

Public Assessment Report
SYNAGIS

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	SYNAGIS
Bentuk sediaan	:	Injeksi
Zat aktif	:	PALIVIZUMAB 50 mg PALIVIZUMAB 100 mg
Kemasan	:	DUS, 1 VIAL @ 0.5 ML DUS, 1 VIAL @ 1 ML
Pendaftar	:	PT. AstraZeneca Indonesia
Produsen	:	Diproduksi oleh BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.KG, BIBERACH, Federal Republic of Germany Dirilis ABBVIE S.R.L, Aprilia, Italy
Kategori Registrasi	:	Registrasi obat dengan produk biologi Baru
Indikasi yang disetujui:	:	<p><i>Synagis is indicated for the prevention of serious lower respiratory tract disease requiring hospitalisation caused by respiratory syncytial virus (RSV) in children at high risk for RSV disease:</i></p> <ol style="list-style-type: none"><i>Children born at 35 weeks of gestation or less and less than 6 months of age at the onset of the RSV season.</i><i>Children less than 2 years of age and requiring treatment for bronchopulmonary dysplasia within the last 6 months.</i><i>Children less than 2 years of age and with hemodynamically significant congenital heart disease</i>
Posologi yang disetujui/diajukan:	:	<p><u>Pososlogy</u></p> <p><i>The recommended dose of palivizumab is 15 mg/kg of body weight, given once a month during anticipated periods of RSV risk in the community.</i></p> <p><i>The volume (expressed in ml) of // Palivizumab // to be administered at one-monthly intervals = [patient weight in kg] multiplied by 0.15.</i></p> <p><i>Where possible, the first dose should be administered prior to commencement of the RSV season. Subsequent doses should be administered monthly throughout the RSV season. The efficacy of palivizumab at doses other than 15 mg per kg or of dosing differently from monthly throughout the RSV season, has not been established</i></p> <p><i>The majority of experience including the pivotal phase III clinical trials with palivizumab has been gained with 5 injections during one season (see section 5.1). Data, although limited, are available on greater than 5 doses (see sections 4.8, 5.1 and 5.2)</i></p> <p><i>To reduce risk of rehospitalization, it is recommended that children receiving palivizumab who are hospitalized with RSV continue to receive monthly doses of palivizumab for the duration of the RSV season.</i></p> <p><i>For children undergoing cardiac bypass, it is recommended that a 15 mg/kg of body weight injection of palivizumab be administered as soon as stable after surgery to ensure adequate palivizumab serum levels. Subsequent doses should resume monthly through the remainder of the RSV season for children that</i></p>

continue to be at high risk of RSV disease (see section 5.2).

Method of administration

Palivizumab is administered intramuscularly, preferably in the anterolateral aspect of the thigh. The gluteal muscle should not be used routinely as an injection site because of the risk of damage to the sciatic nerve. The injection should be given using standard aseptic technique.

Injection volumes over 1 ml should be given as a divided dose.

Synagis solution for injection is a ready to use formulation. For instructions on special handling requirements, see section 6.6.

PENGANTAR

Synagis obat dengan zat aktif Palivizumab merupakan *humanized IgG1 monoclonal antibody* yang diarahkan pada epitop di lokasi antigenik A dari protein fusi (F protein) respiratory syncytial virus (RSV). Antibodi monoklonal ini terdiri dari human (95%) dan murine (5%) antibody sequences. Obat ini diproduksi dalam kultur sel mamalia (mouse myeloma cell line NS0) dan dipurifikasi melalui klirens virus berulang atau langkah-langkah inaktivasi, yaitu kromatografi, low pH steps dan nanofiltrasi. Synagis diproduksi oleh Boehringer Ingelheim Pharma GMBH & CO.KG Biberach, Germany.

Synagis diindikasikan untuk pencegahan infeksi saluran nafas bawah yang memerlukan hospitalisasi, yang disebabkan virus *respiratory syncytial virus (RSV)* pada anak dengan risiko tinggi RSV.

