

**Public Assessment Report
AREXVY**

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: AREXVY
Bentuk sediaan	: Serbuk Injeksi + pelarut
Zat aktif	: Tiap 0,5 mL mengandung: Recombinant respiratory syncytial virus pre-fusion F protein 120 mcg
Kemasan	: Dus, 1 vial serbuk injeksi (1 dosis) + 1 vial suspensi injeksi @ 0.5 ml
Pendaftar	: PT. Glaxo Wellcome Indonesia
Produsen	: Diproduksi oleh GSK Biologicals, Wavre, Belgium Dikemas oleh GSK Biologicals, Wavre, Belgium, Glaxosmithkline Vaccines S.R.L, Sovicille(Si), Italy Dirilis oleh Glaxosmithkline Biologicals SA, Rixensart,Belgium
Kategori Registrasi	: Registrasi produk biologi yang sudah terdaftar dengan indikasi 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:</i> <ul style="list-style-type: none">• <i>adults 60 years of age and older</i>• <i>adults 50 through 59 years of age who are at increased risk for RSV disease</i> <i>The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations</i>
Posologi yang diajukan	: <i>Posology</i> <i>Arexvy is administered as a single dose of 0.5 mL.</i> <i>The need for revaccination with a subsequent dose has not been established.</i> <i>Paediatric population</i> <i>The safety and efficacy of Arexvy in children have not been established.</i> <i>No data are available</i>

PENGANTAR

Arexvy adalah vaksin rekombinan yang digunakan untuk melindungi terhadap *Lower Respiratory Tract Disease*. RSV menyebabkan infeksi pada traktus respirasi. Pada pasien usia 50-59 tahun, adanya underlying medical conditions (*diabetes, CAD, COPD, asthma, chronic kidney disease, chronic liver disease, heart failure*) dapat meningkatkan risiko *severe* RSV. [Pleasants, 2022; Sullivan, 2018; Tsao, 2022, Tsao, 2023; Wang, 2021; CDC, 2021; CDC, 2018]. *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. Arexvy telah disetujui di Indonesia untuk populasi usia 60 tahun ke atas, dan saat ini mengajukan untuk usia 50-59 tahun.

Tujuan dari registrasi ini adalah untuk memperluas indikasi vaksin Arexvy kepada orang dewasa berusia 50-59 tahun yang berisiko tinggi terhadap penyakit RSV. Meskipun sangat jarang, telah dilaporkan Insiden kehamilan spontan pada usia ini sekitar 4 dari 100.000 wanita [Eijkemans, 2014; Salihu, 2003]. Mempertimbangkan hal tersebut dan rencana pemilik produk untuk memperluas indikasi pada dewasa muda, maka dilakukan studi non klinik toksisitas perkembangan dan reproduksi (*Development and reproductive toxicology studies/DART*) pada kelinci.

ASPEK MUTU

Tidak ada evaluasi aspek mutu pada pengajuan registrasi variasi indikasi baru ini.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Untuk mendukung registrasi penambahan indikasi baru Arexvy, yaitu untuk penggunaan populasi dewasa usia 50-59 tahun dengan peningkatan risiko terhadap penyakit *Respiratory syncytial Virus* (RSV), yang diajukan melalui jalur 120 Hari Kerja (*reliance*, dengan negara referensi Uni Eropa), diserahkan *Assessment Report* EMA, studi non klinik (studi toksisitas perkembangan dan reproduksi), studi klinik (ADJ-018), dan *Periodic Benefit Risk Evaluation Report*.

Studi Non Klinik

Dilakukan studi DART pada New Zealand White Rabbits untuk menilai efek potensial Arexvy pada fertilitas, parameter reproduksi, embryo-fetal / pre dan post-natal survival, pertumbuhan dan perkembangan janin. Vaksin diberikan pada hari ke 1 dan 15 (28 dan 14 hari sebelum kawin), *gestation day* (GD) 3, 9, 16 dan 24, dan *lactation day* (LD) 7. Sebagai kontrol, hewan coba diberikan *sterile physiological saline* (0.9% NaCl). Hasil studi menunjukkan tidak ada temuan terkait vaksin dalam hal fertilitas, berat badan maternal, konsumsi makanan, kelahiran, observasi makroskopis, berat organ, perkembangan dan pertumbuhan janin.

Studi Klinik

Studi ADJ-018 merupakan studi fase 3 yang bertujuan untuk menilai imunogenisitas dan keamanan pada dewasa 50-59 tahun (termasuk subjek dengan peningkatan risiko *serious respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease*) dibandingkan dengan dewasa berusia ≥ 60 tahun.

Studi dilakukan di 60 senter pada 8 negara, yaitu 18 di USA, 9 di Jerman, 9 di Spanyol, 7 di Kanada, 6 di Polandia, 4 di Argentina, 4 di Jepang dan 3 di Belanda.

Studi ini dibagi menjadi dua cohort:

1. Cohort 1 melibatkan subjek 50-59 tahun dengan pembagian subjek sebagai berikut:
 - a. Adults-HA-RSV Group (subjek sehat, menerima vaksin)
 - b. Adults-HA-Placebo Group (subjek sehat, menerima placebo)
 - c. Adults-AIR-RSV Group (subjek dengan *at risk of serious* RSV LRTD, menerima vaksin)
 - d. Adults-AIR-Placebo Group (subjek dengan *at risk of serious* RSV LRTD, menerima placebo)
2. Cohort 2 (Older Adults / OA) melibatkan subjek ≥ 60 tahun.

