Public Assessment Report
AFSTYLA

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	**AFSTYLA**
Bentuk sediaan	:	Serbuk Injeksi Liofilisasi + Pelarut
Zat aktif	:	Tiap vial mengandung: - Lonoctocog Alfa 500 IU; atau - Lonoctocog Alfa 1000 IU; atau - Lonoctocog Alfa 2000 IU
Kemasan	:	Dus, 1 vial @ 500 IU + 1 vial WFI 2.5 mL + 1 *filter transfer device;* atau Dus, 1 vial @ 1000 IU + 1 vial WFI 2.5 mL + 1 *filter transfer device;* atau Dus, 1 vial @ 2000 IU + 1 vial WFI 5 mL + 1 *filter transfer device*
Pendaftar	:	PT Dexa Medica, Indonesia
Produsen	:	CSL Behring GmbH, Marburg, Jerman
Kategori Registrasi	:	Registrasi Obat dengan Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan	:	AFSTYLA *is indicated in adults and paediatrics with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency) for:* ● *Control and prevention of bleeding episodes,* ● *Routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes.* ● *Perioperative prophylaxis (surgical prophylaxis)*
Posologi yang diajukan	:	*Initiate treatment of AFSTYLA under the supervision of a physician experienced in the treatment of haemophilia.* *The decision for an individual patient on the use of home treatment of bleeding and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A should be made by the treating physician who should ensure that appropriate training is provided and the use is reviewed at intervals.* *<u>Posology</u>* *The dose and duration of the treatment depend on the severity of the factor VIII deficiency, the location and extent of the bleeding, and 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 standard for factor VIII products. Factor VIII activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or in International Units (relative to an International Standard for factor VIII in plasma).* *Each vial label of AFSTYLA states the factor VIII potency in International Units (IU). One IU corresponds to the activity of factor VIII contained in one millilitre of normal human plasma.* *Potency assignment is determined using a chromogenic substrate assay.* *Plasma factor VIII levels can be monitored using either a chromogenic substrate assay or a one-stage clotting assay (see 4.4 Special Warnings and Precautions for Use).* *<u>On demand treatment</u>* *Calculation of the required dose of factor VIII is based on the empirical finding that 1 IU factor VIII per kg body weight raises the plasma factor VIII activity by 2 IU/dL. The expected in vivo peak increase in factor VIII level expressed as IU/dL (or % of normal) is estimated using the following formula:* *Estimated Increment of factor VIII (IU/dL or % of normal) = [Total Dose (IU)/body weight (kg)] x 2 (IU/dL per IU/kg)* *The dose to achieve a desired in vivo peak increase in factor VIII level may be calculated using the following formula:* *Dose (IU) = body weight (kg) x Desired factor VIII rise (IU/dL or % of normal)*

Dirilis Badan POM 24 Juni 2026

x 0.5 (IU/kg per IU/dL)

The amount to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case.

A guide for dosing AFSTYLA for the control and prevention of bleeding episodes is provided in the following table. Consideration should be given to maintaining a factor VIII activity at or above the target range:

Degree of haemorrhage / Type of surgical procedure	***Factor VIII level required (% or IU/dl***	***Frequency of doses (hours) / Duration of therapy (days)***
Haemorrhage		
Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding	*20 - 40*	*Repeat injection every 12 – 24 hours until bleeding is resolved.*
More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma	*30 - 60*	*Repeat injection every 12 – 24 hours until bleeding is resolved.*
Life-threatening haemorrhages	*60 - 100*	*Repeat injection every 8 - 24 hours until bleed is resolved.*
Surgery		
Minor including tooth extraction	*30 - 60*	*Repeat injection every 24 hours for at least 1 day, until healing is achieved.*
Major	*80 – 100 (pre- and postoperative)*	*Repeat injection every 8 - 24 hours until adequate wound healing, then continue therapy for at least another 7 days to maintain a factor VIII activity of 30 % - 60 % (IU/dL).*

Prophylaxis
The recommended starting regimen is 20 to 50 IU/kg of AFSTYLA administered 2 to 3 times weekly.

The regimen may be adjusted based on patient response.

Previously untreated patients (PUPs)
Overall, the safety and efficacy profile of AFSTYLA in PUPs was consistent with the benefit-risk profile reported in the previously treated patients (PTPs) except for the occurrence of neutralising antibodies, which is a recognised risk of FVIII replacement therapy in this patient population (see section 4.4).