Secara global, prevalensi penyakit RSV yang dilaporkan pada 2015 terdapat sekitar 1,5 juta episode infeksi saluran pernapasan akut (ISPA/ARI) akibat RSV (RSV-ARI) pada orang dewasa berusia ≥ 65 tahun di negara-negara industri. Pada bayi, diperkirakan ada 33 juta episode acute lower respiratory infection (ALRI) terkait RSV setiap tahun pada anak-anak berusia < 5 tahun yang mengakibatkan sekitar 3,6 juta hospitalisasi. Di antara anak-anak < 6 bulan, diperkirakan terdapat 6,6 juta episode ALRI terkait RSV dan 1,4 juta hospitalisasi. Di Indonesia, salah satu studi multicentre 2022 terkait epidemiologi community-acquired pneumonia (CAP) di Indonesia, RSV jadi satu dari lima patogen utama yang ditemukan. Kasus RSV di Indonesia mencapai 27,1% dan di urutan kedua penyebab CAP pada anak usia di bawah 5 tahun. Berdasarkan salah satu review literatur sistematis, laju insidensi *lower respiratory tract infection* (LRTI) atau infeksi saluran nafas bagian bawah akibat infeksi RSV di Indonesia sebesar 50,1 per 1.000 anak per tahun dengan jumlah 12.451.852 kejadian. Insidensi dan proporsi infeksi RSV yang mengakibatkan *Upper Respiratory tract infection* (URTI) dan LRTI berat lebih banyak terjadi pada kelompok usia kurang dari 1 tahun. Faktor risiko utama infeksi RSV parah adalah pada bayi prematur dan bayi jangka panjang dengan kelainan CP (cerebral palsy).

ASPEK MUTU

Zat Aktif

Synagis mengandung Palivizumab yang diproduksi oleh Boehringer Ingelheim Pharma GMBH & CO.KG Biberach, Germany. Proses produksi zat aktif meliputi media kultur dan bahan tambahan, ekspansi inokulum kultur sel, bioreaktor kultur sel dan panen serta pemurnian dengan tiga tahap kromatografi pemurnian dan formulasi. Validasi proses produksi telah dilakukan dan menunjukkan proses produksi yang dilakukan menghasilkan produk dengan profil konsisten. Skala produksi zat aktif sebesar 12.500 L. Kontrol produksi zat aktif telah ditetapkan dan dilakukan sesuai dengan kriteria keberterimaan yang telah ditetapkan. Cell bank telah di karakterisasi sesuai ketentuan yang berlaku. Palivizumab dikarakterisasi menggunakan metode analisis tervalidasi untuk mengukur sifat fisika dan kimia dari molekul tersebut. Karakterisasi telah dilakukan terhadap struktur primer, sekunder, dan tingkat yang lebih tinggi, serta informasi aktivitas biologik, kemurnian dan sifat imunokimia dari palivizumab. Spesifikasi zat aktif meliputi Appearance, Capillary Electrophoresis - Sodium Dodecyl Sulfate Gel (CESDS) (Reducing), Capillary Isoelectric Focusing, High Performance Size Exclusion Chromatography, DNA by qPCR, NS0 Host Cell Protein ELISA, Bacterial Endotoxins, Bioburden, F Protein Binding ELISA, Total Protein Concentration, Lateral Flow Assay.

Data stabilitas yang diserahkan mendukung penyimpanan zat aktif pada kondisi penyimpanan 2-8°C selama 24 bulan.

