

**Public Assessment Report  
AREXVY**

**INFORMASI PRODUK**

Nama obat	:	AREXVY
Bentuk sediaan	:	Serbuk dan suspensi injeksi
Zat aktif	:	After reconstitution, one dose (0,5 mL) contains: RSVPreF3 <sup>1</sup> antigen <sup>2,3</sup> 120 micrograms <sup>1</sup> Respiratory Syncytial Virus recombinant glycoprotein F stabilised in the pre-fusion conformation = RSVPreF3 <sup>2</sup> RSVPreF3 produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology <sup>3</sup> adjuvanted with AS01 E containing: <ul style="list-style-type: none"><li>● plant extract Quillaja saponaria Molina, fraction 21 (QS-21) 25 micrograms</li><li>● 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL) from Salmonella minnesota 25 micrograms</li></ul>
Kemasan	:	Dus, 1 vial serbuk injeksi (1 dosis) + 1 vial suspensi injeksi @ 0,5 m
Pemilik Ijin Edar	:	PT. Glaxo Wellcome Indonesia
Produsen	:	GSK Biologicals Wavre Belgium, dirilis oleh GSK Biologicals s.a, Rixensart, Belgium
Kategori Registrasi	:	Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan:	:	<i>Arexvy is indicated for active immunization for the prevention of lower respiratory tract disease (LRTD) caused by respiratory syncytial virus in adults 60 years of age and older.</i> <i>The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations.</i>
Posologi yang diajukan	:	<i>Arexvy is administered as a single dose of 0.5 mL. The need for revaccination with a subsequent dose has not been established.</i>  <i>Pediatric population</i>  <i>The safety and efficacy of Arexvy in children have not been established. No data are available.</i>  <i>Method of administration</i>  <i>For intramuscular injection only, preferably in the deltoid muscle.</i> <i>For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section Special Precautions for Disposal and Other Handling.</i>

**PENGANTAR**

Arexvy adalah vaksin rekombinan yang diajukan untuk melindungi terhadap *Lower Respiratory Tract Disease* pada *elderly* (60 tahun ke atas). RSV menyebabkan infeksi pada traktus respirasi. Gejala dari infeksi RSV yaitu kongesti nasal, sakit tenggorokan, batuk berdahak, sesak, mengi, *rhonchi*, sesak nafas, dan penurunan saturasi oksigen. Sementara gejala sistemik yaitu demam, kelelahan, sakit kepala dan penurunan nafsu makan.

Kekebalan karena infeksi tidak berlangsung lama sehingga sering terjadi reinfeksi. Reinfeksi pada *elderly* dapat menyebabkan penyakit yang lebih serius termasuk infeksi traktus respirasi bagian bawah, dan berakibat pneumonia, perlunya rawat inap dan kematian. Pada *elderly*, adanya penyakit penyerta dapat meningkatkan risiko RSV yang berat, yang dapat menyebabkan infeksi saluran pernapasan bawah, komplikasi jantung dan eksaserbasi penyakit penyerta.

Berdasarkan data BPPK 2013, *Lower Respiratory Tract Infection* (LRTI) merupakan penyebab kematian keempat pada dewasa. Sementara itu data tahun 2019, LRTI pada populasi usia 55 tahun ke atas sebesar 14% dengan mortalitas 83,5 per 100.000. Studi klinik di Semarang pada subjek dewasa (median usia 58 tahun) yang dirawat di rumah sakit karena Community Acquired Pneumonia, menunjukkan 1,4% positif RSV. Studi multi country Thailand - Vietnam - Indonesia tahun 2008-2009 menunjukkan 2,13% subjek berusia 65 tahun ke atas yang dirawat di RS karena influenza like illness dipastikan positif RSV. Secara keseluruhan untuk Indonesia, infeksi respirasi yang disebabkan RSV belum dapat dipastikan angka kejadiannya.

**ASPEK MUTU**

Arexvy merupakan vaksin baru yang mengandung *Recombinant Respiratory Syncytial Virus Pre-Fusion F Protein* 120 µg/0,5 ml. Vaksin ini sudah disetujui di negara referensi EMA, USA, Canada dan UK.

Vaksin ini dievaluasi dengan mekanisme reliance, pendaftar mengkonfirmasi bahwa seluruh aspek terkait mutu

Obat, termasuk tetapi tidak terbatas pada sumber bahan baku, formula, tempat produksi, spesifikasi rilis dan shelf life, sama dengan yang disetujui di negara referensi. Proses evaluasi terutama mengacu pada hasil evaluasi EMA CHMP *full assessment report*.

