

Public Assessment Report
OCTANATE

INFORMASI PRODUK

- Nama obat : Octanate 250 IU, Octanate 500 IU, dan Octanate 1000 IU
Bentuk sediaan : Serbuk injeksi
Zat aktif : 1. Human coagulation factor VIII 250 iu/vial
2. Human coagulation factor VIII 500 iu/vial
3. Human coagulation factor VIII 1000 iu/vial
Kemasan : 1. Dus, 1 vial serbuk injeksi @ 250 iu + dus, 1 vial pelarut @ 5 ml + 1 disposable syringe + 1 double ended needle + 1 filter needle + 1 infusion set + 2 alcohol swabs
2. Dus, 1 vial serbuk injeksi @ 500 iu + dus, 1 vial pelarut @ 5 ml + 1 disposable syringe + 1 double ended needle + 1 filter needle + 1 infusion set + 2 alcohol swabs + 1 disposable syringe + 1 double
3. Dus, 1 vial serbuk injeksi @ 1000 iu + dus, 1 vial pelarut @ 10 ml + 1 disposable syringe + 1 double ended needle + 1 filter needle + 1 infusion set + 2 alcohol swabs
Pendaftar : PT. Harsen, Jakarta
Produsen : Octapharma Pharmazeutika Produktionsges Mbh, Vienna, Austria
Kategori Registrasi : 1. Registrasi produk biologi yang sudah terdaftar dengan indikasi dan posologi baru
2. Registrasi produk biologi dengan besar kemasan ke-2
3. Registrasi produk biologi dengan besar kemasan ke-3
Indikasi yang diajukan : *Treatment and **prophylaxis** of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency), including previously treated patients (PTPs), previously untreated patients (PUPs) and patients undergoing major and minor surgical procedures; and for the treatment of inhibitors by Immune Tolerance Induction (ITI).*

Octanate can be used for all age groups.

This preparation does not contain von Willebrand factor in pharmacologically effective quantities and is therefore not indicated in von Willebrand's disease

- Posologi yang diajukan : *The **dose** and duration of the substitution therapy depend on the severity of the factor VIII deficiency, on the location and extent of the bleeding and on the patient's clinical condition. The number of units of factor VIII administered is expressed in International Units (IU), which are related to the current **WHO concentrate** standard for factor VIII products. Factor VIII activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or **preferably** in International Units (relative to an International Standard for factor VIII in plasma). One International Unit (IU) of factor VIII activity is equivalent to that quantity of factor VIII in one ml of normal human plasma. On-demand treatment The calculation of the required dosage of factor VIII is based on the empirical finding that 1 **International Unit (IU)** factor VIII per kg body weight raises the plasma factor VIII activity by 1.5 % to 2 % of normal activity. The required dosage is determined using the following formula:*

Required units = body weight (kg) × desired factor

VIII rise (%) (IU/dl) × 0.5

*The amount to be administered and the frequency of administration should always be **oriented** to the clinical effectiveness in the individual case. In the case of the following haemorrhagic events, the factor VIII activity should not fall below the given plasma activity level (in % of normal) in the corresponding period. The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery:*

Degree of haemorrhage/ Type of surgical procedure	Factor VIII level required (%) (IU/dl)	Frequency of doses (hours) / Duration of therapy (days)
<i>Haemorrhage</i>		
<i>Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding</i>	20 – 40	<i>Repeat every 12 to 24 hours. At least 1 day, until the bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing is achieved.</i>
<i>More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma</i>	30 – 60	<i>Repeat infusion every 12 to 24 hours for 3 to 4 days or more until pain and disability are resolved.</i>
<i>Life threatening haemorrhages</i>	60 – 100	<i>Repeat infusion every 8 to 24 hours until threat is resolved.</i>
<i>Surgery</i>		
<i>Minor surgery including tooth extraction</i>	30 – 60	<i>Every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved.</i>
<i>Major surgery</i>	80 – 100 (pre and post operative)	<i>Repeat infusion every 8 to 24 hours until adequate wound healing, then therapy for at least another 7 days to maintain a FVIII activity of 30% to 60%.</i>

Prophylaxis For long-term prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia A, the usual doses are 20 to 40 IU of factor VIII per kg body weight at intervals of 2 to 3 days. In some cases, especially in younger patients, shorter dosage intervals or higher doses may be necessary.

Continuous infusion

Prior to surgery, a pharmacokinetic analysis should be performed to obtain an estimate of clearance. The initial infusion rate can be calculated as follows: Clearance × desired steady state level = infusion rate (IU/kg/hr). After the initial 24 hours of continuous infusion, the clearance should be calculated again every day using the steady state equation with the measured level and the known rate of infusion.

Paediatric population

A clinical study which was conducted in 15 patients of 6 years of age or less did not identify any special dosage requirements for children. For both treatment and prophylaxis, the posology is the same in adults and children

Immune tolerance induction

Interim data of an ongoing investigator initiated study to systematically document patients undergoing ITI therapy with OCTANATE are available. The OCTANATE dosing regime is case-dependent, under the direction of the treating center for each individual. Low responders (inhibitors

Method of administration

Intravenous use.

It is recommended not to administer more than 2 – 3 mL per minute.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

PENGANTAR

Octanate merupakan konsentrat FVIII yang diproduksi dari human plasma menggunakan proses yang mencakup dua tahap inaktivasi virus yaitu dengan penambahan solvent detergent (S/D) dan terminal dry heating (100°C for 30 minutes).

Perubahan klim indikasi dan posologi yang diajukan adalah sesuai sandingan di bawah, yang dapat disimpulkan:

1. Perubahan klim “*Treatment and prevention of bleeding episodes in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency), including previously treated patients (PTPs), previously untreated patients (PUPs) and patients undergoing major and minor surgical procedures; and for the treatment of inhibitors by Immune Tolerance Induction (ITI).*” menjadi “*Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency), including previously treated patients (PTPs), previously untreated patients (PUPs) and patients undergoing major and minor surgical procedures; and for the treatment of inhibitors by Immune Tolerance Induction (ITI).*” pada indikasi.
2. Mencantumkan kalimat “*Octanate can be used for all age groups.*” pada Indikasi.
3. Mencantumkan kalimat “*This preparation does not contain von Willebrand factor in pharmacologically effective quantities and is therefore not indicated in von Willebrand’s disease*” pada Indikasi
4. Mencantumkan beberapa kalimat pada posologi yaitu:
 - 4.1. “*Treatment monitoring. During the course of treatment, appropriate determination of factor VIII levels is advised to guide the dose to be administered and the frequency of repeated infusions. Individual patients may vary in their response to factor VIII, demonstrating different half-lives and recoveries. Dose based on body weight may require adjustment in underweight or overweight patients. In the case of major surgical interventions in particular, precise monitoring of the substitution therapy by means of coagulation analysis (plasma factor VIII activity) is indispensable.*”
 - 4.2. “*In some cases, especially in younger patients, shorter dosage intervals or higher doses may be necessary. Continuous infusion*
Prior to surgery, a pharmacokinetic analysis should be performed to obtain an estimate of clearance. The initial infusion rate can be calculated as follows: Clearance x desired steady state level = infusion rate (IU/kg/hr). After the initial 24 hours of continuous infusion, the clearance should be calculated again every day using the steady state equation with the measured level and the known rate of infusion.” pada bagian Prophylaxis.
 - 4.3. “*Paediatric population*” dan “*For both treatment and prophylaxis, the posology is the same in adults and children*” dan “*Immune tolerance induction*”
 - 4.4. “*Intravenous use*” dan “*For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.*” pada bagian *Method of administration.*

ASPEK MUTU

Tidak ada penilaian aspek mutu pada pengajuan ini.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Tidak ada evaluasi data non-klinik

Studi Klinik

Terdapat 7 studi klinik Octanate dalam pengembangannya yang terdiri dari: AVI-401, AVI-402, AVI 401/402, AVI-406, AVI-407, AVI-408, AVI-403. Selain itu Industri juga menyampaikan studi AVI-404 dan studi ObsITI (Immune Tolerance Induction), kedua studi tersebut merupakan post marketing surveillance dan dilaksanakan pada rentang periode 7 studi klinik di atas dan dievaluasi sebagai bagian dari pelaksanaan studi klinik.