Paediatric population
Higher and/or more frequent dosing based on body weight may be needed because clearance (based on per kg body weight) has been shown to be higher in the paediatric population (0 to 12 years of age).

Currently available data are described in section 5.2.

Geriatric population
Clinical studies of AFSTYLA did not include subjects aged over 65 years.

Monitoring for inhibitors
Patients should be monitored for the development of factor VIII inhibitors. See

Dirilis Badan POM 24 Juni 2026

also section 4.4.

Method of administration
Intravenous use.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6. The reconstituted preparation should be injected slowly at a rate comfortable for the patient.

The patient should be observed for any immediate reaction. If any reaction takes place that might be related to the administration of AFSTYLA, the rate of injection should be decreased or the application should be stopped, as required by the clinical condition of the patient (see also section 4.4).

PENGANTAR

Afstyla merupakan produk biologi yang berisi lonoctocog alfa (*human coagulation factor VIII single-chain*) yang merupakan suatu protein murni (*purified protein*) yang memiliki 1.444 asam amino dengan berat molekul sekitar 170 kDa, diproduksi dengan teknologi rekombinan DNA dalam sel *Chinese Hamster Ovary* (CHO) dan dibuat tanpa penambahan protein yang berasal dari manusia atau hewan pada proses kultur sel, pemurnian atau formulasi akhir.
Hemofilia A merupakan kelainan pembekuan darah herediter terkait kromosom X yang disebabkan oleh penurunan kadar faktor VIII, sehingga memicu perdarahan hebat pada sendi, otot, atau organ dalam. Kondisi ini ditangani melalui terapi pengganti untuk meningkatkan kadar faktor VIII plasma, sehingga defisiensi dan kecenderungan perdarahan dapat dikoreksi secara sementara.
Lonoctocog Alfa adalah suatu *human coagulation factor VIII* rekombinan berbentuk *single chain* dengan domain-B terpotong, dimana rantai berat dan rantai ringan terikat secara kovalen, serta memiliki afinitas tinggi terhadap *factor von Willebrand* (VWF).

ASPEK MUTU

Afstyla merupakan produk biologi berupa serbuk injeksi liofilisasi dengan pelarut, mengandung lonoctocog alfa (*human coagulation factor VIII single-chain*). Zat tambahan yang digunakan adalah L-Histidine, Calcium Chloride Dihydrate, Sucrose, Polysorbate 80, Sodium Chloride, dan Hydrochloric Acid. Afstyla dikemas dalam vial disertai 1 vial pelarut (*water for injection*) dan 1 *filter transfer device.* Afstyla tersedia dalam 3 varian besar kemasan, yaitu dus, 1 vial @ 500 IU + 1 vial WFI 2.5 mL + 1 *filter transfer device;* atau dus, 1 vial @ 1000 IU + 1 vial WFI 2.5 mL + 1 *filter transfer device;* atau dus, 1 vial @ 2000 IU + 1 vial WFI 5 mL + 1 *filter transfer device*. Produk ini harus disimpan pada suhu dingin (2-8°C). Produk harus digunakan maksimal 4 jam setelah direkonstitusi.

Zat aktif

Zat aktif Afstyla adalah lonoctocog alfa (rVIII-SingleChain), yaitu *recombinant human single-chain coagulation factor VIII* yang diproduksi *menggunakan genetically engineered Chinese Hamster Ovary (CHO) cell line*. Proses pembuatan zat aktif meliputi tahapan produksi *Bulk Drug Intermediate* (BDI) yang dilanjutkan dengan proses pemurnian untuk menghasilkan *Drug Substance* (DS). Produksi BDI dan DS dilakukan oleh CSL Behring GmbH, Marburg, Germany, dengan tahapan BDI pada Emil-von-Behring-Straße 76 dan tahapan DS pada Görzhäuser Hof, 35041 Marburg, Germany. Kedua area tersebut merupakan bagian dari satu campus CSL Behring GmbH yang berada dalam satu organisasi, badan hukum dan sistem mutu. CMC Biologics, Copenhagen, Denmark merupakan fasilitas yang digunakan pada tahap pengembangan dan produksi awal BDI dan tidak lagi merupakan fasilitas produksi saat ini.

