Public Assessment Report

GLIFERIN A

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	**GLIFERIN A**
Bentuk sediaan	:	Injeksi
Zat aktif	:	Tiap ml mengandung : Insulin aspart 100 u
Kemasan	:	Dus, 5 prefilled pen @ 3 ml
Pendaftar	:	PT Fonko International Pharmaceuticals
Produsen	:	Biocon Sdn. Bhd., Johor Iskandar Puteri, Malaysia
Kategori Registrasi	:	Produk Biosimilar
Indikasi yang diajukan	:	*GLIFERIN A is indicated for treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 1 year and above.* *Catatan:* *Indikasi inovator Novorapid yang disetujui: Treatment of diabetes mellitus. - Klim dibagian posologi terkait populasi usia subyek:* - *The individual insulin requirement in adults and children is usually between 0.5 and 1.0 U/kg/day.* - *No studies have been performed in children under the age of 2 years.*
Posologi yang diajukan	:	*<u>Posology</u>* *The potency of insulin analogues, including insulin aspart, is expressed in units, whereas the potency of human insulin is expressed in international units.* *GLIFERINA dosing is individual and determined in accordance with the needs of the patient. It should normally be used in combination with intermediate-acting or long-acting insulin.* *Blood glucose monitoring and insulin dose adjustments are recommended to achieve optimal glycaemic control.* *The individual insulin requirement in adults and children is usually between 0.5 and 1.0 unit/kg/day. In a basal-bolus treatment regimen 50-70% of this requirement may be provided by GLIFERINA and the remainder by intermediate-acting or long-acting insulin.* *Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness.* ***Special populations*** *<u>Elderly (63 years old)</u>* *GLIFERIN A can be used in elderly patients.* *In elderly patients, glucose monitoring should be intensified and the insulin aspart dose adjusted on an individual basis.* *<u>Renal impairment</u>* *Renal impairment may reduce the patient's insulin requirements.* *In patients with renal impairment, glucose monitoring should be intensified and the insulin aspart dose adjusted on an individual basis.* *<u>Hepatic impairment</u>* *Hepatic impairment may reduce the patient's insulin requirements.* *In patients with hepatic impairment, glucose monitoring should be intensified and the insulin aspart dose adjusted on an individual basis.* *<u>Paediatric population</u>* *GLIFERIN A can be used in children and adolescents aged 1 year and above in preference to soluble human insulin when a rapid onset of action might be beneficial, for example, in the timing of the injections in relation to meals (see sections 5.1 and 5.2).* *The safety and efficacy of GLIFERIN A in children below 1 year of age*

Dirilis Oleh BPOM 05 Agustus 2026

have not been established. No data are available.

Transfer from other insulin medicinal products
When transferring from other insulin medicinal products, adjustment of the GLIFERIN A dose and the dose of the basal insulin may be necessary. GLIFERIN A has a faster onset and a shorter duration of action than soluble human insulin. When injected subcutaneously into the abdominal wall, the onset of action will occur within 10-20 minutes of injection. The maximum effect is exerted between 1 and 3 hours after the injection. The duration of the action is 3 to 5 hours.
Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the initial weeks thereafter (see section 4.4).

Method of administration
Insulin aspart is a rapid-acting insulin analogue.
GLIFERIN A is administered subcutaneously by injection in the abdominal wall, the thigh, the upper arm, the deltoid region or the gluteal region. Injection sites should always be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis (see sections 4.4 and 4.8).
Subcutaneous injection in the abdominal wall ensures a faster absorption than other Injection sites.
Compared to soluble human insulin the faster onset of action of GLIFERIN A is maintained regardless of the injection site. The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity.
Due to the faster onset of action, GLIFERIN A should generally be given immediately before a meal. When necessary GLIFERIN A can be given soon after a meal.

GLIFERIN A 100 units/ml solution for injection in pre-filled pen
GLIFERIN A pre-filled pen is only suitable for subcutaneous injections.

GLIFERIN A pre-filled pen delivers insulin in increment of 1 unit up to a maximum single dose of 80 units. GLIFERIN A pre-filled pen is designed to be used with commercially available insulin pen needles.

PENGANTAR
Gliferin A mengandung insulin aspart, analog insulin manusia kerja cepat untuk membantu mengendalikan kadar glukosa darah pada pasien diabetes melitus. Insulin aspart merupakan insulin rekombinan yang memiliki substitusi asam aspartat pada posisi 28 rantai B dibandingkan insulin manusia
Insulin aspart adalah analog insulin manusia kerja cepat untuk meningkatkan kontrol glikemik pada pasien diabetes melitus. Insulin aspart tercantum dalam Formularium Nasional sehingga harus tersedia di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat pertama dan fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lanjut sesuai dengan kebutuhan pelayanan kesehatan.

