

Public Assessment Report

FASENRA PEN

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: FASENRA PEN
Bentuk sediaan	: Larutan injeksi
Zat aktif	: Tiap prefilled pen mengandung : Benralizumab 30 mg
Kemasan	: Dus, 1 <i>pre-filled pen</i> @ 1 mL
Pendaftar	: PT.AztraZeneca Indonesia
Produsen	: Diproduksi oleh Astrazeneca AB, Frederick, United States of America
Kategori Registrasi	: Penambahan indikasi dan posologi baru
Indikasi yang diajukan	: ... <i>Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)</i> <i>Fasenra is indicated as an add-on treatment for adult patients with relapsing or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (see section 5.1).</i>
Posologi yang diajukan	: ... <i>EGPA</i> <i>The recommended dose of benralizumab is 30 mg by subcutaneous injection every 4 weeks.</i> <i>Patients who develop life-threatening manifestations of EGPA should be evaluated for the need for continued therapy, as Fasenra has not been studied in this population.</i> ...

PENGANTAR

Fasenra Pen merupakan produk biologi dengan zat aktif benralizumab yang merupakan antibodi monoclonal terhumanisasi yang diproduksi dalam sel ovarium hamster Cina (Chinese hamster ovary/CHO) melalui teknologi DNA rekombinan. Fasenra Pen diproduksi oleh Astrazeneca AB, Frederick, United States of America dan didaftarkan oleh PT.AztraZeneca Indonesia. Benralizumab secara spesifik berikatan dengan subunit alfa reseptor interleukin-5 (IL-5R α). Reseptor IL-5 secara spesifik diekspresikan pada permukaan eosinofil dan basofil. Tidak adanya fukosa dalam domain Fc benralizumab menghasilkan afinitas tinggi terhadap reseptor Fc γ RIII pada sel efektor imun seperti sel pembunuh alami (NK). Hal ini menyebabkan apoptosis eosinofil dan basofil melalui peningkatan sitotoksitas seluler yang bergantung pada antibodi (ADCC), yang mengurangi peradangan eosinofilik.

Fasenra Pen telah mendapatkan izin edar di Indonesia sejak 23 April 2022 dengan indikasi yang disetujui untuk asma sebagai terapi *maintenance* tambahan pada pasien dewasa dengan *severe eosinophilic asthma*. Saat ini pendaftar mengajukan penambahan indikasi terapi tambahan untuk pasien dewasa dengan *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis* kambuh atau refrakter. *Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis* adalah penyakit yang ditandai dengan vaskulitis eosinofilik sistemik yang berpotensi mengancam jiwa pada pembuluh darah kecil dan sedang, yang berhubungan dengan asma, sinusitis, infiltrasi paru sementara, dan neuropati. EGPA merupakan bagian dari kelompok vaskulitis yang berhubungan dengan antibodi sitoplasma anti-neutrofil (ANCA). Eosinofil memainkan peran patologis di seluruh spektrum EGPA terlepas dari status ANCA.

Indikasi baru yang diajukan sudah disetujui di negara referensi (Uni Eropa, Inggris, dan Australia). Registrasi indikasi dan posologi baru ini diajukan melalui mekanisme *reliance* terhadap Uni Eropa sebagai negara referensi.

Fasenra Pen terdaftar dengan bentuk sediaan larutan injeksi mengandung eksipien terdiri atas Histidine, Histidine hydrochloride monohydrate, Trehalose dihydrate, Polysorbate 20, Water for injections. Produk ini disimpan pada suhu 2°C to 8°C pada kondisi penyimpanan sampai 36 bulan.

ASPEK MUTU

Tidak ada perubahan

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Tidak ada studi non klinik baru yang diserahkan, hal ini dipertimbangkan dapat diterima karena mekanisme kerja tetap sama.