Catatan: semua studi klinik tersebut sudah pernah dievaluasi saat pengajuan awal registrasi Octanate (sebagai Produk Biologi Baru)

1. Studi 1 (AVI-401)

- Judul: *Pharmacokinetic properties, safety and efficacy of Octanate in previously treated patients with severe haemophilia A (Study Protocol No. AVI-401)*
- Tujuan:
Cross-over phase: to show bioequivalence of Octanate and HEMOFIL M, pharmacokinetics, safety, tolerability
Follow-up phase: stability of recovery over time, pharmacokinetics, safety, tolerability
- Populasi:
Severe hemophilia A | Previously treated Patients (PTPs) | Age > 16 years (18-54 yo) | n = 10
- Design:
Phase II / III Cross-over phase: randomized, nonblinded, two-period cross over study
Follow-up phase: open, non controlled, follow-up study

- Regimen dosis:
 - o *Cross-over phase: Octanate, lyophilized powder and water for injection. 40 IU/kg BW single i.v. injection*
 - o *Follow-up phase: open, non controlled, follow-up study*
- Durasi treatment: *Cross-over phase: 1 treatment day each period (5-10 days washout)*
- Parameter penilaian:
 - *Pharmacokinetic: Clearance, MRT, Vdss, AUC, AUMC, K, terminal half-life Recovery*
 - *Efficacy: Efficacy in bleeding situations. surgeries: achievement of hemostasis, loss of blood and requirements of transfusion.*
 - *Safety: Immunogenic potential*
- Hasil Studi
 - a. Farmakokinetik
Waktu paruh terminal yang dihitung untuk FVIII dapat dianggap memadai dan berada dalam kisaran yang telah dilaporkan dalam literatur untuk konsentrat FVIII. Perbandingan langsung dengan HEMOFIL M menunjukkan parameter farmakokinetik yang setara untuk kedua produk. Nilai *recovery* Octanate FVIII:C berkisar antara 78,4–130,1% pada fase *cross-over* (dibandingkan dengan *recovery* HEMOFIL M sebesar 79,7–136,6%). Analisis varian menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna secara statistik antara kedua perlakuan terkait AUCnorm, *clearance* ($p=0,0233$), dan volume distribusi ($p=0,0191$).
 - b. Efikasi
Sebanyak 10 subjek melaporkan 167 perdarahan. Pada delapan subjek, frekuensi perdarahan lebih rendah saat menggunakan Octanate dibandingkan dengan terapi sebelumnya, sedangkan pada dua subjek frekuensinya lebih tinggi selama pengobatan dengan Octanate dibandingkan terapi sebelumnya (disebabkan oleh peningkatan aktivitas fisik). Sebagian besar perdarahan bersifat ringan atau sedang. Lokasi perdarahan yang paling sering terjadi adalah sendi lutut dan pergelangan kaki. Pada lebih dari 85% kasus, perdarahan berlangsung kurang dari satu hari. Selama studi, satu prosedur pembedahan dilakukan pada seorang subjek (artrodesis lutut). Perdarahan tersebut disebabkan oleh teknik pembedahan yang kurang tepat, bukan karena kurangnya efektivitas Octanate.
 - c. Keamanan
Tidak ditemukan serokonversi maupun infeksi virus selama studi. Pemeriksaan inhibitor dengan Bethesda *assay* yang dilakukan pada *baseline* serta pada bulan ke-3 dan ke-6 menunjukkan hasil negatif pada semua kasus. Dilaporkan 3 kejadian tidak diinginkan: 2 kejadian pada penggunaan Octanate (tidak enak badan ringan yang dinilai kemungkinan berhubungan dengan Octanate; artralgia ringan yang dinilai tidak berhubungan dengan Octanate), dan 1 kejadian pada penggunaan Hemofil M (gejala ringan menyerupai flu yang dinilai kemungkinan kecil berhubungan dengan Hemofil M).

Kesimpulan studi:

Seluruh data farmakokinetik, efikasi, dan keamanan dalam studi ini menunjukkan bahwa Octanate merupakan konsentrat FVIII yang aman dan efektif untuk terapi substitusi kronis pada pasien dengan defisiensi FVIII berusia di atas 16 tahun.

2. Studi 2 (AVI-402)

- Judul: *Efficacy and safety of Octanate in previously treated patients with severe haemophilia A*
- Tujuan: *Cross-over part: To show bioequivalence of Octanate and HAEMOCTIN® SDH; pharmacokinetics, safety (tolerability). Open part: pharmacokinetics, efficacy and safety (tolerability, viral safety, and immunogenicity).*
- Populasi:
Severe hemophilia A | Previously Treated Patients (PTPs) | Age \geq 12 years (11-38 yo) | n = 22
- Desain:
Phase II/III Cross-over phase: bioequivalence of Octanate and Haemoctin SDH, pharmacokinetics, safety, tolerability Follow-up phase: stability of recoverover time, safety, tolerability
- Regimen dosis:
Cross-over phase: Octanate, Lyophilized powder and water for injection. 40 IU/kg BW single i.v. injection. Follow-up phase: regular treatment with Octanate as prescribed by physician.
- Durasi treatment: *Cross-over part: one injection of each preparation with a wash-out period of at least 96 hours. Open part: 6 months.*
- Parameter penilaian:
 - Farmakokinetik: *Clearance, MRT, Vdss, AUC, AUMC, K, terminal half-life Recovery*