ASPEK MUTU
Gliferin A merupakan larutan steril, jernih, tidak berwarna untuk injeksi yang mengandung insulin aspart 100 U/mL. Produk disajikan dalam pre-filled pen (PFP) dengan cartridge kaca tipe I berukuran 3 mL, dilengkapi bromobutyl plunger stopper dan segel aluminium. Setiap cartridge mengandung 300 unit insulin aspart. Formulasi mengandung m-cresol dan phenol sebagai pengawet, glycerol dan sodium chloride sebagai pengatur tonisitas, zinc sebagai penstabil, disodium hydrogen phosphate dihydrate sebagai dapar, serta water for injection. Asam hidroklorida dan natrium hidroksida digunakan untuk penyesuaian pH. Komposisi formulasi Gliferin A dinyatakan similar dengan NovoRapid yang disetujui di Uni Eropa.

Zat aktif
Insulin aspart merupakan peptida dua rantai yang terdiri atas 51 asam amino, yaitu rantai A (21 asam amino) dan rantai B (30 asam amino), dengan berat molekul 5.825,6 Da. Struktur primernya serupa dengan insulin manusia, kecuali prolin pada posisi 28 rantai B digantikan oleh asam aspartat. Zat aktif diproduksi menggunakan teknologi DNA rekombinan pada yeast Pichia pastoris melalui proses fermentasi, pemurnian

kromatografi, pemrosesan enzimatik, kristalisasi, dan liofilisasi. Karakterisasi menunjukkan struktur sekunder dan tersier serta aktivitas fungsional produk ini sebanding dengan NovoRapid dan NovoLog, termasuk aktivitas metabolik/mitogenik in vitro dan pengikatan terhadap reseptor insulin IR-A, IR-B serta reseptor IGF-1. Spesifikasi zat aktif mencakup identitas, kadar, impuritas terkait produk dan proses, residual pelarut, zinc, endotoksin bakteri, serta batas cemaran mikroba. Metode analisis telah divalidasi atau diverifikasi sesuai jenis metodenya. Data stabilitas zat aktif mendukung masa simpan yang diajukan pada kondisi penyimpanan −20°C ± 5°C.

Obat Jadi

Produk jadi diformulasikan pada kadar insulin aspart 100 U/mL dengan pH 7,2–7,6. Pengisian dilakukan ke dalam cartridge kaca 3 mL, kemudian cartridge dirakit menjadi pre-filled pen. Tahapan utama pembuatan meliputi persiapan larutan, formulasi, filtrasi steril, pengisian aseptik, pemeriksaan, dan penyimpanan. Pengendalian mutu produk jadi meliputi antara lain penampilan, identitas, pH, kadar insulin aspart, protein/impuritas terkait, high molecular weight impurities, kadar m-cresol dan phenol, endotoksin bakteri, sterilitas, partikulat, integritas segel, serta fungsi pen dan akurasi dosis. Sistem wadah penutup dan proses perakitan pen telah dievaluasi dan didukung oleh studi yang disampaikan. Data stabilitas jangka panjang pada 5°C ± 3°C menunjukkan tiga bets konsistensi memenuhi spesifikasi hingga 30 bulan; data bets klinik Fase III dan bets validasi proses tersedia hingga 18 bulan. Berdasarkan data tersebut, dokumen mengusulkan masa simpan produk jadi selama 30 bulan pada 5°C ± 3°C. Studi stabilitas selama penggunaan mendukung penyimpanan maksimal 28 hari pada suhu di bawah 30°C setelah digunakan.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, Gliferin A dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT KEAMANAN

STUDI NON KLINIK

Studi non klinik yang diserahkan untuk mendukung registrasi produk Gliferin A berupa studi farmakodinamik *in vitro* yang meliputi studi ikatan reseptor insulin (autofosforilasi, konstanta kinetik), studi aktivitas metabolik (*glucose uptake*, adipogenesis, inhibisi *stimulated lipolysis*), serta uji aktivitas mitogenik dan ikatan reseptor IGF-1. Selain itu juga diserahkan pula studi farmakodinamik *in vivo* berupa uji potensi kuantitatif gula darah pada kelinci, serta 2 studi toksisitas (dosis tunggal dan dosis berulang selama 28 hari pada tikus).