Proses pembuatan menggunakan tahapan bioproses dan pemurnian dengan parameter proses dan kontrol selama proses yang telah ditetapkan. Proses pembuatan BDI dan DS telah melalui validasi dan hasil PPQ menunjukkan bahwa proses dapat menghasilkan produk yang secara konsisten memenuhi atribut mutu yang ditetapkan. Studi *comparability* juga menunjukkan bahwa perubahan *site* dan skala tidak memberikan dampak negatif terhadap mutu produk.

Karakterisasi, pengendalian pengotor, spesifikasi dan metode analisis telah ditetapkan untuk memastikan identitas, potensi, kemurnian, atribut fisikokimia dan keamanan mikrobiologi zat aktif. Hasil analisis bets yang tersedia memenuhi spesifikasi yang ditetapkan. Data stabilitas juga mendukung penyimpanan DS pada suhu ≤ -65°C selama 36 bulan.

Obat Jadi

Afstyla merupakan serbuk injeksi liofilisasi yang dilengkapi pelarut WFI, mengandung lonoctocog alfa dalam kekuatan 500 IU, 1000 IU dan 2000 IU. Produk dikemas dalam vial kaca *type I* dengan *stopper bromobutyl* dan *aluminium crimping cap*, serta dilengkapi vial WFI dan *filter transfer device* sebagai bagian dari kemasan. Setelah rekonstitusi, produk berupa larutan hampir tidak berwarna, jernih hingga sedikit opalesen dan bebas dari partikel yang terlihat.

Formulasi obat jadi dikembangkan melalui studi formulasi dan stabilitas dengan mempertimbangkan karakteristik *rVIII-SingleChain* dan kemungkinan jalur degradasinya. Formula akhir mengandung L-histidine, polysorbate 80, calcium chloride, sodium chloride dan sucrose. Pemilihan eksipien didasarkan pada fungsinya dalam mempertahankan stabilitas protein, mengurangi agregasi dan degradasi selama proses pembekuan, liofilisasi dan rekonstitusi, serta mempertahankan pH dan tonisitas yang sesuai untuk pemberian intravena.

Proses pembuatan obat jadi telah divalidasi, termasuk tahapan filtrasi steril dan proses aseptik. Pengendalian dilakukan melalui parameter proses dan *in-process controls* yang telah ditetapkan. Hasil analisis bets *pilot scale* dan *commercial scale* yang tersedia memenuhi spesifikasi pelulusan obat jadi. Pengotor terkait produk dan proses juga dikendalikan, sedangkan hasil pengujian endotoksin dan sterilitas pada bets yang tersedia memenuhi persyaratan.

Studi stabilitas obat jadi menunjukkan *shelf-life* 36 bulan pada suhu 2–8°C, dengan data yang juga mendukung penyimpanan pada suhu 25°C selama 3 bulan. Produk perlu dilindungi dari cahaya. Studi stabilitas setelah rekonstitusi menunjukkan bahwa produk secara fisikokimia stabil hingga 48 jam pada suhu 20–25°C. Namun, karena produk tidak mengandung pengawet antimikroba, produk yang telah direkonstitusi harus digunakan sesegera mungkin dan dalam waktu maksimal 4 jam. Jadi, angka 48 jam merupakan hasil studi stabilitas fisikokimia, bukan batas waktu penggunaan produk setelah rekonstitusi. Batas penggunaan yang diajukan tetap 4 jam.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil evaluasi, secara umum mutu zat aktif dan obat jadi Afstyla telah didukung oleh proses manufaktur yang tervalidasi, pengendalian atribut mutu yang sesuai, spesifikasi dan metode pengujian yang memadai serta data stabilitas yang mendukung masa simpan produk. Studi stabilitas juga mendukung stabilitas produk setelah rekonstitusi, dengan batas penggunaan ditetapkan maksimal 4 jam karena produk tidak mengandung pengawet antimikroba. Tidak terdapat temuan yang bersifat kritis terhadap mutu produk. Beberapa data tambahan masih diminta, antara lain terkait CPV, analisis bets produksi terkini, overfill, nitrosamine, kualifikasi *secondary working standard* polysorbate 80, serta kualifikasi komponen tertentu pada kemasan pelarut WFI. Secara keseluruhan, aspek mutu zat aktif dan obat jadi Afstyla dapat diterima dengan memperhatikan pemenuhan data tambahan yang diminta.