- Efikasi: *Efficacy in bleeding situations surgeries; achievement of hemostasis, loss of blood and requirements of transfusion.*
 - Keamanan: *Immunogenic potential (Inhibitors, Recovery, PK) Tolerability: Adverse events, Vital signs, Laboratory parameters, Viral safety markers (antiHAV, anti-HBc, anti-HBs and anti parvovirus B19).*
- Hasil studi:
1. Farmakokinetik
 - *Cross-over:*
Berdasarkan data dari 14 subjek yang valid untuk analisis farmakokinetik selama bagian *cross-over* dari studi, dihitung parameter AUC, AUCnorm, Cmax, Cmax norm, t1/2, MRT, *clearance, volume distribution, recovery def. 1*, dan *recovery def. 2* dari faktor VIII untuk Octanate dan HAEMOCTIN® SDH.
Untuk data konsentrasi yang ditentukan menggunakan metode substrat kromogenik, analisis varians menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik antara kedua perlakuan untuk semua parameter ($p > 0,05$). Selain itu, tidak ditemukan efek periode maupun efek urutan yang bermakna secara statistik ($p > 0,05$).
Lebih lanjut, interval kepercayaan 90% untuk seluruh rasio yang diestimasi berada dalam rentang [80%; 125%].
 - *Open part:*
Analisis farmakokinetik untuk bagian open dari studi dilakukan berdasarkan 22 pasien.
Analisis varian dan uji Chi-Square Friedman menunjukkan tidak ada efek waktu yang bermakna secara statistik terhadap *recovery def. 1* dan *recovery def. 2* yang ditentukan pada *baseline*, setelah 3 bulan, dan setelah 6 bulan pengobatan dengan Octanate.
 2. Efikasi:
Semua perdarahan dapat dikendalikan secara efektif dengan dosis Octanate yang relatif rendah. Prosedur pembedahan yang dijelaskan dapat dilaksanakan tanpa masalah pada pasien dengan Hemophilia A berat. Octanate juga telah terbukti aman dan efektif untuk prosedur infus kontinu pada dua kesempatan.
Tingkat keparahan perdarahan dinilai ringan pada 55% kasus, sedang pada 41% kasus, dan berat hanya pada 4% kasus. Lokasi perdarahan yang paling sering adalah lutut (25%), pergelangan kaki (27%), dan siku (25%). Efektivitas pengobatan dengan Octanate dinilai sangat baik pada 90% kasus, baik pada 9% kasus, dan sedang pada 1% kasus.
 3. Keamanan:
Pada lima pasien, dilaporkan adanya kejadian tidak diinginkan selama studi saat mendapatkan pengobatan dengan Octanate. Tidak satu pun dari lima kejadian tersebut tergolong serius, dan semuanya dinilai oleh peneliti sebagai tidak berhubungan dengan obat studi.
Selama studi, tidak ditemukan serokonversi virus. Seluruh pasien juga tetap bebas dari inhibitor sepanjang studi.
- Kesimpulan studi
Sebagai kesimpulan, seluruh data keamanan dan efikasi yang dikumpulkan selama studi menunjukkan bahwa Octanate merupakan sediaan yang aman dan efektif untuk terapi substitusi pada pasien dengan defisiensi faktor VIII berusia di atas 12 tahun
3. **Studi 3 (AVI-401/402 Surgery Report)**
 - Judul: *Efficacy and safety of Octanate® in previously treated patients with severe haemophilia A*
 - Tujuan: *Efficacy and safety of Octanate® in surgical procedures and suitability for continuous infusion (CI). Immunogenic potential (inhibitors to FVIII).*
 - Populasi:
Severe hemophilia A | Previously treated patients | Age ≥ 12/16 years (11-38 yo) | n = 14 (19 surgical procedures)
 - Desain: *Phase III, open label, non controlled,*
 - Regimen dosis:
Octanate treatment scheduled according to prescription of the investigator/treating physician. Intravenous administration.
 - Durasi treatment:
The patients were included before the surgery and received Octanate in the peri-operative and postoperative period as long as required for wound healing/prophylaxis of re-bleed.
 - Parameter penilaian:
 - Efikasi: *Achievement of hemostasis, loss of blood and requirements of transfusion. Development of clearance rate.*
 - Keamanan: *Tolerability (by monitoring vital signs and adverse events). Inhibitors to FVIII, Viral safety markers (antiHAV, anti-HBc, anti-HBs and anti parvovirus B19) before surgery and 8-12 weeks after the last exposure to Octanate.*

- Hasil studi:
 1. Efikasi
 Sebanyak 19 prosedur pembedahan didokumentasikan pada 14 pasien. Pada 18 prosedur, efek hemostatik dinilai baik atau sangat baik, kecuali pada satu pasien (IA/15) yang terus mengalami perdarahan pada fase pascaoperasi, sehingga penilaian tidak dapat dilakukan. Perdarahan tersebut kemudian diketahui disebabkan oleh pembuluh darah yang terbuka dan tidak berkaitan dengan efektivitas hemostatik Octanate.
 Pada hampir semua kasus, kadar FVIII yang terukur melebihi kadar yang diharapkan berdasarkan perhitungan dosis, yang menunjukkan bahwa recovery setelah pemberian Octanate juga memadai selama prosedur pembedahan.
 2. Keamanan
 - Kejadian tidak diinginkan
 - Selama pengobatan dengan Octanate, terjadi 5 kejadian tidak diinginkan pada 5 pasien. Pada 2 kejadian, dinilai terdapat kemungkinan hubungan dengan Octanate yaitu thromboflebitis di lokasi infus dan adanya inhibitor dengan titer rendah.
 - *Viral safety tests*
 - Selama periode sebelum dan sesudah pembedahan, tidak terjadi serokonversi virus.
 - Tanda Vital
 - Tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada tanda vital sebelum dan sesudah pemberian FVIII.
- Kesimpulan studi:
 Efikasi dan keamanan Octanate® pada prosedur pembedahan dinilai baik pada pasien 11-38 tahun.

4. Studi 4 (AVI-404) – Post Marketing Surveillance

- Judul: *Evaluation of Immunogenicity and Viral Safety in Haemophilia A Patients under Therapy with OCTANATE*
- Tujuan: *To assess the immunogenicity and viral safety of OCTANATE in patients with haemophilia A*
- Populasi: *Severe haemophilia A | Previously treated patients | Any age | n = 7*
- Desain: *Open, non controlled/non comparative*
- Regimen dosis: *Octanate treatment according to routine clinical practice. Intravenous administration.*
- Durasi treatment: *Two-year observation period per patient*
- Parameter penilaian:
 - Efikasi: *Prevention and treatment of bleeding episodes and recovery of FVIII.*
 - Keamanan: *Immunogenic potential by testing for inhibitors to FVIII (determined by negative Bethesda assay) and recovery. Viral safety by testing of ALT, HBsAg, antibodies to HIV, HAV, HBs, HBc, HCV and parvovirus B19. Adverse drug reactions.*
- Hasil studi
 1. Efikasi:
 Rata-rata periode pengobatan dengan Octanate adalah 93±32 minggu per pasien. Secara keseluruhan, 1.336 hari paparan terhadap Octanate telah didokumentasikan, dengan rata-rata 191±140 hari paparan per pasien. Dosis rata-rata yang diberikan per hari paparan adalah 21,27 IU/kg berat badan.
 Sebanyak 167 perdarahan diobati dengan dosis rata-rata 24,0 IU/kg berat badan selama rata-rata 1,6 hari menggunakan Octanate. Sebanyak 81% dari episode pendarahan tersebut berhenti dalam waktu 1–2 hari. Penilaian efikasi terapi untuk penanganan perdarahan dinilai “sangat baik” atau “baik” pada 97,4% kasus.
 Sebanyak 80% dari seluruh paparan penggunaan adalah untuk tujuan profilaksis, dengan dosis rata-rata 20,5 IU/kg berat badan. Penilaian efikasi untuk profilaksis dinilai “sangat baik” pada 100% kasus.
 2. Keamanan
 Sebanyak empat pasien mengalami kejadian tidak diinginkan dengan intensitas ringan yang tidak berhubungan dengan obat uji. Tidak ada satupun dari tujuh pasien yang mengembangkan aktivitas inhibitor selama studi. Selain itu, tidak terjadi serokonversi, kecuali serokonversi yang disebabkan oleh vaksinasi.
- Kesimpulan studi:
 Sebagaimana diharapkan berdasarkan data uji klinik dan tingkat pelaporan reaksi obat yang tidak diinginkan secara spontan, Octanate telah terbukti sangat efektif dan dapat ditoleransi dengan baik pada sejumlah terbatas pasien Hemophilia A yang sebelumnya telah mendapatkan terapi.