*Bulk* zat aktif diproduksi di GSK Biologicals, Wavre, Belgium. Proses pembuatan zat aktif telah diuraikan secara rinci dan jelas. Proses produksi *bulk* zat aktif mencakup tahap kultur sel, pemurnian, dan penyimpanan. Proses produksi zat aktif di pabrik GSK Biologicals, Wavre, Belgium telah tervalidasi sebanyak 3 betas skala komersial dengan memadai. Karakterisasi terhadap zat aktif telah dilakukan secara memadai. Impuritis telah diidentifikasi dan kadarnya terkontrol secara memadai baik melalui proses produksi maupun dengan kontrol pada saat *release* zat aktif. Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan mencakup dan informasi prosedur uji diserahkan serta telah divalidasi. Telah tersedia hasil studi stabilitas *purified bulk* terkini pada site yang diajukan yaitu pabrik GSK Biologicals, Wavre, Belgium selama 24 bulan pada kondisi  $-45^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$  sebanding dengan data stabilitas *purified bulk* yang diproduksi pada pabrik Gembloux selama 36 bulan yang menjadi dasar persetujuan *shelf life* selama 36 bulan.

Produk Arexvy terdiri dari serbuk injeksi dan pelarut dengan pemerian *the powder is white. The suspension is an opalescent, colourless to pale brownish liquid*. Proses produksi dilakukan di fasilitas yang sama dengan zat aktif, yaitu di site GSK Biologicals, Wavre, Belgium. Proses produksi diserahkan dengan rincian yang memadai. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan dan hasil validasi menunjukkan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan. Spesifikasi obat jadi telah ditetapkan, mencakup parameter uji, referensi metode uji serta kriteria penerimaannya. Prosedur uji telah divalidasi. Diserahkan analisis dari 3 betas PPQ yang menunjukkan bahwa obat jadi memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan. Studi stabilitas produk jadi yang diserahkan mencakup studi stabilitas jangka panjang hingga 24 bulan untuk 1 lot, hingga 18 bulan untuk 3 lot dan hingga 12 bulan untuk 4 lot pada kondisi penyimpanan  $2-8^{\circ}\text{C}$  dan studi stabilitas dipercepat pada kondisi penyimpanan  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$  selama 6 bulan dan 3 bulan pada  $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$  dapat mendukung *shelf-life* yang diajukan yaitu 24 bulan pada kondisi penyimpanan  $2-8^{\circ}\text{C}$ .

### **Kesimpulan:**

Dari aspek mutu, mengacu dari *full assessment report* EMA yang memberikan *positive opinion*, maka vaksin ini dapat dipertimbangkan untuk diterima.