Obat Jadi

Synagis mengandung Palivizumab sebagai zat aktif, dan eksipien meliputi histidine, glycine, Water for Injection. Pengembangan proses pembuatan obat telah dilakukan mulai dari bets uji klinik hingga bets komersial. Uji komparabilitas bets klinik dan bets komersial menunjukkan profil fisikokimia, purity, dan impurity yang sebanding. Hasil karakterisasi dan studi komparabilitas menunjukkan bahwa Synagis memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan. Proses produksi obat meliputi dispensing of raw material and packaging material, penyiapan bulk solution, filtrasi, filling and sealing, labelling & secondary packaging, optical inspection, batch release & control testing. Kontrol selama proses produksi dilakukan untuk menjamin mutu produk yang dihasilkan. Seluruh proses produksi telah tervalidasi dan menunjukkan proses produksi menghasilkan profil mutu produk yang konsisten memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan. Skala produksi untuk produk jadi sebesar 10.000 L. Spesifikasi obat jadi meliputi Appearance – Color, Appearance - Clarity and Opalescence, Appearance - Particulate Contamination, Visible Particles, Capillary Electrophoresis - Sodium Dodecyl Sulfate Gel (Reducing), Capillary Isoelectric Focusing, High Performance Size Exclusion Chromatography, Bacterial Endotoxins, Sterility, F Protein Binding ELISA by parallelism, Total Protein Concentration, Particulate Contamination, Sub-visible Particles, Extractable volume, Osmolality, pH, Container Closure Integrity (additional supportive test), Lateral Flow Assay. Data stabilitas yang diserahkan menunjang klim shelf-life yaitu hingga 36 bulan pada kondisi penyimpanan 2-8°C.

Kesimpulan

Berdasarkan data mutu Synagis yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi 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.

ASPEK KHASIAT KEAMANAN

Studi non klinik dan klinik yang diserahkan :

- studi non klinik yaitu farmakodinamik primer, farmakokinetik, toksikologi.
- studi klinik untuk sediaan liquid yaitu 1 studi RCT fase I, 2 studi RCT fase II, 1 studi RCT fase III, 1 studi RCT fase IV.
- studi klinik untuk sediaan lyophilized, terdiri dari 1 studi fase 1/2 dan 2 studi RCT fase 3.

Studi Non Klinik

Ringkasan studi non klinik yaitu

- a. Palivizumab berikatan kuat dengan RSV F protein.
- b. Palivizumab menetralkan kedua subtipen RSV, yaitu subtipen A (RSV-Long) dan B (RSV-18537), dengan kemampuan netralisasi setara.
- c. Palivizumab menghambat replikasi berbagai isolat klinis subtipen A dan B di negara Amerika, Inggris, Spanyol, dan Swedia.
- d. Pada cotton rat yang terinfeksi subtipen A, palivizumab 10 mg/kg intravena menurunkan titer virus RSV sebesar 3 log10. Pemberian 1,67 mg/kg intramuskular menurunkan > 2 log titer RSV yang sebanding dengan kadar antibodi serum sebesar 11-13 µg/ml saat RSV challenge. Efek pada kedua subtipen menunjukkan kerentanan serupa terhadap palivizumab. Pemberian palivizumab dosis 2,5 µg/kg intravena menurunkan 99% (> 2 log) titer RSV paru.
- e. Pada cotton rat, palivizumab memberikan proteksi parsial pada dosis 2 mg/kg dan proteksi komplit pada dosis 10 mg/kg terhadap lesi akibat RSV. Tidak ada peningkatan patologi pada dosis sub-efektif palivizumab.
- f. Palivizumab juga tidak menyeleksi virus escape mutant selama profilaksis infeksi primer pada cotton rat.
- g. Cotton rat yang diproteksi oleh palivizumab dari RSV challenge pertama nampaknya resisten terhadap RSV challenge sekunder.