5. Studi 5 (AVI-406)

- Judul: *Pharmacokinetic properties of Octanate, manufactured at two production sites in previously treated patients with severe haemophilia A, Phase II Study.*
- Tujuan:
 - a. *Primary*

Investigation of the pharmacokinetic properties of Octanate produced at the site in Vienna, Austria and Octanate produced at the site in Lingolsheim, France.

b. *Secondary*

Assessment of immediate tolerability by monitoring levels of inhibitors against FVIII and viral markers.

Assessment of recovery over time.

Further objectives are the assessment of tolerability by monitoring vital signs and adverse events, and the assessment of efficacy in the prevention and treatment of bleeding episodes.

- *Populasi: Severe hemophilia A | Previously treated patients | Age \geq 12 years (22-36 yo) | n = 12*
- *Desain: Phase II Randomized, nonblind, two period, cross-over study, followed by a 6-months open treatment period*
- *Regimen dosis:*
Test product: Octanate (France), lyophilized powder and water for injection.
Dose: A dose of about 40 IU/kg BW intravenously for pharmacokinetic and recovery investigations. During a 6 months substitution therapy Octanate on demand or prophylactically.
Administration Route: intravenous injection.
- *Durasi treatment: Single dose cross-over followed by 6 months substitution treatment.*
- *Parameter penilaian*
 - *Efikasi: Prevention and treatment of bleeding episodes; recovery of FIX over time*
 - *Farmakokinetik: AUC, AUCnorm, Cmax, Cmax.norm, t1/2, MRT, clearance, distribution volume, incremental and absolute recovery.*
 - *Keamanan: Immunogenic potential (inhibitors); Viral safety markers (antiHAV, anti-HBc, anti-HBs and anti-parvovirus B19). Clinical and hematological Investigations Vital signs (pharmacokinetics and recovery); Adverse event monitoring.*
- *Hasil studi*
 1. *Farmakokinetik*
Hasil parameter PK menunjukkan bioekivalen antara Octanate dengan Hemofil M dan Haemoctin, dan Octanate yang diproduksi di Perancis bioekivalen dengan yang diproduksi di Austria.
 2. *Efikasi*
Pengobatan dengan Octanate dinilai “sangat baik” pada 87,2% dan “baik” pada 9,8%. Sebanyak 3% dinilai “sedang”, dan dalam satu kasus dinilai “tidak ada efek”.
Efektivitas pengobatan terhadap episode perdarahan yang terjadi selama studi juga terbukti memadai, dengan 90,8% terapi untuk episode perdarahan dinilai “baik” atau “sangat baik”. Kecuali pada satu kasus perdarahan gastrointestinal yang berlangsung selama 18 hari, seluruh episode perdarahan dapat dihentikan dengan pengobatan Octanate dalam waktu kurang dari 2 hari. Secara rata-rata, dosis harian 26,34 IU/kg berat badan sudah cukup untuk menghentikan perdarahan dalam waktu kurang dari 2 hari.
 3. *Keamanan:*
Penilaian tolerabilitas segera terhadap pengobatan dengan Octanate menunjukkan hasil “sangat baik” pada seluruh pengobatan selama periode studi pada 10 pasien. Pada 2 pasien lainnya, sebagian besar pengobatan juga dinilai “sangat baik”, sementara hanya beberapa pengobatan yang dinilai “baik” dalam hal tolerabilitas.
Terdapat 8 kejadian tidak diinginkan pada 3 pasien, dimana tidak satupun terkait dengan pemberian Octanate. Semua pasien yang ikut penelitian tidak muncul adanya anti-FVIII inhibitor selama rentang penelitian. Tidak ada hasil klinis relevan yang diperoleh dari penentuan parameter hematologi dan kimia klinis, maupun dari pemantauan tanda-tanda vital.
- *Kesimpulan studi:*
Berdasarkan hasil studi yang mengevaluasi (a) bioekivalensi antara Octanate Vienna dan Octanate France, serta (b) keamanan dan efikasi Octanate France selama periode pengobatan 6 bulan, dapat disimpulkan bahwa Octanate France bersifat bioekivalen dengan Octanate Vienna dan merupakan alternatif yang bernilai untuk terapi penggantian rutin yang efektif dan aman pada pasien dengan Hemophilia A berat.

6. Studi 6 (AVI-407)

- *Judul: Immunogenicity and Recovery Properties of Octanate France in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A, Phase III Study.*
- *Tujuan:*
 - a. *Primary*
The primary objective of this clinical study was to assess the immunogenicity of Octanate France by monitoring levels of inhibitors against FVIII (Bethesda assay).
 - b. *Secondary*
Acute tolerability was assessed by monitoring of viral markers (HAV, HBV, Parvovirus B19) at baseline and after 3 and 6 months of treatment with Octanate France. The recovery was determined at baseline and after 3 and 6 months of treatment. Further objectives were the assessment of

tolerability by monitoring vital signs and adverse events, and the assessment of efficacy in the prevention and treatment of bleeding episodes for a period of six months.

- Populasi: *Severe hemophilia A | Previously treated patients | Age \geq 12 years (18-49 yo) | n = 18*
- Desain: *Phase III Single-center, single arm, open label, 6 months treatment.*
- Regimen dosis: *Octanate (France), lyophilized powder and water for injection. Dose: A dose of 30 - 40 IU/kg BW intravenously for recovery investigations. During 6 months substitution therapy Octanate France on-demand or prophylactically. Administration Route: intravenous injection.*
- Durasi treatment: *3 single doses of 40 IU/kg BW for recovery investigations; 6 months substitution treatment.*
- Parameter penilaian:
 - Keamanan: Potensi imunogenisitas (pembentukan inhibitor); penanda keamanan virus seperti anti-HAV, anti-HBc, anti-HBs, dan anti-parvovirus B19; pemantauan tanda vital setelah injeksi; kejadian tidak diinginkan (adverse events); serta pemeriksaan klinis dan hematologis.
 - Efikasi: *Recovery* (perubahan dari waktu ke waktu), serta pencegahan dan pengobatan perdarahan pada pasien dengan Hemophilia A
- Hasil studi:
 1. Keamanan:

Tidak ada inhibitor FVIII yang terbentuk selama 6 bulan terapi.
Penilaian tolerabilitas segera terhadap terapi menunjukkan hasil “sangat baik” pada 861 dari 863 injeksi selama seluruh periode studi, sedangkan 2 injeksi lainnya dinilai “baik” dalam hal tolerabilitas. Penilaian keseluruhan terhadap pengobatan dengan Octanate France setelah 6 bulan terapi juga dinilai “sangat baik” oleh seluruh pasien maupun oleh peneliti.
Secara keseluruhan, 2 kejadian tidak diinginkan yang tidak terkait obat uji. Selain itu, tidak ditemukan serokonversi virus yang berkaitan dengan pemberian Octanate France selama seluruh periode studi. Penentuan parameter hematologi, kimia klinik, maupun pemantauan tanda vital juga tidak menunjukkan temuan yang bermakna secara klinis.
 2. Efikasi