## **ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN**

### **Studi Non Klinik**

1. Farmakodinamik primer.
  - a. Studi farmakodinamik primer bertujuan untuk menilai imunogenisitas kandidat vaksin. Studi juga bertujuan untuk menilai sistem adjuvan.
  - b. Studi 20160092-0094 bertujuan mengevaluasi kebutuhan adjuvan. Studi dilakukan pada mencit yang menerima RSVPreF3 saja atau dengan kombinasi dengan AIOH 50  $\mu\text{g}$ , AS01<sub>B</sub> 10  $\mu\text{g}$  atau AS03<sub>A</sub>. Studi menunjukkan bahwa pemberian antigen RSVPreF3 saja kurang bersifat imunogenik. Jika dikombinasi dengan AS01<sub>B</sub>, akan menginduksi F-specific CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cell response, antibodi netralisasi dan sitokin proinflammatory.
  - c. Studi 20160201 merupakan studi dose finding. Mencit diberikan dengan antigen RSVPreF3 dosis 2  $\mu\text{g}$ , 0.5  $\mu\text{g}$  atau 0.125  $\mu\text{g}$  RSVPreF2 dalam kombinasi dengan 10  $\mu\text{g}$  AS01<sub>B</sub>, 5  $\mu\text{g}$  AS01<sub>E</sub> atau 10  $\mu\text{g}$  AS01<sub>B</sub>. Dosis 0.5  $\mu\text{g}$  memberikan respon imun yang paling optimal, karena itu digunakan dalam studi non klinik selanjutnya.
  - d. Studi 20170126-0174 membandingkan antigen PreF2 dan PreF3 baik non-adjuvan atau dikombinasikan dengan dosis AS01 yang berbeda, yaitu 0.5  $\mu\text{g}$  RSVPreF2 dalam kombinasi dengan 10  $\mu\text{g}$  (AS01<sub>B</sub>) atau 5  $\mu\text{g}$  (AS01<sub>E</sub>); 0.5  $\mu\text{g}$  RSVPreF3 dalam kombinasi dengan 10  $\mu\text{g}$  (AS01<sub>B</sub>), 5  $\mu\text{g}$  (AS01<sub>E</sub>) atau 2.5  $\mu\text{g}$  (AS01<sub>F</sub>). Respon imun yang ditimbulkan pada kombinasi antigen dan adjuvan lebih tinggi dibanding antigen saja (respon sel B dan sel T). secara umum, tidak ada perbedaan respon imun antar adjuvan.
  - e. Studi cov-0100-18 bertujuan untuk menilai imunogenisitas produk jadi yang akan digunakan untuk studi klinik fase 1 dan 2. Studi menggunakan hewan coba mencit Balb/c yang diberikan vaksin 2 kali pemberian dengan dosis 3  $\mu\text{g}$ , 1.5  $\mu\text{g}$  or 0.75  $\mu\text{g}$  RSVPreF3-AS01<sub>B</sub> (yaitu 1/10, 1/20 dan 1/40 dari dosis terendah manusia yang digunakan di studi klinik RSV OA=ADJ-002). Setelah vaksinasi kedua, terbentuk respon antibodi netralisasi dose-dependent, dengan kenaikan titer  $\geq 4$  kali lipat
2. Toksikologi
  - a. Dilakukan dua studi toksisitas dosis berulang pada New Zealand White rabbits (10/sex/group) yang menerima 3 suntikan intramuskular (hari ke 1, 15 dan 29) diikuti dengan periode recovery 4 minggu.
  - b. Studi COV 8363131, hewan coba menerima saline, RSVPreF3 (120  $\mu\text{g}$ , 0.5 mL) atau RSVPreF3

- kombinasi dengan adjuvan AS01<sub>B</sub> (120 µg, 0.5 mL).
- c. Studi COV 8384096, hewan coba diberi saline, RSVPreF3 (240 µg, 0.5 mL) atau RSVPreF3 kombinasi dengan adjuvan AS01<sub>B</sub> (240 µg, 0.5 mL). Dosis antigen sama atau dua kali lipat dari dosis pada manusia.
  - d. Hasil studi:
    - i. Pemberian vaksin menimbulkan reaksi yang bisa diamati dengan pemeriksaan patologi klinik dan histopatologi, reaksi ini konsisten dengan stimulasi imun seperti perubahan sel darah putih, absolute neutrophil counts, penurunan albumin, peningkatan berat limfonodi, CRP dan fibrinogen. Tidak ada perubahan suhu tubuh.
    - ii. Tidak ada risiko signifikan terhadap lingkungan
    - iii. Kadar antibodi IgG meningkat (hari ke 32 dan 57) pada 80% betina dan seluruh hewan jantan. Titer antibodi lebih tinggi pada kelompok yang mendapat vaksin kombinasi dengan adjuvan dibanding non-ajuvan.

### Kesimpulan studi nonklinik:

1. Farmakodinamik: Penambahan adjuvan dapat menimbulkan respon imun humoral dan seluler yang optimal (antibodi netralisasi, F-specific CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cell response, dan sitokin proinflammatory).
2. Toksikologi: pemberian vaksin pada hewan setara dengan dua kali dosis manusia tidak menunjukkan tanda-tanda toksisitas, reaksi yang terjadi konsisten dengan stimulasi respon imun.

### Studi Klinik

Studi Klinik yang diserahkan yaitu sebagai berikut:

#### 1. Studi ADJ-002

Studi fase I/II, randomised, placebo-controlled, observer-blind, multicenter study untuk mengevaluasi keamanan, reaktogenisitas dan imunogenisitas dari kandidat vaksin RSV (dosis 30, 60 atau 120 µg, baik antigen saja atau kombinasi dengan AS01<sub>E</sub> atau AS01<sub>B</sub>) diberikan IM jadwal 0 dan 2 bulan pada dewasa 18-40 tahun (Part A) dan 60-80 tahun (Part B). Part A tidak dilaporkan dalam dossier. .