ASPEK KHASIAT KEAMANAN

STUDI NON KLINIK

Studi non klinik yang dilakukan meliputi 11 studi farmakologi, 3 studi farmakokinetik dan 6 studi toksikologi.Hasil studi non klinik (in vitro dan in vivo) menunjukkan:

- Efek farmakodinamik Lonoctocog alfa sebanding dengan Helixate® (Octocog alfa), Refacto AF® (Moroctocog alfa) dan Advate® (Octocog alfa). Efek farmakodinamik dinilai berdasarkan uji pembentukan thrombin, tromboelastografi, uji aPTT, uji aktivitas factor VIII, dan uji efikasi hemostatik.
- Lonoctocog alfa tidak menyebabkan perubahan perilaku, gangguan neurologis, dan tidak mempengaruhi fungsi respirasi berdasarkan uji safety pharmacology pada cynomolgus monkey dan anjing.
- Lonoctocog alfa dapat ditoleransi dengan baik, tidak ditemukan toksisitas sistemik yang bermakna pada dosis tinggi (1250 IU/kg).

STUDI KLINIK

A. Studi Klinik Fase I/III (CSL627_1001)

Studi ini menilai farmakokinetik, efikasi dan keamanan rVIII SingleChain pada pasien hemofilia A berat dengan kadar aktivitas faktor VIII (FVIII:C < 1%). Studi ini untuk mendukung indikasi penggunaan pada pasien hemofilia A usia ≥ 12 tahun *(previously treated).*

- Hasil studi farmakokinetik pada pasien hemofilia A menunjukkan profil farmakokinetik Lonoctocog alfa umumnya similar dengan produk pembanding yaitu Advate.
- Efikasi Lonoctocog alfa dalam pengobatan episode perdarahan (terapi *on-demand*) maupun

profilaksis pada pasien hemofilia A (n=173) dapat ditunjukkan sebagai berikut:

- Lonoctocog alfa menunjukkan tingkat keberhasilan pengobatan episode perdarahan (penilaian hemostasis "sangat baik/baik") pada analisis utama keseluruhan rata-rata mencapai 92,3%. Keberhasilan pengobatan similar antara kedua regimen (on demand 92,4% vs profilaksis 92,2%) serta similar antara kelompok usia (95,7% pada usia 12-<18 tahun [seluruhnya pada regimen profilaksis] dan 92,1% pada usia 18-65 tahun). Pada analisis sensitivitas, tingkat keberhasilan pengobatan pada kelompok *on-demand* mencapai 94.5%.
- 93,5% episode perdarahan dapat dikendalikan secara efektif dengan pemberian 1-2 injeksi Lonoctocog alfa.

- Efikasi Lonoctocog alfa dalam pencegahan rutin episode perdarahan pada pasien hemofilia A dapat ditunjukkan sebagai berikut:
  - Pada kelompok profilaksis, nilai median Annualized Spontaneous Bleeding Rate (AsBR) 0,0 dan nilai median *Annualized Bleeding Rate* (ABR) 1,14 episode perdarahan/subjek/tahun. Nilai ini lebih rendah ($p < 0,0001$) dibandingkan dengan kelompok on-demand, yaitu 0,00 vs 11,73 untuk AsBR dan 1,14 vs 19,64 untuk ABR.
  - Sebagian besar subjek yang menerima profilaksis Lonoctocog alfa dengan dosis 20–50 IU/kg diberikan 2–3 kali per minggu, dengan rata-rata dosis bulanan sekitar 374,5 IU/kg per subjek.
- Dilakukan 16 prosedur pembedahan selama studi dan seluruh prosedur menunjukkan tingkat keberhasilan profilaksis bedah sebesar 100% dengan nilai yang dikategorikan sangat baik/baik.
- Data keamanan berdasarkan hasil studi CSL627_1001 dengan total 174 subjek, menunjukkan Lonoctocog alfa relatif aman dan dapat ditoleransi. Tidak ada laporan terjadi pembentukan inhibitor faktor VIII. Treatment-Emergent Serious Adverse Event (TESAE) dilaporkan terjadi pada 4 (2,3%) subjek berupa gangguan umum dan reaksi lokal pemberian seperti (menggigil, nyeri, demam dan perasaan panas), 3 (1,7%) subjek gangguan saraf (pusing, paresthesia), 3 (1,7%) subjek gangguan kulit dan jaringan subkutan (eritema, gatal, ruam), 2 (1,1%) subjek hipersensitif.