1. Farmakologi
    - Seluruh pengujian farmakodinamik *in vitro* menunjukkan hasil yang *similar* antara biosimilar insulin aspart Biocon (MYL-1601D) dengan inovator insulin aspart (NovoRapid® dan NovoLog®). Evaluasi komparatif ini mencakup:
        - Ikatan dan aktivitas reseptor insulin: afinitas ikatan reseptor bentuk panjang (IR-B) dan pendek (IR-A), serta aktivitas autofosforilasi seluler.
        - Aktivitas metabolic seluler: tiga pengujian metabolic pada sel 3T3-L1 (*glucose uptake,* adipogenesis, dan inhibisi *stimulated lyposis*).
        - Aktivitas mitogenik dan reseptor IGF-1 (*Secondary pharmacodynamics*): uji ikatan pada reseptor IGF-1 (*IGF-IR binding kinetics*) serta uji pembelahan sel (*mitogenic potency* pada sel Saos-2).
    - Uji farmakodinamik *in vivo* potensi kuantitatif gula darah pada kelinci juga menunjukkan hasil potensi biologis yang *comparable* dengan standar referensi USP.
    - Rancangan dan pelaksanaan studi dilakukan mengikuti pedoman EMA spesifik produk, yaitu *Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues*, EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1) tentang *in vitro non-clinical pharmacological similarity studies*.
    - Safety pharmacology programme tidak dilakukan. Sesuai dengan pedoman EMA, hal ini dapat diterima karena tidak dipersyaratkan.
    - *Pharmacodynamic drug interactions* tidak dilakukan, hal ini dapat diterima karena insulin adalah hormon yang sangat spesifik dan tidak ada obat yang berikatan langsung dengan reseptor insulin.
2. Toksisitas
    - Studi toksisitas dosis tunggal secara intravena pada tikus *Sprague Dawley* menunjukkan tidak ada bukti toksisitas sistemik maupun mortalitas pada dosis sekitar 20, 40 dan 80 kali lipat dosis terapeutik

Dirilis Oleh BPOM 05 Agustus 2026

awal pada manusia. *Maximum tolerated dose* pada tikus sebesar 17,5 mg/kg (500 U/kg) untuk MYL-1601D dan NovoLog®. Satu-satunya pengamatan klinis yang konsisten adalah gejala hipoglikemia yang merupakan efek farmakologis ekspektasi (*expected*) akibat pemberian insulin pada hewan normoglikemik. Tidak dilaporkan adanya efek toksik yang reversibel, persisten, atau tertunda selama pengamatan 14 hari pasca injeksi.

- Studi toksisitas dosis berulang selama 28 hari (s.c.) pada tikus *Sprague Dawley* menunjukkan tidak ada bukti toksisitas sistemik pada MYL-1601D maupun NovoLog® hingga dosis 2,1 mg/kg/hari (setara 10 × dosis terapi awal manusia; 0,035 mg/kg/hari), dengan NOAEL ≥2,1 mg/kg/hari. Efek farmakodinamik, toksikokinetik, dan paparan obat terbukti sebanding, tanpa akumulasi antara hari ke-1 dan ke-28, dengan T_{max} dicapai pada 0,5-1 jam pasca-penyuntikan tanpa perbedaan antartipe jenis kelamin. Gejala klinis yang konsisten ditemukan adalah hipoglikemia yang berkaitan langsung dengan efek farmakologis insulin. Reaksi lokal berupa inflamasi ringan (*red discoloration*/hiperemia subkutis) di area injeksi ditemukan pada seluruh kelompok, termasuk plasebo, bersifat reversible setelah masa pemulihan 2 minggu, dan dinilai tidak terkait dengan obat uji maupun kontrol.

STUDI KLINIK

Untuk mendukung efikasi dan kemanan Gliferin A diserahkan 1 studi klinik fase I dan 1 studi klinik fase III. Data keamanan pasca pemasaran didukung oleh *Periodic Safety Update Report* (PSUR) periode 8 Januari 2023 - 7 Januari 2024 dan Periode 8 Januari 2024 - 7 Januari 2025 dan *Risk Management Plan* (RMP) data per 5 November 2020.

1. **Studi MYL-1601D-1001**
   Merupakan studi klinik fase 1 yang dilakukan dengan disain *randomised, double-blind, three-treatment, three-period, crossover, 12-hour euglycemic glucose clamp study*
   Studi bertujuan untuk menunjukkan kesetaraan PK dan PD MYL-1601D dengan NovoLog® berlisensi AS dan NovoRapid® berlisensi Uni Eropa.

2. **Study MYL-1601D-3001**
   Merupakan studi klinik fase 3 yang dilakukan dengan disain *24-week randomised, multicentre, open-label, parallel-group phase 3 study* pada diabetes melitus tipe 1 (T1DM).
   Studi bertujuan untuk membandingkan keamanan, imunogenisitas, dan efikasi MYL-1601D dengan NovoLog®.