- h. Pada cotton rat, titer puncak palivizumab tercapai 1 jam sesudah pemberian. Tidak ada efek infeksi terhadap kadar palivizumab selama fase akut infeksi. Rerata waktu paruh 85 jam, dengan median waktu paruh berkisar antara 78,7-92,4 jam.
- i. Pada cynomolgus monkey, palivizumab 10 mg/kg intravena menunjukkan distribusi lambat ($t_{1/2\alpha}$ 10 jam) dan waktu paruh eliminasi yang panjang ($t_{1/2\beta}$ 212 jam). Volume distribusi dan klirensnya rendah. Tidak ada perbedaan parameter antar jenis kelamin.
- j. Pada cynomolgus monkey, palivizumab dosis 60 dan 120 mg/kg intravena sekali seminggu atau 14 dosis konsekutif menunjukkan bahwa Cmax dan AUC proporsional terhadap dosis, tanpa adanya perbedaan antar jenis kelamin. Rerata waktu paruh sekitar 4 hari, mengakibatkan kadar akumulatif dengan dosis multipel. Pada saat steady state, kedua dosis memberikan 4x dan 7x lipat rerata AUC klinis harian, dan 3x dan 5x lipat Cmax klinis.
- k. Pada studi toksikologi pada Sprague-Dawley rat dan cynomolgus monkey, tidak ada efek pada berat badan, konsumsi makanan, berat organ, pemeriksaan fisik, tekanan darah, suhu, parameter oftalmologi, EKG, parameter hematologi dan urinalysis, parameter kimia klinis, dan gambaran mikroskopis.
- l. Pada studi toleransi lokal pada kelinci hanya menunjukkan beberapa lokasi injeksi yang nampak eritematus.
- m. Studi reaktivitas silang menunjukkan palivizumab tidak bereaksi silang dengan jaringan monkey dan manusia. Palivizumab tidak diharapkan akan berinteraksi dengan sistem biologis host karena hanya berikatan dengan F protein dari RSV .

Studi Klinik

Studi klinik untuk sediaan lyophilized:

- ❖ Studi Fase I/II MI-CP011 (open-label trial) membandingkan palivizumab lyophilized dosis 5, 10, dan 15 mg/kg IM sebanyak 2 injeksi (US & Costa Rica) atau 5 injeksi (Panama) dengan interval 30 hari pada pasien anak usia \leq 24 bulan dengan BPD ATAU anak yang lahir pada usia kehamilan 35 minggu dan berusia \leq 6 bulan.

Hasil studi

➤ Keamanan:

- Tidak ada hubungan dosis dengan AE. AE yang berkaitan dengan obat studi: demam, inflamasi lokasi injeksi, overdosis, diare, dan wheezing, dengan jumlah total 9 AE pada 7 pasien.
- Tidak ada perubahan yang relevan secara klinis pada parameter laboratorium, tanda vital, atau pemeriksaan fisik

➤ Imunogenisitas:

- Anti-palivizumab-binding terdeteksi dalam titer yang rendah dan sementara pada 10 pasien.
- Tidak ada hubungan antara deteksi anti-palivizumab-binding dengan AE spesifik atau perubahan kadar palivizumab.

➤ Farmakokinetik

- Dosis berulang 10 dan 15 mg/kg mempertahankan kadar di atas target range (25-30 μ g/ml).
- Terdapat peningkatan mean AUC bersama dengan dosis.
- Rerata waktu paruh berkisar antara 22,9-43,6 hari pada injeksi pertama, dan 18,1-23,9 hari pada injeksi kedua.

➤ Efikasi:

- Pasien dengan infeksi RSV terjadi pada 2 vs 0 vs 0 (dosis 5 vs 10 vs 15 mg/kg).

- ❖ Studi Fase III Studi MI-CP018 (RCT) membandingkan palivizumab lyophilized 15 mg/kg IM vs placebo IM sebanyak 5 injeksi dengan interval 30 hari, pada anak usia \leq 24 bulan dengan BPD yang memerlukan intervensi medis dalam 6 bulan sebelumnya ATAU anak yang lahir pada usia kehamilan 35 minggu dan berusia \leq 6 bulan, selama RSV season tahun 1996-1997. Indikasi dan posologi yang diajukan sesuai dengan indikasi dan posologi pada studi ini.

Hasil studi:

➤ Efikasi:

- Insidensi rawat inap karena RSV: 4,8% vs 10,6% ($p < 0,001$, penurunan relatif 54,8%), yang konsisten selama season, antar negara yang berpartisipasi, jenis kelamin, usia, usia kehamilan saat dilahirkan, berat badan, dan etnisitas.
 - Penurunan rawat inap karena RSV terjadi secara signifikan pada prematur ($p < 0,001$) dan anak dengan BPD ($p = 0,038$)
 - Terdapat penurunan signifikan pada lama total rawat inap karena RSV per 100 anak (36,4 vs 62,6 hari, $p < 0,001$), total lama rawat inap karena RSV dengan kebutuhan peningkatan suplemen oksigen per 100 anak (30,3 vs 50,6 hari, $p < 0,001$), total lama rawat inap karena RSV dengan LRI score ≥ 3 per 100 anak (29,6 vs 47,4 hari, $p < 0,01$), frekuensi masuk ICU (1,3% vs 3,0%, $p = 0,026$), dan total lama rawat inap di ICU per 100 anak (13,3 vs 12,7 hari, $p = 0,023$).
- ❖ Studi Fase III Studi MI-CP048 (RCT) membandingkan palivizumab lyophilized 15 mg/kg IM vs placebo IM sebanyak 5 injeksi/bulan, pada anak usia ≤ 24 bulan dengan hemodynamically significant congenital heart disease dan tidak dioperasi atau dikoreksi parsial, pada awal RSV season. Indikasi dan posologi yang diajukan sesuai dengan indikasi dan posologi pada studi ini. Hasil studi:

➤ Efikasi:

- Insidensi rawat inap karena RSV: 5,3% vs 9,7% ($p = 0,003$, penurunan 45%), yang konsisten selama season, antar area geografis, cardiac strata, jenis kelamin, usia, berat badan, ras dan adanya RSV neutralizing antibody saat mulai studi.
- Terdapat penurunan bermakna pada total lama rawat inap karena RSV per 100 anak (57,4 vs 129 hari, $p = 0,003$, penurunan 56%) dan total lama rawat inap karena RSV dengan peningkatan suplemen oksigen per 100 anak (27,9 vs 101,5 hari, $p = 0,014$, penurunan 73%).

Studi-studi Klinis untuk sediaan liquid:

- ❖ Studi Fase I Studi MI-CP080 (RCT) membandingkan bioekivalensi palivizumab sediaan liquid vs lyophilized dosis 3 mg/kg dan 15 mg/kg IM dan IV pada subjek sukarelawan dewasa sehat. Parameter farmakokinetik antara sediaan liquid dan lyophilized menunjukkan bioekivalensi, baik untuk dosis 3 mg/kg maupun 15 mg/kg, serta untuk pemberian IM dan IV.
- ❖ Studi Fase II Studi MI-CP097 (crossover RCT) membandingkan bioekivalensi palivizumab sediaan liquid vs lyophilized dosis 15 mg/kg IM pada anak yang lahir pada usia kehamilan ≤ 35 minggu dan berusia ≤ 6 bulan. Hasil studi menunjukkan parameter farmakokinetik antara sediaan liquid dan lyophilized menunjukkan bioekivalensi.
- ❖ Studi MI-CP124 (RCT) membandingkan palivizumab sediaan liquid 15 mg/kg IM vs motavizumab 15 mg/kg pada anak dengan hemodynamically significant CHD yang tidak dioperasi atau dikoreksi parsial. Hasil studi menunjukkan:
- Terdapat penurunan 25% rawat inap karena RSV pada anak yang mendapat motavizumab vs palivizumab, tapi perbedaan ini tidak bermakna (RR 0,746, 95%CI 0,344-1,586).
 - Terdapat penurunan 50% MA-LRI pada anak yang mendapat motavizumab vs palivizumab, tapi perbedaan ini tidak bermakna (RR 0,495, 95%CI 0,101-1,989).
 - Tidak ada perbedaan pada total lama rawat inap karena RSV, jumlah subjek yang memerlukan peningkatan suplemen oksigen, lama durasi peningkatan suplemen oksigen, jumlah subjek yang masuk ke ICU, durasi lama rawat inap di ICU, jumlah subjek yang mendapatkan ventilasi mekanis, dan durasi ventilasi mekanik.
- ❖ Studi Fase III Studi MI-CP110 (RCT) membandingkan palivizumab sediaan liquid 15 mg/kg IM vs motavizumab 15 mg/kg pada anak dengan diagnosis CLD of prematurity yang memerlukan intervensi medis atau anak yang lahir pada usia kehamilan ≤ 35 minggu dan berusia ≤ 6 bulan.
- Motavizumab non inferior terhadap palivizumab dalam hal penurunan rawat inap karena RSV (RR 0,740, 95%CI 0,503-1,083, p untuk non-inferiority $< 0,01$).

