rapid adalah insulin analog kerja cepat. Dosis EZ Rapid bersifat individual dan ditentukan berdasarkan saran dokter sesuai dengan kebutuhan pasien. Biasanya harus digunakan dalam kombinasi dengan insulin kerja menengah atau kerja panjang yang diberikan setidaknya sekali sehari. Pemantauan glukosa darah dan penyesuaian dosis insulin dianjurkan untuk mencapai kontrol glikemik yang optimal. Kebutuhan insulin individu pada orang dewasa dan anak-anak biasanya antara 0,5 dan 1,0 U/kg/hari. Dalam rejimen pengobatan basal-bolus, 50 – 70% dari kebutuhan ini dapat disediakan oleh EZ Rapid dan sisanya oleh insulin kerja menengah atau kerja panjang. Penyesuaian dosis mungkin diperlukan jika pasien melakukan peningkatan aktivitas fisik, mengubah pola makan, atau selama memiliki penyakit penyerta. EZ Rapid memiliki onset yang lebih cepat dan durasi aksi yang lebih pendek daripada insulin manusia yang larut. Karena onset aksi yang lebih cepat, EZ Rapid umumnya harus diberikan segera sebelum makan. Bila perlu, EZ Rapid dapat diberikan segera setelah makan. Karena durasinya yang lebih pendek, EZ Rapid memiliki risiko yang lebih rendah menyebabkan episode hipoglikemik nokturnal. Tidak ada penelitian yang dilakukan pada anak-anak.