B. Studi Klinik Fase III (CSL627_3002)

Studi ini menilai farmakokinetik, efikasi, dan keamanan rVIII-SingleChain pada populasi pediatrik dengan hemofilia A berat. Studi ini mendukung indikasi penggunaan pada pasien hemofilia A usia < 12 tahun *(previously treated).* Studi ini melibatkan 39 subjek usia (20 subjek usia 0 hingga <6 tahun dan 19 subjek usia ≥ 6 hingga <12 tahun) yang sebelumnya telah diobati dengan FVIII baik sebagai profilaksis atau terapi perdarahan.

- Setelah pemberian dosis tunggal Lonoctocog alfa, profil farmakokinetik Lonoctocog alfa tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok usia 0-<6 tahun dan ≥ 6 tahun - <12 tahun. Pada uji menggunakan *chromogenic substrate assay* (ChS), nilai Cmax sebesar 80,2 vs 83,5 IU/dL, IR sebesar 1,60 vs 1,66 (IU/dL)/(IU/kg), AUCinf sebesar 1080 vs 1170 IU*h/dL, CL sebesar 5,07 vs 4,63 mL/h/kg), t1/2 sebesar 10,4 vs 10,2 jam), serta nilai MRT sebesar 12,4 vs 12,3 jam.
- Efikasi Lonoctocog alfa dalam pengobatan episode perdarahan (terapi on-demand) dapat ditunjukkan berdasarkan :
  - Parameter efikasi hemostatic keseluruhan (*overall*) yang dinilai "excellent" (296 episode, 85,3%), "good" (38 episode, 11,0%) dan "moderate" (12 episode, 3,5%). Keberhasilan terapi keseluruhan rata-rata mencapai 96,3% (100% pada regimen *on-demand* dan 94.0% pada regimen profilaksis).
  - Tingkat keberhasilan keseluruhan pada subjek usia 0-<6 tahun mencapai 94.0% (seluruhnya pada regimen profilaksis), sedangkan pada subjek usia ≥6 tahun - <12 tahun mencapai 96,6% (100% pada *on-demand* dan 93.9% pada regimen profilaksis).
  - 95,7% episode perdarahan dapat dikendalikan secara efektif dengan pemberian 1-2 injeksi Lonoctocog alfa, dengan dosis rerata 27,6 IU/kg per episode perdarahan dan 27,3 IU/kg per injeksi per episode perdarahan.

- Efikasi Lonoctocog alfa dalam pencegahan rutin episode perdarahan dapat ditunjukkan berdasarkan parameter:
  - Nilai median ABR lebih rendah pada kelompok usia 0 hingga < 6 tahun (2,12) dibandingkan dengan kelompok usia ≥ 6 hingga < 12 tahun (5,11) (dengan mean ABR masing-masing 3,00 dan 6,94). Nilai median AsBR adalah 0,00 pada kedua kelompok usia (dengan mean AsBR masing-masing 0,81 dan 2,39).
  - Nilai median ABR lebih rendah pada subjek yang menerima profilaksis dengan rejimen 3 kali per minggu (2,30) dibandingkan dengan subjek yang menerima regimen 2 kali per minggu (4,37), meskipun median AsBR adalah 0,00 pada kedua regimen.
- Penggunaan lonoctocog alfa pada usia anak <12 tahun relatif aman dan dapat ditoleransi. Tidak ada laporan terjadi pembentukan inhibitor faktor VIII. TESAE yang dilaporkan berupa nasofaringitis (16,7%), rhinitis (4,8%), ISPA (4,8%) serta artralgia (9,5%), batuk (8,3%), dan sakit kepala (8,3%). 2 subjek (2,4%) mengalami 2 kejadian eritema ringan.

C. Studi Klinik Fase III (CSL627_3001)

Studi ini menilai keamanan penggunaan jangka panjang rVIII SingleChain yang melibatkan total 154 subjek laki-laki dengan hemofilia A berat (132 subjek usia 12 – 65 tahun dari studi CSL627_1001 dan 22 subjek usia 0 – 12 tahun dari studi CSL627_3002). Hasil studi menunjukkan bahwa:

- Sebanyak 152 subjek (98,7%) mencapai ≥50 hari pajanan (exposure days/EDs), dan 109 subjek (70,8%) mencapai ≥100 EDs. Rata-rata (SD) hari pajanan berbeda antar kelompok usia, yaitu 85,6 EDs pada subjek usia 0 hingga < 6 tahun; 100,6 EDs pada subjek usia ≥ 6 hingga < 12 tahun; 123,4 EDs pada subjek usia ≥ 12 hingga < 18 tahun; dan 157,0 EDs pada subjek usia ≥ 18 hingga ≤ 65 tahun
- Lonoctocog alfa relatif aman dan dapat ditoleransi. Tidak ada laporan terjadi pembentukan inhibitor faktor VII. Efek samping dilaporkan berupa infeksi dan infestasi (25 subjek, 16,2%), cedera, keracunan, serta komplikasi procedural (13 subjek, 8,4%), Gangguan sistem muskuloskeletal dan jaringan ikat (5 subjek, 3,2%), nasofaringitis (8 subjek, 5,2%) dan infeksi saluran pernapasan atas (4 subjek, 2,6%).

D. Studi PUPs

Studi ini menilai khasiat dan keamanan rVIII-SingleChain pada subjek dengan hemofilia A berat *(previously untreated)* yang berusia 0 - < 18 tahun (n= 24). Hasil studi menunjukkan bahwa:

- Sebanyak 12 dari 24 subjek menunjukkan pembentukan inhibitor Factor VIII, 6 diantaranya dengan kadar tinggi (>5 BU/mL).
- Efikasi Lonoctocog alfa dalam pengobatan episode perdarahan (terapi on-demand dan profilaksis) dapat ditunjukkan:
  - Sebanyak 92.1% episode perdarahan berhasil diobati dengan respon hemostatik “sangat baik atau baik” dan 88,9% terkendali dengan 1-2 injeksi rVIII-SingleChain.
  - Tingkat keberhasilan pengobatan pada subjeck PUPs mencapai 93,6% saat kondisi inhibitor-negatif dan 68.4% saat kondisi inhibitor-positif.
  - Nilai median ABR untuk regimen on-demand yaitu 3,76 ; median ABR untuk perdarahan spontan adalah 1,15.
  - Nilai median ABR untuk regimen profilaksis yaitu 1,84 ; median ABR untuk perdarahan spontan adalah 0,88.
  - Tidak ditemukan perbedaan klinis yang bermakna pada nilai ABR dan AsBR antara kondisi subjek inhibitor-positif dan inhibitor-negatif.
  - Pada 3 prosedur pembedahan yang dilakukan, tingkat keberhasilan adalah 100% (nilai sangat baik/baik).
- Profil keamanan lonoctocog alfa pada pasien usia 0-<18 tahun yang belum pernah menerima pengobatan sebelumnya menunjukkan hasil yang konsisten dengan subjek yang telah menerima pengobatan. Tidak ditemukan kasus TEAE baru selama periode pengamatan.

E. PBRER Periode 14 April 2023–13 April 2024

Tidak ada informasi baru yang mengubah profil manfaat-risiko rVIII-SingleChain. rVIII-SingleChain tetap aman dan efektif untuk mencegah perdarahan pada pasien hemofilia A pada anak dan dewasa.

F. RMP Versi 6.1 Tanggal 03 Mei 2022

- *Safety concern* berupa *important identified risk*, yaitu reaksi hipersensitivitas/anafilaksis dan perkembangan inhibitor.
- Aktivitas minimisasi risiko yang direncanakan yaitu aktivitas rutin.
- Aktivitas farmakovigilans yang direncanakan yaitu aktivitas rutin dan aktivitas tambahan berupa pengumpulan data melalui *follow-up* (FUP) *questionnaire* khusus serta partisipasi dalam registri (EUHASS, ATHN 8 dan PedNet).

Dengan demikian, RMP dipertimbangkan dapat diterima.

Dirilis Badan POM 24 Juni 2026

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Afstyla merupakan produk biologi yang mengandung lonoctocog alfa, yaitu *recombinant human single-chain coagulation factor VIII*, yang diindikasikan pada pasien dewasa dan pediatrik dengan hemofilia A untuk pengendalian dan pencegahan episode perdarahan serta profilaksis rutin dan perioperatif. Hemofilia A merupakan kondisi akibat defisiensi faktor VIII sehingga terapi penggantian faktor VIII diperlukan untuk membantu mengendalikan dan mencegah perdarahan.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan obat jadi Afstyla 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*. Proses produksi telah divalidasi dan didukung dengan studi yang memadai, termasuk studi *comparability*, sedangkan data stabilitas mendukung masa simpan produk selama 36 bulan pada kondisi penyimpanan yang ditetapkan.

- Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi klinik, Afstyla memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:Aspek yang menguntungkan:
  - Lonoctocog alfa menunjukkan efektivitas yang konsisten dalam pengobatan episode perdarahan pada pasien hemofilia A berat. Pada pasien usia ≥12 hingga 65 tahun *(previously treated)*, keberhasilan pengobatan dengan respons hemostatik *excellent/good* mencapai 92,3%, dengan 93,5% episode perdarahan dapat dikendalikan dengan 1–2 injeksi. Pada populasi pediatrik < 12 tahun *(previously treated)*, keberhasilan terapi sebesar 96,3%, dengan 95,7% episode perdarahan terkendali dengan 1–2 injeksi. Pada pasien 0 - <18 tahun *(previously untreated)*, 92,1% episode perdarahan berhasil ditangani dengan respons hemostatik sangat baik/baik, dan 88,9% episode dapat dikendalikan dengan 1–2 injeksi.
  - Lonoctocog alfa menunjukkan manfaat dalam mencegah perdarahan pada pasien hemofilia A melalui terapi profilaksis, dengan median ABR sebesar 1,14 episode/subjek/tahun dan median AsBR sebesar 0,00, yang secara statistik lebih rendah dibandingkan kelompok *on-demand* dengan ABR 19,64 dan AsBR 11,73 (p<0,0001). Pada populasi pediatrik, median ABR juga relatif rendah, yaitu 2,12 pada usia 0–<6 tahun dan 5,11 pada usia ≥6–<12 tahun, dengan median AsBR 0,00 pada kedua kelompok usia. Pada regimen profilaksis tiga kali seminggu, median ABR sebesar 2,30 dibandingkan 4,37 pada regimen dua kali seminggu.
  - Data menunjukkan efektivitas yang baik dalam mempertahankan hemostasis selama prosedur pembedahan. Seluruh prosedur pembedahan mencapai keberhasilan hemostatik yang dikategorikan *excellent/good* (100%).
  - Data pajanan jangka panjang menunjukkan 98,7% subjek mencapai ≥50 exposure days dan 70,8% mencapai ≥100 exposure days. Tidak ditemukan sinyal keamanan baru yang secara bermakna mengubahprofil keamanan lonoctocog alfa selama periode observasi.

- Aspek yang tidak menguntungkan :
  - Sebanyak 50% subyek pada studi PUPs mengalami pembentukan inhibitor, dengan 6 subjek mengalami inhibitor berkadar tinggi (>5 BU/mL). Selain itu, keberhasilanpengobatan pada subjek PUPs secara keseluruhan lebih rendah pada subjek inhibitor-positif dibandingkan inhibitor-negatif, yaitu masing-masing 68,4% dan 93,6%.
  - Berbagai efek samping dilaporkan dalam studi klinik, antara lain menggigil, nyeri, demam, perasaan panas, pusing, parestesia, eritema, pruritus, ruam, nasofaringitis, rinitis, artralgia, batuk, sakit kepala, reaksi lokal, gangguan umum, gangguan sistem saraf, gangguan kulit dan jaringan subkutan, serta infeksi dan gangguan saluran pernapasan.
  - Sebagai terapi penggantian faktor VIII, lonoctocog alfa memerlukan pemberian secara intravena secara berulang. Pada kelompok profilaksis, sebagian besar subjek menerima dosis 20–50 IU/kg sebanyak 2–3 kali per minggu. Frekuensi pemberian tersebut dapat menjadi beban terapi, khususnya pada pasien anak dan pasien yang memerlukan terapi profilaksis jangka panjang.

- Ketidakpastian dan keterbatasan :
  - Belum ada data penggunaan pada usia di atas 65 tahun.
  - Belum ada data penggunaan pada ibu hamil dan ibu menyusui.

Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:

Secara keseluruhan Afstyla menunjukkan kemanfaatan untuk indikasi yang diajukan. Kejadian efek samping yang terjadi dapat ditoleransi dengan baik. Berdasarkan hal tersebut, manfaat Afstyla dipertimbangkan lebih besar dari risikonya.