Dari 342 episode perdarahan, 87,4% diklasifikasikan sebagai ringan (minor) dan 12,6% sebagai sedang. Efikasi pengobatan menggunakan Octanate France untuk menangani episode perdarahan dinilai “sangat baik” atau “baik” pada 84,33% dari seluruh pengobatan. Sebanyak 12,24% dinilai “sedang”, dan 3,43% dinilai “tidak efektif”. Seluruh pengobatan yang dinilai tidak efektif tersebut terjadi pada episode perdarahan yang pada akhirnya tetap dapat diatasi setelah pengobatan dengan Octanate France.
Secara rata-rata, dosis harian 16,77 IU/kg berat badan dari Octanate France cukup untuk menghentikan perdarahan dalam waktu \leq 3 hari pada lebih dari 90% episode yang tercatat.
- Kesimpulan studi:

Berdasarkan hasil studi yang mengevaluasi imunogenisitas, keamanan, dan efikasi Octanate France selama periode pengobatan 6 bulan, dapat disimpulkan bahwa produk ini memiliki profil imunogenisitas yang sangat baik serta profil keamanan dan efikasi yang sangat baik. Oleh karena itu, Octanate France dapat dipertimbangkan sebagai alternatif yang bernilai untuk terapi penggantian rutin yang efektif dan aman pada pasien dengan hemofilia A berat.

7. Studi 7 (AVI-408)

- Judul: *Efficacy and Safety in Children with Severe Haemophilia A Treated with Octanate (Phase III)*
- Tujuan:
 - a. *Primary*

The primary objective of this clinical study was to assess the immunogenicity of Octanate by monitoring the levels of inhibitor against FVIII (modified Bethesda assay).
 - b. *Secondary Secondary objectives were:*
 - *To assess the viral safety by monitoring viral markers (HIV, HAV, HBV, HCV, parvovirus B19) at baseline and every 3 months during treatment with Octanate.*
 - *To assess the efficacy of treatment with Octanate for the prevention and/or treatment of bleeding episodes and surgical procedures.*
 - *To assess the tolerability of treatment with Octanate by monitoring the occurrence of adverse events.*
- Populasi: *Severe hemophilia A | Previously treated patients | Age < 6 years (1.1-5.9 yo) | n = 15*
- Desain: *Phase III prospective, non randomized, open-label, non-controlled, single-center, single arm*
- Regimen dosis: *Octanate, lyophilized powder and water for injection.. Dose: A dose of 25 - 30 IU/kg BW intravenously for recovery investigations. During 12-24 month substitution therapy Octanate was given on demand or prophylactically. Administration Route Intravenous injection or CI (surgical interventions).*
- Durasi treatment: *12-24 months substitution treatment with at least 2 recovery determinations.*
- Parameter penilaian:

- Keamanan: Potensi imunogenisitas (pembentukan inhibitor); penanda keamanan virus seperti anti-HAV, anti-HBc, anti-HBs, dan anti-parvovirus B19; kejadian tidak diinginkan; serta pemeriksaan laborat.
 - Efikasi: pencegahan dan pengobatan perdarahan pada pasien dengan Hemophilia A; *recovery* FVIII dalam 6 bulan pertama setelah pengobatan dan setelah pengobatan
- Hasil studi:
1. Keamanan:
 Selama periode penelitian 12–24 bulan, tidak ditemukan inhibitor FVIII (seluruh kadar yang diukur <0,4 BU) sebagai respons terhadap terapi dengan Octanate. Hal ini menunjukkan bahwa produk tersebut tidak memperlihatkan potensi imunogenik pada populasi penelitian.
 Secara keseluruhan, 12 kejadian tidak diinginkan yang dialami oleh 9 pasien dilaporkan selama studi. Pada 2 kejadian, hubungan kausal dengan terapi menggunakan Octanate tidak dapat sepenuhnya dikesampingkan. Kedua kasus tersebut berupa serokonversi terhadap Parvovirus B19 tanpa gejala klinis.
 Selama penelitian juga tidak ditemukan serokonversi yang bermakna secara klinis terkait pengobatan menggunakan Octanate.
 Hasil pemeriksaan laboratorium juga tidak menunjukkan temuan signifikan terhadap keselamatan pasien, dan tidak ditemukan tren perubahan parameter dari waktu ke waktu yang mengindikasikan penurunan kondisi pasien secara persisten. Secara keseluruhan, profil keamanan yang diamati untuk Octanate dalam penelitian ini dinilai memadai untuk produk FVIII yang digunakan secara intravena sebagai terapi substitusi pada pasien dengan Hemophilia A.
 2. Efikasi
 Pemulihan setelah pemberian Octanate dengan dosis 25–30 IU/kg berat badan dievaluasi pada baseline dan pada akhir periode pengobatan (12–24 bulan). Nilai *incremental recovery* (rata-rata geometrik ± standar deviasi, menggunakan uji kromogenik) masing-masing sebesar $1,73 \pm 1,14$ dan $1,96 \pm 1,13\%/IU/kg$ pada baseline dan akhir pengobatan.
 Selama periode penelitian, tercatat 701 perdarahan, dengan 85,2% diklasifikasikan sebagai perdarahan ringan, 13,4% sebagai perdarahan sedang, dan 1,4% sebagai perdarahan berat. Lokasi perdarahan yang paling sering terjadi adalah sendi lutut (20,4%), pergelangan kaki (20,7%), dan sendi siku (13,1%). Dari seluruh perdarahan tersebut, 85% dapat teratasi dalam waktu 1 hari pengobatan menggunakan Octanate dan 98,7% teratasi dalam waktu 3 hari, sementara 1,3% sisanya (9 kasus) terselesaikan dalam waktu hingga 8 hari. Secara keseluruhan, efikasi Octanate dalam menangani perdarahan dinilai “sangat baik”.
- Kesimpulan studi:
 Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa Octanate tidak menunjukkan potensi imunogenik serta memiliki profil keamanan dan efikasi yang sangat baik. Oleh karena itu, produk ini dapat dipertimbangkan sebagai alternatif terapi substitusi yang efektif dan aman bagi pasien dengan hemofilia A berat

8. Studi 8 (AVI-403)

- Judul: *Incidence of inhibitors in previously untreated patients with severe haemophilia A treated with Octanate*
- Tujuan:
 - a. *The primary objective of the study was to assess the immunogenicity of Octanate in previously untreated patients (PUPs) by monitoring the subjects for FVIII (coagulation factor VIII) inhibitors (using the Bethesda assay with Nijmegen modification) every 3–4 exposure days (EDs) until the 20th ED, and thereafter every 10th ED or every 3 months, whichever came first.*
 - b. *The secondary objectives of the study were:*
 - *To assess the viral safety of Octanate in PUPs by monitoring viral markers for human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), hepatitis A virus (HAV), Parvovirus B19 (including PCR [polymerase chain reaction]) and alanine amino transferase (ALAT) at baseline and at 3-month intervals.*
 - *To assess the efficacy of Octanate for the prevention and treatment of bleeding episodes and in surgical procedures.*
 - *To assess the tolerability of Octanate by monitoring the occurrence of adverse events (AEs).*
- Populasi: *Severe hemophilia A (FVIII:C <2%) | Previously untreated patients | No age specified, but, all PUPs were < 6 years (0.01-5.6 yo) | n = 51*
- Desain: *Phase III open-label, non-controlled.*
- Regimen dosis: *Octanate, lyophilized powder and water for injection.. Dose: according to the investigator's recommendations (on-demand or prophylactic). Administration Route: Intravenous injection.*
- Durasi treatment: *A total of 100 EDs or 5 years, whichever occurred first.*
- Parameter penilaian:

- Keamanan: Potensi imunogenisitas (inhibitor FVIII); frekuensi kejadian tidak diinginkan; ada atau tidaknya serokonversi (*viral markers*)
 - Efikasi: pengobatan dan/atau pencegahan perdarahan pada pasien.
- Hasil studi:
1. Keamanan
 Dari 51 subjek dalam populasi keamanan, sebanyak 5 subjek (9,8%) mengembangkan inhibitor FVIII, dan seluruhnya menerima terapi terutama secara on-demand untuk pengobatan perdarahan. Semua inhibitor terdeteksi sebelum mencapai 50 hari paparan (*exposure days/EDs*). Dari jumlah tersebut, 3 subjek (5,9%) mengalami inhibitor yang bermakna secara klinis dan termasuk high responder.
 2. Efikasi
 Octanate diberikan kepada 51 pasien dengan Hemophilia A, dengan rata-rata $136,3 \pm 246,3$ hari paparan (*exposure days/EDs*) dan dosis rata-rata $38,4 \pm 28,6$ IU/kg per hari paparan. Secara keseluruhan tercatat 6.953 hari paparan selama penelitian.
 Penentuan recovery (tidak termasuk data setelah munculnya inhibitor pada pasien yang menjalani *immune tolerance induction/ITI*) dilakukan setidaknya sekali pada 44 pasien dan dua kali pada 36 pasien. Hasil pengukuran recovery tersebut konsisten dengan nilai yang diharapkan pada populasi anak, dengan nilai rata-rata recovery pertama sebesar $2,0 \pm 0,7$ IU/kg dan recovery kedua sebesar $1,9 \pm 0,5$ IU/kg.
 Pada populasi *intention-to-treat (ITT)*—dengan mengecualikan data setelah munculnya inhibitor pada pasien yang menjalani ITI—tercatat 4.722 infus yang diberikan, terdiri dari 2.616 infus (55,4%) untuk profilaksis, 1.824 infus (38,6%) untuk pengobatan episode perdarahan, 201 infus (4,3%) untuk prosedur pembedahan, dan 81 infus (1,7%) untuk penilaian recovery. Hampir seluruh infus dinilai untuk efikasi hemostatik, dan hasilnya menunjukkan bahwa efikasi pemberian Octanate secara dominan dinilai “sangat baik”. Secara keseluruhan, 4.705 kasus (99,6%) dinilai “sangat baik”, 15 kasus (0,3%) “baik”, dan 1 kasus “sedang”.
 Dalam pengobatan 1.480 episode perdarahan, efikasi hemostatik dinilai “sangat baik” pada 99,2% kasus, “baik” pada 0,8%, dan “sedang” pada 0,05% dari total 1.824 infus. Sebagian besar episode perdarahan (93,0%) dapat teratasi dalam satu atau dua hari pengobatan (masing-masing 79,1% dan 13,9%). Seluruh perdarahan ringan serta sebagian besar perdarahan sedang (95,6%) dan berat (76,0%) dapat teratasi dalam tiga hari terapi.
 Untuk terapi profilaksis, hampir seluruh 2.616 infus dinilai memiliki efikasi “sangat baik”, dengan hanya satu infus yang dinilai “baik”. Selain itu, efikasi seluruh infus untuk penilaian *incremental recovery (IVR)* yang memiliki data evaluasi (80 dari 81 infus) juga dinilai “sangat baik”.
 Sebanyak 23 prosedur pembedahan pada 19 pasien yang menggunakan Octanate sebagai perlindungan hemostatik turut dievaluasi. Lima prosedur pada satu pasien yang menjalani ITI tidak dimasukkan dalam analisis. Seluruh 201 infus yang diberikan selama prosedur bedah dinilai memiliki efikasi “sangat baik”. Dari prosedur tersebut, 18 (78,3%) diklasifikasikan sebagai operasi minor dan 5 (21,7%) sebagai operasi mayor. Rata-rata total dosis per hari paparan adalah $56,7 \pm 15,8$ IU/kg untuk prosedur minor dan $59,2 \pm 9,0$ IU/kg untuk prosedur mayor, dengan rata-rata durasi pengobatan masing-masing $5,9 \pm 2,9$ hari paparan dan $8,4 \pm 1,5$ hari paparan.
 3. Keamanan:
 Sebanyak ~9 juta IU Octanate diberikan kepada 51 pasien PUPs dengan Hemophilia A, dengan rata-rata $136 (\pm 246)$ hari paparan. Tolerabilitas terapi dinilai “sangat baik” pada 99,9% infus, dan tidak terdapat kematian selama penelitian berlangsung.
 Secara keseluruhan dilaporkan 261 kejadian tidak diinginkan yang muncul selama pengobatan (*treatment-emergent adverse events/TEAEs*), dengan 45 subjek (88,2%) mengalami setidaknya satu kejadian tidak diinginkan. Selain itu, terdapat 78 kejadian tidak diinginkan serius (*serious adverse events/SAEs*) yang dialami oleh 34 subjek (66,7%). Kejadian tidak diinginkan yang paling sering dilaporkan meliputi serokonversi Parvovirus B19 (31,4%), bronkitis (29,4%), nasofaringitis (23,5%), faringitis (23,5%), serta cedera kepala (17,6%), yang masing-masing dilaporkan pada lebih dari 15% subjek.
 Kejadian tidak diinginkan serius yang mungkin atau kemungkinan besar berkaitan dengan terapi meliputi 16 kasus serokonversi Parvovirus B19 serta perkembangan inhibitor FVIII berat pada 5 subjek.
- Kesimpulan studi:
 Studi ini menunjukkan efikasi yang sangat baik (99,6% infus dinilai “*excellent*”) untuk profilaksis, pengobatan perdarahan, dan profilaksis bedah, serta profil keamanan dan tolerabilitas yang baik, konsisten dengan hasil pada pasien yang sebelumnya telah menerima terapi (PTPs). Secara keseluruhan, Octanate menunjukkan tingkat inhibitor <10%, dengan efikasi dan keamanan yang sangat baik.