Sebanyak 1005 subjek naive direkrut dan 975 melengkapi studi. Seluruh subjek seropositif terhadap antibodi netralisasi RSV-A dan RSV-B dan IgG spesifik RSVPreF3.

Hasil studi *dose finding* ini menunjukkan:

- a. Respon imun humoral: Terjadi peningkatan GMT seiring dengan peningkatan dosis dengan rasio pada hari ke 31 dibandingkan pre vaksinasi sebesar 5,6-6,2 kali (kelompok 30 µg) ; 6.6 - 6.7 kali (kelompok 60 µg) dan 8.0 - 9.9 kali (kelompok 120 µg).
- b. Respon imun seluler: Geometric mean RSVPreF3-specific CD4<sup>+</sup> T-cells yang mengekspresikan IL-2, CD40L, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  lebih tinggi pada kelompok yang diberikan adjuvan dibanding yang tidak diberikan adjuvan (kelompok AS01<sub>E</sub> vs AS01<sub>B</sub> vs tanpa adjuvan masing masing 1297,0 – 1594,0 vs 1690,5 -1952,0 vs 979,5-1052,0 per million of CD4Tcells)
- c. Terjadi peningkatan AE pada kelompok adjuvan dibanding non-adjuvant dan plasebo. AE lebih tinggi pada kelompok AS01<sub>B</sub> dibanding AS01<sub>E</sub>. Efek samping sebanding antar dosis yang berbeda, untuk kelompok adjuvan.
- d. Berdasarkan hasil imunogenisitas dan keamanan, dosis yang dipilih untuk fase 3 yaitu 120 µg RSVPreF3 yang dikombinasi dengan adjuvan AS01<sub>E</sub>.

#### 2. Studi ADJ-006.

Merupakan studi fase 3 randomized, placebo-controlled, observer-blind, multi-country study yang bertujuan primer menunjukkan efikasi RSVPreF3 OA dalam pencegahan RSV-confirmed LRTD (Kriteria : batas bawah 2-sided CI untuk VE diatas 20%) setelah dosis tunggal vaksin pada dewasa berusia 60 tahun ke atas. Jumlah subjek yang dianalisa untuk efikasi sebesar 24318 orang, imunogenisitas 1702 orang dan keamanan 1757 orang. Hasil studi menunjukkan

- a. VE terhadap Lower Respiratory Tract Disease (LRTD) sebesar 82,58% pada tahun pertama dan mengalami penurunan di tahun kedua sebesar 56.09%, begitupun VE terhadap severe LRTD (94,10% tahun pertama dan 64,24% tahun kedua).
- b. pemberian vaksin pada usia lebih dari 80 tahun memberikan VE yang lebih kecil dibanding kelompok usia lainnya, yaitu 33,83% ( $\geq$  80 tahun), 93,81% (70-79 tahun) dan 80,96% (60-69 tahun)
- c. titer antibody netralisasi meningkat sebesar 10,2 kali (RSV-A) dan 8,6 kali (RSV-B) pada hari ke 31 setelah vaksinasi.

#### 3. Studi ADJ-004

Studi bertujuan untuk menilai imunogenisitas, reaktogenisitas dan antibodi persistensi, tidak ada penilaian efikasi pada studi penunjang. Disain studi *randomized, open-label, multi-centre*. Kriteria inklusi yaitu usia 60 tahun keatas, mampu mengikuti studi. Kriteria eksklusi apabila menderita memiliki gangguan sistem imun, riwayat demencia, gangguan sistem saraf, penyakit dasar lainnya yang mempengaruhi jalannya studi.

Sebanyak 1653 subjek menerima dosis pertama. Subset subjek dianalisis imunogenisitas humoral (871 pada bulan ke 12) dan imunogenisitas seluler (460 pada bulan ke 12).

Studi menunjukkan RSVPreF3 imunogenik dan menginduksi respon imun baik humoral (antibodi netralisasi RSV-A dan RSV-B) dan seluler (CD4+Tcells), dengan titer diatas baseline hingga 12 bulan.