KEPUTUSAN
Mempertimbangkan data khasiat, keamanan, dan mutu di atas, diputuskan registrasi produk biologi baru Afstyla serbuk injeksi liofilisasi + pelarut **diterima** dengan indikasi dan posologi sebagai berikut:

Indikasi

AFSTYLA *is indicated in adults and paediatrics with haemophilia A(congenital factor VIII deficiency) for:*

- *Control and prevention of bleeding episodes,*
- *Routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleedingepisodes.*
- *Perioperative prophylaxis (surgical prophylaxis)*

Posologi
Initiate treatment of AFSTYLA under the supervision of a physician experiencedin the treatment of haemophilia.

The decision for an individual patient on the use of home treatment of bleeding and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A should be made by the treating physician who should ensure that appropriate training is provided and the use is reviewed at intervals.

Posology
The dose and duration of the treatment depend on the severity of the factor VIII deficiency, the location and extent of the bleeding, and 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 standard for factor VIII products. Factor VIII activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or in International Units (relative to an International Standard for factor VIII in plasma).

Each vial label of AFSTYLA states the factor VIII potency in International Units(IU). One IU corresponds to the activity of factor VIII contained in one millilitre of normal human plasma.

Potency assignment is determined using a chromogenic substrate assay.
Plasma factor VIII levels can be monitored using either a chromogenic substrate assay or a one-stage clotting assay (see 4.4 Special Warnings and Precautions for Use).

On demand treatment
Calculation of the required dose of factor VIII is based on the empirical finding that 1 IU factor VIII per kg body weight raises the plasma factor VIII activity by2 IU/dL. The expected in vivo peak increase in factor VIII level expressed as IU/dL (or % of normal) is estimated using the following formula:
Estimated Increment of factor VIII (IU/dL or % of normal) = [Total Dose (IU)/body weight (kg)] x 2 (IU/dL per IU/kg)

The dose to achieve a desired in vivo peak increase in factor VIII level may be calculated using the following

formula:Dose (IU) = body weight (kg) x Desired factor VIII rise (IU/dL or % of normal) x 0.5 (IU/kg per IU/dL)

The amount to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case.

A guide for dosing AFSTYLA for the control and prevention of bleeding episodes is provided in the following table. Consideration should be given to maintaining a factor VIII activity at or above the target range:

Degree of haemorrhage / Type of surgical procedure	***Factor VIII level required (% or IU/dl***	***Frequency of doses (hours) / Duration of therapy (days)***
Haemorrhage		
Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding	*20 - 40*	*Repeat injection every 12 – 24 hours until bleeding is resolved.*
More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma	*30 - 60*	*Repeat injection every 12 – 24 hours until bleeding is resolved.*
Life-threatening haemorrhages	*60 - 100*	*Repeat injection every 8 - 24 hours until bleed is resolved.*
Surgery		
Minor including tooth extraction	*30 - 60*	*Repeat injection every 24 hours for at least 1 day, until healing is achieved.*
Major	*80 – 100 (pre- and postoperative)*	*Repeat injection every 8 - 24 hours until adequate wound healing, then continue therapy for at least another 7 days to maintain a factor VIII activity of 30 % - 60 % (IU/dL).*

<u>Prophylaxis</u>
The recommended starting regimen is 20 to 50 IU/kg of AFSTYLA administered2 to 3 times weekly.
The regimen may be adjusted based on patient response.

<u>Previously untreated patients (PUPs)</u>
Overall, the safety and efficacy profile of AFSTYLA in PUPs was consistent with the benefit-risk profile reported in the previously treated patients (PTPs) except for the occurrence of neutralising antibodies, which is a recognised risk of FVIII replacement therapy in this patient population (see section 4.4).

<u>Paediatric population</u>
Higher and/or more frequent dosing based on body weight may be needed because clearance (based on per kg body weight) has been shown to be higher in the paediatric population (0 to 12 years of age).
Currently available data are described in section 5.2.

<u>Geriatric population</u>
Clinical studies of AFSTYLA did not include subjects aged over 65 years.

<u>Monitoring for inhibitors</u>
Patients should be monitored for the development of factor VIII inhibitors. See also section 4.4.

<u>Method of administration</u>
Intravenous use.

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

Dirilis Badan POM 24 Juni 2026

reconstituted preparation should be injected slowly at a rate comfortable for the patient.

The patient should be observed for any immediate reaction. If any reaction takes place that might be related to the administration of AFSTYLA, the rate of injection should be decreased or the application should be stopped, as required by the clinical condition of the patient (see also section 4.4).

Dirilis Badan POM 24 Juni 2026