9. Studi 9 (ObsITI Interim Study)

- Judul: *A survey on the success of inhibitor elimination using individualised concentrate selection and controlled (high dose) immune tolerance induction (ITI)*
- Tujuan: *The primary objective of this study is to evaluate and document data on the success rate of ITI in haemophilia A patients with newly developed or previously existing inhibitors to FVIII (including patients for whom ITI was previously unsuccessful), preferably treated according to the Bonn protocol.*
- Populasi: *Hemophilia A patients with FVIII inhibitors | Any age | n = 41*
- Desain: *Investigator initiated, prospective and retrospective, non-controlled, multicenter, observational research program*
- Durasi treatment: *Until success in Inhibitor reduction and normalization of recovery and t1/2 of FVIII is achieved, or a maximum treatment period of 36 months.*
- Regimen dosis:
 - *Octanate, lyophilized powder and water for injection.*
 - *Dose:*
 - *For ITI: Low responders (<5 BU): 50-100 IU FVIII/kg BW daily or every second day.*
 - *High responders (>5 BU): 100-150 IU FVIII/kg BW every 12 hours*
 - *For bleeding episodes/surgeries: as required*
 - *Administration Route: Intravenous injection.*
- Parameter penilaian:
 - *Keamanan: Pemantauan reaksi obat yang merugikan dan infeksi; penilaian keseluruhan terhadap kondisi umum pasien.*
 - *Efikasi: Titer inhibitor <0,6 BU; peningkatan pemulihan FVIII >66% dari nilai referensi; waktu paruh FVIII ≥ 6 jam; semuanya sebagai ukuran keberhasilan terapi ITI.*
- Hasil studi:
 1. Keamanan:
 Pemantauan keamanan selama program penelitian terbatas pada dokumentasi reaksi obat yang merugikan (ADR) dan infeksi yang berpotensi mempengaruhi terapi ITI serta penilaian keseluruhan kondisi umum subjek. Dari 41 subjek dalam populasi keamanan, 14 pasien (34,1%) mengalami total 73 ADR, dan tidak ada yang dianggap terkait dengan pengobatan menggunakan Octanate. Sebagian besar kejadian yang dilaporkan adalah infeksi yang umum terjadi pada saluran pernapasan atau sistem gastrointestinal.
 Kondisi umum subjek saat skrining dinilai baik pada semua kasus kecuali satu pasien yang kemudian kondisinya buruk pada dua kali kunjungan berturut-turut akibat pendarahan, yang kemudian ditarik dari penelitian. Tidak ada informasi apakah pendarahan tersebut terkait atau tidak dengan Octanate.
 2. Efikasi
 Respons pengobatan terhadap ITI didefinisikan berdasarkan keberhasilan dalam mencapai tiga kriteria. Kriteria keberhasilan pertama mensyaratkan titer inhibitor <0,6 BU untuk setidaknya 2 pemeriksaan berturut-turut dengan selang waktu minimal 1 minggu. Semua 3 responder rendah mencapai kriteria ini, begitu pula 16 responder tinggi. Rata-rata waktu untuk mencapai kriteria ini adalah 14,0 hari untuk responder rendah (rentang 8–25 hari) dan 140,5 hari untuk responder tinggi (rentang 6–666 hari).
 Kriteria keberhasilan kedua mensyaratkan peningkatan pemulihan FVIII, hingga dan termasuk 1 jam pasca infus, sebesar ≥66% dari nilai referensi 1,5% per IU/kg untuk setidaknya 2 pemeriksaan berturut-turut dengan selang waktu minimal 1 minggu. Semua 3 responder rendah dan 13 responder tinggi mencapai tujuan ini. Rata-rata waktu untuk mencapainya adalah 18,0 hari (rentang 8–25 hari) untuk responder rendah dan 133,8 hari (rentang 6–357 hari) untuk responder tinggi.
 Kriteria keberhasilan ketiga adalah waktu paruh FVIII minimal 6 jam. Dua responder rendah dan 14 responder tinggi telah mencapai kriteria ini. Rata-rata waktu yang dibutuhkan adalah 522,0 hari (rentang 374–670 hari) untuk responder rendah dan 302,3 hari (rentang 45–783 hari) untuk responder tinggi.
 Pada titik interim ini, dengan 19 subjek telah menyelesaikan studi, terapi ITI dinyatakan berhasil sepenuhnya (kriteria I–III tercapai) pada 15 dari 19 subjek tersebut (78,9%), dengan respons parsial (hanya kriteria I tercapai) pada satu subjek (5,3%), dan 3 subjek (15,8%) dikategorikan sebagai kegagalan ITI karena tidak berhasil menyelesaikan periode studi.
 Empat kemungkinan prediktor prognosis buruk untuk keberhasilan ITI dievaluasi dalam studi ini. Dua puluh (58,8%) dari 34 subjek memiliki setidaknya satu prediktor tersebut: 20 subjek berusia lebih dari 7 tahun saat memulai ITI; 19 memiliki jeda waktu lebih dari 2 tahun antara deteksi pertama inhibitor dan awal ITI; 18 memiliki kadar inhibitor lebih dari 10 BU; dan 14 pernah menjalani pengobatan ITI sebelumnya untuk inhibitor.
 Setidaknya satu episode pendarahan selama ITI dilaporkan pada 26 dari 34 subjek (76,5%). Sebanyak 268 episode pada 26 subjek dilaporkan; sebagian besar (49,3%) terjadi pada sendi lutut dan sebagian besar (49,3%) dinilai memiliki intensitas sedang. Satu hari pengobatan diperlukan

untuk 88 episode perdarahan, sementara durasi pengobatan maksimum untuk satu episode adalah 22 hari.

Selama terapi ITI, lima subjek menjalani sembilan prosedur bedah. Rata-rata dosis harian Octanate per operasi adalah $5.401,7 \pm 2.082,53$ IU.

- Kesimpulan studi:

Secara keseluruhan, Octanate menghasilkan respon penuh (78,9%) atau respons parsial (5,3%) pada hampir semua subjek, dengan hanya 15,8% yang gagal dalam terapi ITI, meskipun 58,8% memiliki setidaknya satu faktor prognostik kemungkinan kegagalan ITI.

Tidak ada kejadian trombotik atau masalah keamanan lain yang berkaitan dengan pengobatan Octanate yang dilaporkan.

Hasil evaluasi terhadap perubahan yang diajukan:

1. Untuk mendukung registrasi penambahan indikasi dan posologi baru Octanate dengan mencantumkan indikasi mencakup semua kelompok usia, diserahkan dokumen klinik (9 studi klinik), *Periodic Safety Update Report* periode 1 Desember 2020 - 30 November 2024, dan dokumen *Risk Management Plan* versi 05 tanggal 14 Maret 2018.
2. Perubahan yang diajukan pada bagian indikasi:
 - o Studi klinik yang diserahkan (AVI-401, AVI-402, AVI 401/402, AVI-404, AVI-406, AVI-407, AVI-408, AVI-403, ObsITI) telah dievaluasi saat pengajuan awal registrasi Octanate sebagai Produk Biologi Baru. Studi klinik tersebut telah mencakup semua kelompok usia sesuai persyaratan pada EMA *guideline*.
 - o Perubahan klim "*Treatment and prevention of bleeding episodes in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency), including previously treated patients (PTPs), previously untreated patients (PUPs) and patients undergoing major and minor surgical procedures; and for the treatment of inhibitors by Immune Tolerance Induction (ITI).*" menjadi "*Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency), including previously treated patients (PTPs), previously untreated patients (PUPs) and patients undergoing major and minor surgical procedures; and for the treatment of inhibitors by Immune Tolerance Induction (ITI).*" telah sesuai dengan EMA *guideline* Core SmPC Rev 3.
3. Perubahan yang diajukan pada bagian posologi, secara umum hanya bersifat redaksional dan juga sesuai dengan EMA *guideline* Core SmPC Rev 3.
4. Berdasarkan *Periodic Safety Update Report* periode 1 Desember 2020 - 30 November 2024, tidak terdapat pelaporan terkait *adverse event* serius maupun kematian yang disebabkan oleh Octanate. Sampai periode tersebut, produk Octanate disimpulkan memiliki efikasi dan keamanan yang baik untuk pengobatan pasien Haemophilia A.
5. *Risk Management Plan* versi 05 yang diajukan untuk produk Octanate dapat dipertimbangkan. Tidak ada risiko teridentifikasi dan risiko potensial yang penting. Populasi yang tidak dinilai dalam studi klinik adalah wanita hamil, menyusui, pasien dengan renal atau *hepatic impairment*. Aktivitas farmakovigilans yang dilakukan adalah farmakovigilans rutin.