Hasil evaluasi terhadap keseluruhan data klinik tersebut yaitu:

- Data farmakokinetik dan farmakodinamik berdasarkan hasil studi fase 1 MYL-1601D-1001 (n=72 subjek sehat) yang membandingkan insulin aspart Biocon dengan NovoRapid® dan NovoLog® menunjukkan hasil yang mendukung kesetaraan PK dan PD antara produk uji dan produk pembanding, berdasarkan parameter berikut:
  - GMR AUC_{0-12} vs NovoLog®: 102,17% (90% CI: 100,26-104,11)
  - GMR AUC_{0-12} vs NovoRapid®: 101,84% (90% CI: 100,04-103,67)
  - GMR C_{max} vs NovoLog®: 106,13% (90% CI: 100,71-111,85)
  - GMR C_{max} vs NovoRapid®: 105,74% (90% CI: 101,09-110,60)
  - GMR AUC GIR_{0-last} vs NovoLog®: 99,93% (90% CI: 95,74-104,30)
  - GMR AUC GIR_{0-last} vs NovoRapid: 96,42% (95% CI: 91,17-101,98)
  - GMR GIR_{max} vs NovoLog®: 100,12% (90% CI: 94,46-106,12)
  - GMR GIR_{max} vs NovoRapid®: 95,10% (95%CI: 89,37-101,19)
- Data efikasi berdasarkan hasil studi klinik fase III (MYL-1601D-3001, n=478 subjek dalam *intention-to-treat* [ITT] *population* dengan DM tipe 1) menunjukkan hasil yang tidak berbeda bermakna antara insulin aspart Biocon dan inovator NovoLog® berdasarkan parameter berikut:
  - Penurunan HbA1c dari *baseline* pada minggu ke-24: 0,10% vs 0,04% dengan *treatment difference* 0,07% (95%CI: -0,06 hingga 0,20).
  - Perubahan glukosa plasma puasa (*fasting plasma glucose*) dari *baseline* pada minggu ke-24: 0,400 vs 0,599 mmol/L, dengan *treatment difference* sebesar -0,361 mmol/L (95%CI: -1,218 hingga 0,496).
- Data keamanan berdasarkan hasil studi klinik menunjukkan:
  - *Treatment Emergent Antibody Response* (TEAR) responders sebanding antara insulin aspart Biocon dan innovator NovoLog®, yaitu 24,9% (59 subjek) vs 27,8% (67 subjek), dengan *treatment difference* -2,86%(90% CI: -9,71 hingga 3,99).
  - Angka kejadian *Treatment Emergent Adverse Events* (TEAE) sedikit lebih tinggi pada kelompok

Dirilis Oleh BPOM 05 Agustus 2026

insulin aspart Biocon (45,4%) dibandingkan NovoLog® (42,9%), demikian pula TEAE grade ≥3 (9,2% vs 5,8%).
  - Profil keamanan secara keseluruhan sedikit lebih tinggi pada kelompok insulin aspart Biocon, yang dijustifikasi karena penggunaan desain studi *open label*.
  - Kejadian TEAE yang dinilai berhubungan dengan pengobatan pada kelompok insulin aspart Biocon terjadi pada 18 subjek (7,6%), dnegan kerjadian terbanyak meliputi hipoglikemia (5,0%), peningkatan berat badan (0,8%), peningkatan glukosa darah (0,8%), hiperglikemia (0,4%), serta reaksi/nyeri di tempat injeksi (0,4%).
- Data keamanan berdasarkan laporan keamanan pasca pemasaran (PSUR sampai periode 7 Januari 2025) menunjukkan bahwa tidak ada informasi keamanan baru yang dapat mempengaruhi profil manfaat risiko insulin aspart Biocon.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi klinik, Gliferin A memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- Aspek yang menguntungkan:
  i. Farmakokinetik dan Farmakodinamik Gliferin A sebanding dengan produk pembanding (NovoLog®/NovoRapid®), dengan hasil GMR dan interval kepercayaan yang mendukung biosimilaritas.
  ii. Efikasi klinik Gliferin A sebanding dengan NovoLog® berdasarkan perubahan HbA1c dan glukosa darah puasa pada studi fase III.
  iii. Imunogenisitas Gliferin A sebanding, ditunjukkan oleh proporsi TEAR responders yang serupa antara Gliferin A dan NovoLog.
  iv. Berdasarkan PSUR sampai 7 Januari 2025, tidak terdapat informasi keamanan baru yang memengaruhi profil manfaat-risiko Gliferin A.