- Insidensi MA-LRI spesifik RSV lebih rendah pada kelompok motavizumab (3,9% vs 2,0%, p = 0,005). Pada pasien dengan CLD of prematurity insidensinya 4,9% vs 2,3% (p = 0,109) dan pada yang prematur tanpa CLD insidensinya 3,6% vs 1,9% (p = 0,021).
- Tidak ada perbedaan insidensi MA-LRI, insidensi MA-OMI, frekuensi MA-OMI, frekuensi antibiotik yang diresepkan untuk MA-LRI dan untuk MA-OMI antar kedua kelompok.
- Tidak ada perbedaan total hari lama rawat inap karena RSV per 100 pasien, jumlah pasien yang memerlukan peningkatan suplemen oksigen, total durasi peningkatan suplemen oksigen per 100 pasien, jumlah pasien yang masuk ICU, dan total lama rawat inap di ICU per 100 pasien.
- ❖ Studi Fase IV Studi MI-CP116 (RCT) membandingkan imunogenisitas palivizumab sediaan liquid vs lyophilized dosis 15 mg/kg IM setiap 30 hari untuk 5 injeksi selama RSV season pada anak yang lahir pada usia kehamilan ≤ 35 minggu dan berusia ≤ 6 bulan ATAU anak yang stabil secara medis dengan CLD of prematurity berusia ≤ 24 bulan.
 - ADA terdeteksi pada 0% sediaan liquid vs 0,5% sediaan lyophilized.
 - Palivizumab sediaan lyophilized aman pada pasien anak usia ≤ 24 bulan dengan BPD yang memerlukan intervensi medis dalam 6 bulan sebelumnya ATAU anak yang lahir pada usia kehamilan 35 minggu dan berusia ≤ 6 bulan ATAU hemodynamically significant congenital heart disease dan tidak dioperasi atau dikoreksi parsial.

Hasil evaluasi studi studi di atas adalah:

1. Untuk mendukung registrasi produk biologi baru palivizumab larutan injeksi 50 mg dan 100 mg/vial, diserahkan dokumen:
 - a. Data non klinik.
 - b. Studi klinik menggunakan palivizumab injeksi bentuk sediaan lyophilized, yaitu 1 studi fase ½ (MI-CP011) dan 2 studi fase 3 (MI-CP018 dan MI-CP048).
 - c. Studi bioekivalensi yang membandingkan palivizumab injeksi lyophilized vs liquid (MI-CP080 dan MI-CP097).
 - d. Studi klinik supportive palivizumab injeksi liquid (MI-CP124 dan MI-CP110).
 - e. Risk Management Plan tahun 2024
2. Hasil studi klinik fase I MI-CP011 (n=65) menunjukkan:
 - a. Pemberian dosis berulang 10 dan 15 mg/kg mempertahankan kadar di atas target range (25-30 µg/ml) dan terlihat peningkatan mean AUC seiring dengan peningkatan dosis. Rerata waktu paruh berkisar antara 22,9-43,6 hari pada injeksi pertama, dan 18,1-23,9 hari pada injeksi kedua.
 - b. Infeksi RSV terjadi pada 2 vs 0 vs 0 subjek yang mendapat dosis 5 vs 10 vs 15 mg/kg.
3. Data efikasi berdasarkan hasil studi fase III:
 - a. Studi MI-CP018 (n=1502) yang membandingkan palivizumab lyophilized 15 mg/kg vs placebo IM pada anak usia <=24 bulan dengan Bronchopulmonary Disease (BPD) atau anak yang lahir pada usia kehamilan 35 minggu dan berusia <=6 bulan menunjukkan:
 - i. Penurunan insidensi rawat inap karena RSV sebesar 54,8% (4,8% vs 10,6%, p<0,001), penurunan tersebut signifikan pada bayi prematur (1,8% vs 8,1% p < 0,001) dan anak dengan BPD (7,9% vs 12,8% p = 0,038).
 - ii. Penurunan pada lama total rawat inap karena RSV per 100 anak (36,4 vs 62,6 hari, p< 0,001), total lama rawat inap karena RSV dengan kebutuhan peningkatan suplemen oksigen per 100 anak (30,3 vs 50,6 hari, p < 0,001), total lama rawat inap karena RSV dengan LRI score >=3 per 100 anak (29,6 vs 47,4 hari, p < 0,01), frekuensi masuk ICU (1,3% vs 3,0%, p = 0,026), dan total lama rawat inap di ICU per 100 anak (13,3 vs 12,7 hari, p=0,023).
 - b. Studi fase III MI-CP048 (n=1287) yang membandingkan palivizumab lyophilized 15 mg/kg vs placebo pada anak usia <=24 bulan dengan hemodynamically significant congenital heart disease dan tidak dioperasi atau dikoreksi parsial menunjukkan:

- i. Penurunan insidensi rawat inap karena RSV sebesar 45% (5,3% vs 9,7% p=0,003).
 - ii. Penurunan total lama rawat inap karena RSV per 100 anak (57,4 vs 129 hari, p=0,003, penurunan 56%) dan total lama rawat inap karena RSV dengan peningkatan suplemen oksigen per 100 anak (27,9 vs 101,5 hari, p=0,014, penurunan 73%).
4. Studi Fase I MI-CP080 (n=65) dan studi Fase II MI-CP097 (n=75) yang membandingkan palivizumab liquid vs lyophilized menunjukkan palivizumab liquid bioekivalen dengan palivizumab lyophilized.
5. Keamanan.
- a. Palivizumab sediaan lyophilized aman dan dapat ditoleransi pada pasien anak usia <=24 bulan dengan BPD yang memerlukan intervensi medis dalam 6 bulan sebelumnya atau anak yang lahir pada usia kehamilan 35 minggu dan berusia <-6 bulan atau hemodynamically significant congenital heart disease dan tidak dioperasi atau dikoreksi parsial:
 - i. Tidak ada perbedaan AE, tingkat keparahan AE, AE yang memerlukan intervensi medis, AE yang menyebabkan penghentian obat studi, kematian, SAE antara palivizumab vs placebo.
 - ii. Persentase pasien yang melaporkan >=1 AE sebanding antar kelompok terapi, yaitu 95,9% vs 96,4% (studi MI-CP018) dan 95,6% vs 96,5% (studi MI-CP048). AE tersering adalah infeksi saluran napas atas, otitis media, demam, rhinitis, rash, batuk, diare, wheezing, dan gelisah.
 - iii. AE terkait obat uji sebanding antara dua kelompok.
 - b. Palivizumab sediaan liquid aman dan dapat ditoleransi, tidak ada AE baru yang berbeda dengan sediaan lyophilized palivizumab. ADA terdeteksi pada 0% sediaan liquid vs 0,5% sediaan lyophilized (studi Fase IV MI-CP116).

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Synagis merupakan antibodi monoklonal yang diindikasikan untuk pencegahan infeksi saluran nafas bawah yang memerlukan hospitalisasi, yang disebabkan virus *respiratory syncytial virus (RSV)* pada anak dengan risiko tinggi RSV. Antibodi monoklonal ini terdiri dari human (95%) dan murine (5%) antibody sequences. Obat ini diproduksi dalam kultur sel mamalia (mouse myeloma cell line NS0) dan dipurifikasi melalui klirens virus berulang atau langkah-langkah inaktivasi, yaitu kromatografi, low pH steps dan nanofiltrasi. Data epidemiologi secara global menunjukkan bahwa diperkirakan ada 33 juta episode acute lower respiratory infection (ALRI) terkait RSV setiap tahun pada anak-anak berusia <5 tahun yang mengakibatkan sekitar 3,6 juta hospitalisasi. Di antara anak-anak <6 bulan, diperkirakan terdapat 6,6 juta episode ALRI terkait RSV dan 1,4 juta hospitalisasi. Di Indonesia, salah satu studi multicentre 2022 terkait epidemiologi community-acquired pneumonia (CAP) di Indonesia, RSV jadi satu dari lima patogen utama yang ditemukan.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi Synagis 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. Masa kadaluarsa produk hingga 36 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, Synagis memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- a. Aspek yang menguntungkan:

- Penurunan insidensi rawat inap karena RSV pada anak <=24 bulan sebesar 45 ~ 54,8%
- Penurunan pada lama total rawat inap karena RSV per 100 anak hingga 56%
- Penurunan total lama rawat inap karena RSV dengan peningkatan suplemen oksigen per 100 anak sebesar 73%.
- Profil keamanan dapat ditoleransi

- b. Aspek yang tidak menguntungkan :
 - Efek samping yang paling sering dilaporkan adalah infeksi saluran napas atas, otitis media, demam, rhinitis, rash, batuk, diare, wheezing, dan gelisah.
 - Pada populasi usia >60 tahun dilaporkan SAE yang dinyatakan terkait dengan pemberian yaitu Guillain-Barré Syndrome (GBS), syndrome Miller Fisher, dan hipersensitivitas
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan :
 - Belum ada studi interaksi yang menilai kemanfaatan dan keamanan pemberian bersamaan Synagis dengan vaksin pediatrik. Meskipun demikian, pada studi fase III, tidak ada peningkatan efek samping pada subjek yang menerima vaksin pediatrik.
 - Diberikan dengan hati-hati pada penderita trombositopenia atau kelainan koagulasi yang lain

Kesimpulan evaluasi risiko-manfaat.

Secara keseluruhan Synagis menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan pencegahan penyakit saluran pernafasan bawah yang disebabkan RSV. Risiko keamanan penggunaan minimal, dapat diprediksi dan tidak ada *issue* keamanan.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut diatas, diputuskan registrasi baru synagis larutan Injeksi diterima sesuai indikasi dan posologi yang diajukan sebagai berikut:

Indikasi

Synagis is indicated for the prevention of serious lower respiratory tract disease requiring hospitalisation caused by respiratory syncytial virus (RSV) in children at high risk for RSV disease:

1. Children born at 35 weeks of gestation or less and less than 6 months of age at the onset of the RSV season.
2. Children less than 2 years of age and requiring treatment for bronchopulmonary dysplasia within the last 6 months.
3. Children less than 2 years of age and with hemodynamically significant congenital heart disease.

Posologi

The recommended dose of palivizumab is 15 mg/kg of body weight, given once a month during anticipated periods of RSV risk in the community.

*The volume (expressed in ml) of // Palivizumab // to be administered at one-monthly intervals = [patient weight
in kg] multiplied by 0.15.*

Where possible, the first dose should be administered prior to commencement of the RSV season. Subsequent doses should be administered monthly throughout the RSV season. The efficacy of palivizumab at doses other than 15 mg per kg or of dosing differently from monthly throughout the RSV season, has not been established

The majority of experience including the pivotal phase III clinical trials with palivizumab has been gained with 5 injections during one season (see section 5.1). Data, although limited, are available on greater than 5 doses (see sections 4.8, 5.1 and 5.2).

To reduce risk of rehospitalization, it is recommended that children receiving palivizumab who are hospitalized with RSV continue to receive monthly doses of palivizumab for the duration of the RSV season.

For children undergoing cardiac bypass, it is recommended that a 15 mg/kg of body weight injection of palivizumab be administered as soon as stable after surgery to ensure adequate palivizumab serum

levels. Subsequent doses should resume monthly through the remainder of the RSV season for children that continue to be at high risk of RSV disease (see section 5.2).

Method of administration

Palivizumab is administered intramuscularly, preferably in the anterolateral aspect of the thigh. The gluteal muscle should not be used routinely as an injection site because of the risk of damage to the sciatic nerve. The injection should be given using standard aseptic technique.

Injection volumes over 1 ml should be given as a divided dose.

Synagis solution for injection is a ready to use formulation. For instructions on special handling requirements, see section 6.6