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Hemofilia A adalah penyakit kelainan pembekuan darah yang disebabkan oleh defisiensi atau tidak adanya faktor pembekuan VIII, yang umumnya diturunkan secara genetik melalui kromosom X. Kondisi ini menyebabkan darah sulit membeku secara normal, sehingga penderita berisiko mengalami perdarahan berkepanjangan, baik akibat cedera ringan maupun secara spontan, terutama pada sendi dan otot. Hemofilia A dapat menimbulkan komplikasi serius seperti kerusakan sendi kronis dan perdarahan internal, terutama pada individu dengan kadar faktor VIII yang sangat rendah.

Octanate terdaftar dengan bentuk sediaan serbuk injeksi. Setiap vial mengandung Human coagulation factor VIII (1000 IU, 500 IU, 250 IU) dan zat tambahan yang digunakan adalah *trisodium citrate dihydrate*, *sodium chloride*, *calcium chloride dihydrate*, *glycine*, dan *water for injection*. Obat ini harus disimpan pada suhu dingin (2-8°C) dan stabil selama 36 bulan. Octanate dikemas dalam vial dengan besar kemasan yaitu:

- Dus, 1 vial serbuk injeksi @ 1000 iu + dus, 1 vial pelarut @ 10 ml + 1 disposable syringe + 1 double ended needle + 1 filter needle + 1 infusion set + 2 alcohol swabs
- Dus, 1 vial serbuk injeksi @ 500 iu + dus, 1 vial pelarut @ 5 ml + 1 disposable syringe + 1 double ended needle + 1 filter needle + 1 infusion set + 2 alcohol swabs
- Dus, 1 vial serbuk injeksi @ 250 iu + dus, 1 vial pelarut @ 5 ml + 1 disposable syringe + 1 double ended needle + 1 filter needle + 1 infusion set + 2 alcohol swabs

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi klinik, PSUR dan RMP, Octanate memiliki

efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

1. Aspek yang menguntungkan

- Studi klinik yang diserahkan (AVI-401, AVI-402, AVI 401/402, AVI-404, AVI-406, AVI-407, AVI-408, AVI-403, ObsITI) telah mencakup semua kelompok usia sesuai persyaratan pada EMA *guideline*.
- Efikasi dalam hal profilaksis episode pendarahan cukup memadai.

2. Aspek yang tidak menguntungkan

- Efek samping yang terjadi selama penggunaan obat adalah tromboflebitis di lokasi infus dan serokonversi Parvovirus B19 tanpa gejala klinis
- Dilaporkan adanya pembentukan inhibitor pada 9.8% subjek.

3. Ketidakpastian dan keterbatasan

Populasi yang tidak dinilai dalam studi klinik adalah:

- wanita hamil dan menyusui.
- pasien dengan *renal* atau *hepatic impairment*.

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Secara keseluruhan Octanate menunjukkan kemanfaatan dalam profilaksis hemofilia A pada semua kelompok umur. Tidak ada efek samping serius yang teridentifikasi dan tidak ada perubahan *issue* keamanan dari persetujuan sebelumnya. Dengan demikian, dipertimbangkan manfaat penambahan indikasi dan posologi Octanate lebih besar dari risikonya.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Octanate diterima sesuai indikasi dan posologi yang diajukan.

Dengan ketentuan:

Secara berkala menyerahkan data Keamanan Pasca Pemasaran (*Periodic Safety Update Report/PSUR*) ke Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotikam Psikotropika, Prekursore, dan Zat Adiktif.

Indication

Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency), including previously treated patients (PTPs), previously untreated patients (PUPs) and patients undergoing major and minor surgical procedures; and for the treatment of inhibitors by Immune Tolerance Induction (ITI).

Octanate can be used for all age groups.

This preparation does not contain von Willebrand factor in pharmacologically effective quantities and is therefore not indicated in von Willebrand's disease

Posology :

The dose and duration of the substitution therapy depend on the severity of the factor VIII deficiency, on the location and extent of the bleeding and on the patient's clinical condition. The number of units of factor VIII administered is expressed in International Units (IU), which are related to the current WHO concentrate standard for factor VIII products. Factor VIII activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or preferably in International Units (relative to an International Standard for factor VIII in plasma). One International Unit (IU) of factor VIII activity is equivalent to that quantity of factor VIII in one ml of normal human plasma. On-demand treatment The calculation of the required dosage of factor VIII is based on the empirical finding that 1 International Unit (IU) factor VIII per kg body weight raises the plasma factor VIII activity by 1.5 % to 2 % of normal activity. The required dosage is determined using the following formula:

$$\text{Required units} = \text{body weight (kg)} \times \text{desired factor}$$

$$\text{VIII rise (\%)} = \text{(IU/dl)} \times 0.5$$

The amount to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case. In the case of the following haemorrhagic events, the factor VIII activity should not fall below the given plasma activity level (in % of normal) in the corresponding period. The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery:

<i>Degree of haemorrhage/ Type of surgical procedure</i>	<i>Factor VIII level required (%) (IU/dl)</i>	<i>Frequency of doses (hours) / Duration of therapy (days)</i>
<i>Haemorrhage</i>		
<i>Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding</i>	<i>20 – 40</i>	<i>Repeat every 12 to 24 hours. At least 1 day, until the bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing is achieved.</i>
<i>More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma</i>	<i>30 – 60</i>	<i>Repeat infusion every 12 to 24 hours for 3 to 4 days or more until pain and disability are resolved.</i>
<i>Life threatening haemorrhages</i>	<i>60 – 100</i>	<i>Repeat infusion every 8 to 24 hours until threat is resolved.</i>
<i>Surgery</i>		
<i>Minor surgery including tooth extraction</i>	<i>30 – 60</i>	<i>Every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved.</i>

Major surgery	80 – 100 (pre and post operative)	Repeat infusion every 8 to 24 hours until adequate wound healing, then therapy for at least another 7 days to maintain a FVIII activity of 30% to 60%.
---------------	-----------------------------------	--

Prophylaxis

For long-term prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia A, the usual doses are 20 to 40 IU of factor VIII per kg body weight at intervals of 2 to 3 days. In some cases, especially in younger patients, shorter dosage intervals or higher doses may be necessary.

Continuous infusion

Prior to surgery, a pharmacokinetic analysis should be performed to obtain an estimate of clearance. The initial infusion rate can be calculated as follows: Clearance × desired steady state level = infusion rate (IU/kg/hr). After the initial 24 hours of continuous infusion, the clearance should be calculated again every day using the steady state equation with the measured level and the known rate of infusion.

Paediatric population

A clinical study which was conducted in 15 patients of 6 years of age or less did not identify any special dosage requirements for children. For both treatment and prophylaxis, the posology is the same in adults and children

Immune tolerance induction

Interim data of an ongoing investigator initiated study to systematically document patients undergoing ITI therapy with OCTANATE are available. The OCTANATE dosing regime is case-dependent, under the direction of the treating center for each individual. Low responders (inhibitors

Method of administration

Intravenous use.

It is recommended not to administer more than 2 – 3 mL per minute.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.