#### 4. Studi ADJ-007

Studi bertujuan untuk menilai imunogenisitas dan keamanan pemberian RSVPreF3 OA jika diberikan bersama (kelompok Co-Ad) atau terpisah (control) dengan vaksin FLU-QIV. Desain studi *randomized, controlled, open-label, multi-center, co-administration study with 2 parallel groups*. Subjek kelompok Co-Ad, hari ke-1 diberikan Arexvy dan vaksin influenza. Subjek kelompok kontrol, hari pertama diberikan vaksin influenza dan hari ke-31 diberikan Arexvy. Studi dilakukan pada populasi usia 60 tahun ke atas, dengan kriteria inklusi dan eksklusi sama dengan studi sebelumnya.

Studi menunjukkan pemberian bersamaan vaksin RSV dengan influenza non inferior dibanding pemberian terpisah.

#### 5. Studi ADJ-009

Studi bertujuan untuk menilai konsistensi lot. Desain studi *multicentre, randomised, double-blind study*. Studi dilakukan pada populasi usia 60 tahun ke atas, dengan kriteria inklusi dan eksklusi sama dengan studi sebelumnya. Hasil studi menunjukkan ketiga lot menunjukkan respon imun yang konsisten, pada D31 GMC sebesar 86039,9, 80518,0 dan 94260,9 dengan rasio GMC dibanding baseline yaitu 11,84, 11,29 dan 12,46.

##### Kesimpulan imunogenisitas studi ADJ-009

Konsistensi lot secara klinis ditunjukkan berdasarkan GMC antibody netralisasi pada D31 sebesar 86039,9, 80518,0 dan 94260,9 dengan rasio GMC dibanding baseline yaitu 11,84, 11,29 dan 12,46

#### 6. PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT

Diserahkan *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* (PBRER) periode 3 Mei 2023 sampai 2 November 2023, dengan ringkasan sebagai berikut:

- a. Arexvy disetujui pertama kali pada 3 Mei 2023 di US. Setelah itu, disetujui di UK, Jepang, Kanada, Hong Kong. Sampai dengan Data Lock Point, 3.513.000 - 6.246.500 subjek telah mendapat vaksin Arexvy.
- b. Tidak ada risiko baru yang teridentifikasi, profil keamanan konsisten dengan studi pre market.
- c. Dilaporkan 853 KIPI, dimana 90% merupakan KIPI non serius.

#### 7. RISK MANAGEMENT PLAN

Diserahkan dokumen *Risk Management Plan* (RMP) tahun 2023, dengan ringkasan sebagai berikut:

- a. Tidak ada *Safety findings* dari studi non klinik.
- b. Populasi yang tidak dinilai dalam studi klinik pre-approval adalah wanita hamil-menyusui, gangguan hepar, gangguan ginjal, gangguan cardiovascular, immunocompromised. Tidak ada risiko penting teridentifikasi dan risiko penting potensial yang berhubungan dengan Arexvy.
- c. *Pharmacovigilance Plan* meliputi aktivitas farmakovigilans rutin yaitu proses pengumpulan KIPI dari seluruh dunia dan reviu sistematis.
- d. *Risk minimization measures* meliputi update Informasi Produk terkait keamanan. Tidak ada aktivitas tambahan yang diperlukan.

#### Hasil evaluasi terhadap studi studi di atas:

1. Untuk mendukung registrasi Arexvy sesuai indikasi yang diajukan melalui jalur 120 Hari Kerja (reliance, dengan negara referensi Uni Eropa), diserahkan *Assessment Report* EMA, studi non klinik, studi klinik, *Periodic Benefit Risk Evaluation Report* dan *Risk Management Plan*. Studi klinik untuk indikasi yang diajukan, yaitu: Studi pivotal: 1 (satu) studi klinik fase III (ADJ-006. Studi penunjang: 1 (satu) studi klinik fase I/II (ADJ-002), 3 studi klinik fase III (ADJ-004, ADJ-007, ADJ-009).
2. Studi klinik menunjukkan:
  - a. Dosis optimal berdasarkan hasil imunogenisitas dan keamanan studi fase I/II adalah 120 µg RSVPreF3 dikombinasi dengan adjuvan AS01E.
  - b. Efikasi:
    - i. Studi pivotal 006 (n=24966) menunjukkan VE terhadap *Lower Respiratory Tract Disease* (LRTD) sebesar 82,58% pada tahun pertama dan mengalami penurunan di tahun kedua menjadi 56,09%. Profil VE yang sama ditunjukkan pada VE terhadap severe LRTD (94,10% tahun pertama dan 64,24% tahun kedua).
  - c. Imunogenisitas:
    - i. Studi pivotal 006 menunjukkan titer antibodi netralisasi meningkat sebesar 10,2 kali (RSV-A) dan 8,6 kali (RSV-B) pada hari ke 31 setelah vaksinasi.
    - ii. Studi ADJ-004 (n=1653) menunjukkan vaksin imunogenik dan menginduksi respon imun humoral (antibodi netralisasi RSV-A dan RSV-B) dan seluler (CD4+Tcells) dengan titer