Studi Klinik

Untuk mendukung registrasi penambahan indikasi dan posologi baru *Eosinophilic granulomatosis polyangiitis* (EGPA) Fasentra Pen melalui jalur 120 Hari Kerja (mekanisme *reliance* dengan Uni Eropa sebagai negara referensi), diserahkan *EMA assessment report*, 1 studi klinik fase 3 (MANDARA), *Periodic Benefit Risk Evaluation Report* (PBRER, periode 14 November 2023 - 13 November 2024) dan dokumen Perencanaan Manajemen Risiko/RMP (versi 10 tahun 2024).

Hasil evaluasi terhadap studi yang diserahkan sebagai berikut.

1. Studi klinik MANDARA merupakan studi klinik fase III dengan desain *randomised, active-controlled, parallel group, multicentre, double-blind* yang bertujuan untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan benralizumab dibandingkan dengan mepolizumab dalam pengobatan *relapsing or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis* (EGPA) pada pasien dewasa yang menerima terapi standar (n=140). Mepolizumab sebagai produk pembanding sudah disetujui di negara referensi termasuk untuk indikasi yang sama yaitu EGPA.
2. Efikasi
 - Hasil studi MANDARA menunjukkan efikasi Benralizumab terlihat sebanding dengan Mepolizumab. Benralizumab non inferior dibandingkan Mepolizumab dalam hal proporsi pasien yang mencapai *main remission* di minggu ke 36 dan 48, berdasarkan batas bawah 2-sided 95% CI di atas prespecified clinical NI margin yaitu -25% (*difference* [95% CI]: 1,21% [-14,11, 16,53]).
 - Persentase subjek yang mendapat *oral corticosteroid* (OCS) ≤ 4 mg/hari pada 36 minggu atau lebih sebanding antara kedua kelompok, yaitu sebesar 31,42% vs 28,6% (odds ratio 1,27; 95% CI 0,70 - 2,31; P=0,4371).
 - Persentase subjek remisi berdasarkan *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) pada 36 minggu atau lebih sebanding antara kedua kelompok sebesar 88,6% vs 84,3% (odds ratio 1,50; 95% CI 0,54 -4,15; P=0,4312).
 - *Total accrued duration of remission* sebanding antara kedua kelompok, dengan odds ratio [95% CI]: 1,32 [0,72, 2,40]).
 - Subjek yang mencapai remisi dalam 24 minggu pertama dan tetap berada dalam remisi selama sisa Periode DB hingga minggu ke 52: 40,0% vs 38,6% (*difference* 5.54%; 95% CI -9.30, 20.37, p = 0,4643).
 - Waktu untuk *relapse* pertama sebanding antar kedua kelompok (*hazard ratio* [95% CI]: 0,98 [0,53, 1,82]).
 - *Annualized relapse rate* sebanding antara kedua kelompok (rate ratio [95% CI]: 1,03 [0,56, 1,90]).
 - Dibandingkan dengan mepolizumab, proporsi pasien yang diobati dengan benralizumab yang mencapai pengurangan 100% pada dosis rata-rata harian OCS lebih tinggi: 41,4% vs 25,8% (perbedaan 15,69%; 95% CI 0,67–30,71; p < 0,0406).
3. Keamanan:
 - Secara keseluruhan, tidak ada isu keamanan baru yang ditemukan pada studi MANDARA:

- *Asverse Events* (AE) yang paling banyak dilaporkan pada kelompok Benralizumab meliputi COVID-19 (21.4%), sakit kepala (17.1%), dan nyeri sendi (17,1%). Pada kelompok Mepolizumab, AE yang paling banyak dilaporkan yaitu COVID-19 (27,1% patients), sakit kepala (15,7% patients), dan nasofaringitis (14.3% patients). Sebagian besar AE bersifat sementara dengan intensitas ringan hingga sedang.
 - AE terkait dengan benralizumab meliputi sakit kepala (7.1%) dan kelelahan (2.9%).
 - Berdasarkan *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* periode 14 November 2023 – 13 November 2024, dilaporkan sebanyak 10595 pasien menggunakan Benralizumab pada uji klinik dan 753.716 pada periode pasca pemasaran. Efek samping yang dilaporkan pasca pemasaran konsisten dengan uji klinik.
4. Berdasarkan dokumen RMP versi 10 tahun 2024, perencanaan manajemen risiko yang diajukan untuk penggunaan Benralizumab pada EGPA dan asma dipertimbangkan dapat diterima. Tidak ada aktivitas farmakovigilans tambahan yang direncanakan.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi klinik, Fasenra Pen sebagai terapi tambahan untuk pasien dewasa dengan eosinophilic granulomatosis with polyangiitis kambuh atau refrakter memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut :

- a. Efek yang menguntungkan
 - Benralizumab non inferior dibandingkan Mepolizumab dalam hal proporsi pasien yang mencapai main *remission* di minggu ke 36 dan 48, berdasarkan batas bawah 2-sided 95% CI di atas prespecified clinical NI margin yaitu -25% (*difference* [95% CI]: % [-14.11, 16.53]).
 - Persentase subjek yang mendapat *oral corticosteroid* (OCS) ≤ 4 mg/hari pada 36 minggu atau lebih sebanding antara kedua kelompok, yaitu sebesar 31,4% vs 28,6% (odds ratio 1,21; 95% CI 0,70 - 2,31; P=0,4371).
 - Persentase subjek remisi berdasarkan Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) pada 36 minggu atau lebih sebanding antara kedua kelompok sebesar 88,6% vs 84,3% (odds ratio 1,50; 95% CI 0,54 – 4,15; P=0,4312).
 - *Total accrued duration of remission* sebanding antara kedua kelompok, dengan odds ratio [95% CI]: 1,32 [0,72, 2,40]).
 - Subjek yang mencapai remisi dalam 24 minggu pertama dan tetap berada dalam remisi selama sisa Periode DB hingga minggu ke 52: 40,0% vs 38,6% (*difference* 5.54%; 95% CI -9.30, 20.37 p = 0,4643).
 - Waktu untuk *relapse* pertama sebanding antar kedua kelompok (*hazard ratio* [95% CI]: 0,98 [0,53, 1,82]).
 - *Annualized relapse rate* sebanding antara kedua kelompok (rate ratio [95% CI]: 1,03 [0,56, 1,90]).
- b. Apek tidak menguntungkan
 - Reaksi merugikan yang paling sering dilaporkan pada EGPA adalah sakit kepala (17,1%).
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan
 - Belum ada data khasiat dan keamanan pada populasi anak.
 - Belum ada data khasiat dan keamanan pada wanita hamil dan menyusui.
 - Belum ada data khasiat dan keamanan pada orang dengan gangguan hati dan ginjal yang berat

Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:

Secara keseluruhan, Fasenra Pen menunjukkan kemanfaatan sebagai terapi tambahan untuk pasien dewasa dengan *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis* kambuh atau refrakter. Risiko efek samping termasuk efek samping serius perlu dikomunikasikan dan dicantumkan dalam Informasi Produk. Pendaftar wajib melakukan pemantauan farmakovigilans dan pelaporan efek samping obat ke

Badan POM. Dengan demikian, Fasentra Pen dipertimbangkan memiliki manfaat yang lebih besar dibanding risikonya.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi penambahan indikasi dan posologi Fasentra Pen Larutan Injeksi dapat **diterima sesuai dengan indikasi dan posologi yang diajukan.**

Indikasi yang disetujui:

...

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)

Fasentra is indicated as an add-on treatment for adult patients with relapsing or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (see section 5.1).

Posologi yang disetujui:

...

EGPA

The recommended dose of benralizumab is 30 mg by subcutaneous injection every 4 weeks.

Patients who develop life-threatening manifestations of EGPA should be evaluated for the need for continued therapy, as Fasentra has not been studied in this population.

...