- Aspek yang tidak menguntungkan :
  i. Dilaporkan TEAE yang berhubungan dengan pengobatan pada kelompok insulin aspart Biocon meliputi hipoglikemia, hiperglikemia, peningkatan glukosa darah, peningkatan berat badan, reaksi/nyeri di tempat injeksi, sakit kepala, dan kelumpuhan wajah (*facial paralysis*).

- Ketidakpastian dan keterbatasan :
  i. Data keamanan jangka panjang dan pasca pemasaran masih terus berkembang, sehingga pemantauan melalui PSUR/PMS dan pembaruan RMP tetap diperlukan.
  ii. Meskipun tidak ditemukan *new safety information* yang memengaruhi profil manfaat-risiko pada PSUR sampai Januari 2025, hipoglikemia tetap merupakan risiko penting yang teridentifikasi dan memerlukan mitigasi.

Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:

Berdasarkan hasil evaluasi terhadap data mutu, non klinik dan klinik, Gliferin A menunjukkan profil manfaat-risiko yang positif dan sebanding dengan produk pembanding (NovoLog/NovoRapid). Data klinik menunjukkan kesamaan PK/PD, efikasi, dan imunogenisitas, serta tidak terdapat informasi keamanan baru yang memengaruhi profil manfaat-risiko. Meskipun terdapat sedikit peningkatan TEAE dan TEAE grade ≥ 3 pada kelompok Gliferin A serta hipoglikemia sebagai risiko teridentifikasi yang penting, hal tersebut dapat dimitigasi melalui pemantauan keamanan dan pembaruan RMP. Dengan demikian, manfaat penggunaan Gliferin A dinilai lebih besar daripada risikonya.

Dirilis Oleh BPOM 05 Agustus 2026

KEPUTUSAN
Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Gliferin A dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication
GLIFERIN A is indicated for treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 1 year and above.

Posology
Gliferin A is a rapid-acting insulin analogue.
The dosage is individual and is determined based on the physician's advice in accordance with the needs of the patient. It should normally be used in combination with intermediate-acting or long-acting insulin given at least once a day. Blood glucose monitoring and insulin dose adjustment are recommended to achieve optimal glycaemic control.
The individual insulin requirement in adult and children is usually between 0.5 and 1.0 U/kg/day. In a basal-bolus treatment regimen, 50-70% of this requirement may be provided by Insulin Aspart Injection and the remainder by intermediate-acting or long-acting insulin. Adjustment of dosage may be necessary, if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness.
Gliferin A has a faster onset and shorter duration of action than soluble human insulin. Due to the faster onset of action, Insulin Aspart Injection should generally be given immediately before a meal. When necessary, Insulin Aspart Injection can be given soon after meal.
Due to shorter duration, Insulin Aspart Injection has a lower risk of causing nocturnal hypoglycaemic episodes. No studies have been performed in Children under the age of 2 years.

Special populations
As with all insulin products, in elderly patients and patients with renal or hepatic impairment, glucose monitoring should be intensified and Insulin Aspart Injection dosage adjusted on an individual basis.

Paediatric population
Insulin Aspart Injection can be used in children in preference to soluble human insulin when a rapid onset of action might be beneficial, for example, in the timing of the injections in relation to meals.

Transfer from other insulin products
When transferring from other insulin products, adjustment of the Insulin Aspart Injection dose and the dose of the basal insulin may be necessary.

Method of administration
Gliferin A is administered subcutaneously by injection in the abdominal wall, the thigh, the upper arm, the deltoid region, or the gluteal region. Injection sites should always be rotated within the same region to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis (see special warnings and precautions for use and Undesirable effects). As with all insulin products, subcutaneous injection in the abdominal wall ensures a faster absorption than other injection sites. The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature, and level of physical activity. However, faster onset of action compared to soluble human insulin is maintained regardless of injection site.

<u>Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII)</u>
Insulin Aspart Injection may be used for CSII in pump systems suitable for insulin infusion. CSII should be administered in the abdominal wall. Infusion sites should be rotated.
When used with an insulin infusion pump, Insulin Aspart Injection should not be mixed with any other insulin products.
Patients using CSII should be comprehensively instructed in the use of the pump system and use the correct reservoir and tubing for the pump. The infusion set (tubing and cannula) should be changed in accordance with the instructions in the product information supplied with the infusion set. Patients administering Insulin Aspart Injection by CSII must have an alternative insulin delivery method available in case of pump system failure.

Dirilis Oleh BPOM 05 Agustus 2026