- antibodi masih diatas baseline hingga 12 bulan.
- iii. Studi ADJ-007 (n=846) menunjukkan pemberian bersamaan vaksin RSV dengan vaksin influenza quadrivalen non inferior dibanding pemberian terpisah. Studi ADJ-009 (n=749) menunjukkan konsistensi dari tiga lot yang diuji berdasarkan GMC antibodi netralisasi
- d. Keamanan:
- i. *Solicited Adverse Events*
    - Studi ADJ-006 menunjukkan kejadian solicited AE vaksin vs placebo sebesar 71,9% vs 27,9%, sebagian besar grade 1-2.
    - AE lokal yang terjadi sebagian besar adalah nyeri (60,9%), diikuti eritema (7,5%) dan pembengkakan (5,5%).
    - AE sistemik sebagian besar adalah kelelahan (33,6%), mialgia (28,9%) dan sakit kepala (27,2%).
    - Profil reaktogenisitas pada studi ADJ-004,007 dan 009 komparabel dengan studi ADJ-006.
  - ii. *Unsolicited Adverse Events*
    - Studi ADJ-006 menunjukkan kejadian unsolicited AE yang terkait dengan vaksinasi dialami oleh 24,9% vs 5,8% subjek, sebagian besar grade 1-2.
    - Unsolicited AE yang terkait dengan vaksinasi yaitu reaksi di tempat suntikan, kelelahan, malaise, astenia, demam, nyeri, tidak nyaman, *axillary pain*, menggigil, panas dingin, sakit kepala, sakit kepala, mengantuk, mialgia, nyeri ekstremitas, artralgia, mual, ruam, suhu tubuh meningkat dan limfadenopati.
    - Pada studi penunjang ADJ-004, -007 and -009, Unsolicited AE terkait vaksinasi dilaporkan 2,3% - 5,9% subjek. Profil unsolicited AE sama seperti studi pivotal ADJ-006.
  - iii. Serious Adverse Events (SAE). Subjek melaporkan SAE sebesar 0,8 – 4,5% pada studi pivotal dan penunjang, pada subjek tersebut terdapat komorbid atau penyebab lain yang menjadi faktor utama terjadinya SAE.
  - iv. *Adverse Events* pada pemberian bersamaan Arexvy dengan vaksin Influenza quadrivalent sebanding dengan pemberian terpisah.
  - v. Pada uji konsistensi antar lot, AE sebanding antar ketiga lot yang berbeda.
3. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER)* (3 Mei 2023 - 2 November 2023) menunjukkan subjek terpapar 3.513.000 - 6.246.500, tidak ada risiko baru yang teridentifikasi, profil keamanan konsisten dengan studi pre market.
  4. Dokumen RMP tahun 2023 menunjukkan tidak ada risiko teridentifikasi penting dan risiko potensial penting yang berhubungan dengan Arexvy. Aktivitas farmakovigilans berupa pengumpulan KIPI (Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi) dari seluruh dunia dan tinjauan KIPI secara sistematis. *Risk minimization measures* meliputi *update* Informasi Produk terkait keamanan.

## EVALUASI

### Penilaian Manfaat – Risiko

Arexvy adalah vaksin yang mengandung Recombinant Respiratory Syncytial Virus (RSV) Pre-Fusion F Protein 120 µg/dosis (0,5 ml). yang diajukan untuk melindungi terhadap *Lower Respiratory Tract Disease* pada *elderly* (60 tahun ke atas). RSV menyebabkan infeksi pada traktus respirasi. Gejala dari infeksi RSV yaitu kongesti nasal, sakit tenggorokan, batuk berdahak, sesak, mengi, *rhonchi*, sesak nafas, dan penurunan saturasi oksigen. Sementara gejala sistemik yaitu demam, kelelahan, sakit kepala dan penurunan nafsu makan.

Kekebalan karena infeksi tidak berlangsung lama sehingga sering terjadi reinfeksi. Reinfeksi pada *elderly* dapat menyebabkan penyakit yang lebih serius termasuk infeksi traktus respirasi bagian bawah, dan berakibat pneumonia, perlunya rawat inap dan kematian. Pada *elderly*, adanya penyakit penyerta dapat meningkatkan risiko RSV yang berat, yang dapat menyebabkan infeksi pernapasan bawah, komplikasi jantung dan eksaserbasi penyakit penyerta.

Saat ini belum ada terapi spesifik untuk infeksi RSV yang telah disetujui di Indonesia, serta belum ada juga vaksin untuk pencegahan infeksi yang berhubungan dengan RSV yang telah disetujui di Indonesia.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, pembuatan zat aktif yang dimulai dari persiapan *seed lots* dan produk jadi Arexvy telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan awal, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk vaksin yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan *shelf-life*, dan menghasilkan bets yang konsisten. Parameter kritis dan atribut mutu kritis ditetapkan dan dimonitor selama proses pembuatan. Hasil pengujian memenuhi spesifikasi yang ditetapkan termasuk pengujian impurities. Masa kadaluarsa produk hingga 24 bulan pada kondisi penyimpanan 2-8°C telah dibuktikan dengan hasil studi stabilitas yang menunjukkan kestabilan mutu produk selama penyimpanan.

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

1. Aspek yang menguntungkan:
  - a. Efikasi vaksin terhadap LRTD sebesar 82,58% pada tahun pertama dan mengalami penurunan di tahun kedua menjadi 56,09%, dan terhadap *severe* LRTD sebesar 94,10% tahun pertama dan

- 64,24% tahun kedua.
  - b. Respon imun humoral dan seluler bertahan hingga 12 bulan.
  - c. Pemberian bersamaan vaksin Arexvy dengan vaksin influenza quadrivalen non inferior dibanding pemberian terpisah.
  - d. Studi konsistensi lot menunjukkan hasil respon imun dan keamanan yang konsisten antar lot.
  - e. Vaksin dapat ditoleransi dengan baik.
2. Aspek yang tidak menguntungkan
- a. Kejadian AE lebih besar pada kelompok vaksin dibandingkan kelompok plasebo yaitu 71,9% vs 27,9%, sebagian besar grade 1-2.
  - b. AE lokal yang terjadi sebagian besar adalah nyeri (60,9%), diikuti eritema (7,5%) dan pembengkakan (5,5%).
  - c. AE sistemik sebagian besar adalah kelelahan (33,6%), mialgia (28,9%) dan sakit kepala (27,2%).
  - d. Subjek melaporkan SAE sebesar 0,8 – 4,5% pada studi pivotal dan penunjang, pada subjek tersebut terdapat komorbid atau penyebab lain yang menjadi faktor utama terjadinya SAE.
3. Ketidakpastian dan keterbatasan
- a. Belum ada data efikasi dan keamanan pada populasi yang berusia di bawah 60 tahun, termasuk wanita hamil dan menyusui.
  - b. Belum data penggunaan pada populasi dengan gangguan hepar, gangguan ginjal, gangguan kardiovaskular, dan immunocompromised.  
Data penggunaan bersama vaksin lain baru tersedia untuk penggunaan bersama vaksin influenza quadrivalent.

**Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:**

Secara keseluruhan vaksin Arexvy menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan *Lower Respiratory Tract Disease* yang disebabkan RSV tipe A dan B. Kejadian efek samping yang terjadi umumnya ringan sampai sedang dan tidak ada masalah keamanan. Dengan demikian, dipertimbangkan manfaat vaksin Arexvy lebih besar dari risikonya, dengan kehati-hatian penggunaan pada populasi lanjut usia dengan penyakit penyerta (misalnya gangguan hepar, gangguan ginjal, gangguan cardiovascular, dan immunocompromised).

**KEPUTUSAN**

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Arexvy diterima dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

**Indication**

*Arexvy is indicated for active immunization for the prevention of lower respiratory tract disease (LRTD) caused by respiratory syncytial virus in adults 60 years of age and older.  
The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations*

**Posology :**

*Arexvy is administered as a single dose of 0.5 mL. The need for revaccination with a subsequent dose has not been established.*

*Pediatric population*

*The safety and efficacy of Arexvy in children have not been established. No data are available.*

*Method of administration*

*For intramuscular injection only, preferably in the deltoid muscle.*

*For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section Special Precautions for Disposal and Other Handling.*