Parameter evaluasi imunogenisitas yaitu GMT, *Seroresponse rate*, *Geometric Mean Increase*, *Cellular Mediated Immune* (CMI). Parameter evaluasi keamanan yaitu *Adverse Events*, *Serious Adverse Events*, *potential Immune Mediated Disease*.

Hasil evaluasi terhadap studi tersebut yaitu:

1. Manfaat/imunogenisitas:
 - a. Respon imun terhadap vaksin RSV Arexvy pada populasi sehat usia 50-59 tahun non-inferior dibanding usia ≥ 60 tahun, ditunjukkan dengan upper limit 2-sided 95% CI untuk rasio *Geometric Mean Time* (GMT) sebesar 1,09 (RSV A) dan 1,03 (RSV B) dan upper limit 2-sided 95% CI untuk perbedaan *seroresponse rate* (SRR) sebesar 3,50 (RSV A) dan 3,58 (RSV B).
 - b. Respon imun terhadap vaksin RSV Arexvy pada populasi usia 50-59 tahun dengan risiko severe RSV LRTD non-inferior dibanding usia ≥ 60 tahun, ditunjukkan dengan upper limit 2-sided 95% CI untuk rasio GMT sebesar 0,73 (RSV A) dan 0,71 (RSV B) dan upper limit 2-sided 95% CI untuk perbedaan SRR sebesar -0,94 (RSV A) dan -0,94 (RSV B).
 - c. Geometric Mean increase pada populasi usia 50-59 tahun baik populasi sehat maupun dengan risiko, lebih besar pada kelompok vaksin (8,12 – 11,63) dibanding plasebo (0,95 – 1,04).
 - d. RSVPreF3-specific CD4+ T-cell response meningkat setelah vaksinasi dibandingkan baseline dan lebih tinggi dari kelompok placebo. Median frekuensi RSVPreF3-specific CD4+ T-cell sebesar 1616.0 (Adults-HA-RSV), 1379.0 (Adults-AIR-RSV), 1033.0 (OA-RSV), 281.0 (Adults-HA-Placebo) dan 258.0 (Adults-AIR-Placebo).
2. Hasil penilaian keamanan menunjukkan:
 - a. AEs lebih tinggi pada kelompok Adult-RSV (82,4%) dibanding OA-RSV (70,1%) ataupun placebo (3,4%), sebagian besar grade 1-2.
 - b. Solicited local AEs yang paling sering dilaporkan adalah nyeri (75,8%, grade 3: 3,4%) diikuti erythema (13,2%, grade 3: 0,5%) dan pembengkakan (10,4%, grade 3: 0,1%).
 - c. Solicited systemic adverse events yang paling sering dilaporkan adalah fatigue (39,8%, grade 3: 2,8%) diikuti arthralgia (23,4%, grade 3: 1,7%) dan demam (3,2%, >39: 0,1%).
 - d. Related Unsolicited AE sebesar 3,4%, 2,1% dan 3,1%, yang terbanyak gatal pada tempat injeksi (0,8% vs 0 vs 0) dan diare (0,5% masing masing kelompok).
 - e. SAE terkait vaksin dilaporkan 1 subjek di kelompok OA-RSV, yaitu Cold type haemolytic anaemia yang terjadi 53 hari setelah vaksinasi, dilaporkan juga sebagai pIMD. Marketing Authorization Holder (MAH) menyatakan bahwa subjek memiliki riwayat anemia hemolitik sebelum studi.
 - f. Tidak ada AE/SAE yang menyebabkan penghentian studi. Tidak ada kematian selama studi
3. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* (PBRER) (3 Mei 2024 sampai 2 November 2024) menunjukkan tidak ada risiko baru yang teridentifikasi, profil keamanan konsisten dengan studi pre market.

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Arexvy adalah vaksin rekombinan yang digunakan untuk melindungi terhadap *Lower Respiratory Tract Disease*. RSV menyebabkan infeksi pada traktus respirasi. Pada pasien usia 50-59 tahun, dengan adanya kondisi medis lainnya (diabetes, CAD, COPD, asma, penyakit ginjal kronis, penyakit hati kronis, gagal jantung) dapat meningkatkan risiko keparahan RSV. [Pleasant, 2022; Sullivan, 2018; Tsao, 2022, Tsao, 2023; Wang, 2021; CDC, 2021; CDC, 2018]. 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,

Dirilis oleh Badan POM 9 Maret 2025

infeksi respirasi yang disebabkan RSV belum dapat dipastikan angka kejadiannya..

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh, vaksin Arexvy memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

1. Aspek yang menguntungkan
 - a. Respon imun terhadap vaksin RSV Arexvy pada populasi usia 50-59 tahun dengan risiko severe RSV LRTD non-inferior dibanding usia ≥ 60 tahun.
 - b. Respon imun terhadap vaksin RSV Arexvy pada populasi sehat usia 50-59 tahun non-inferior dibanding usia ≥ 60 tahun
 - c. Geometric Mean increase pada populasi usia 50-59 tahun baik populasi sehat maupun dengan risiko, lebih besar pada kelompok vaksin (8,12 – 11,63) dibanding plasebo (0,95 – 1,04).
 - d. Tidak ada AE/SAE yang menyebabkan penghentian studi. Tidak ada kematian selama studi
 - e. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) menunjukkan tidak ada risiko baru yang teridentifikasi, profil keamanan konsisten dengan studi pre market.
2. Aspek yang tidak menguntungkan
 - a. AEs lebih tinggi pada kelompok Adult-RSV dibanding OA-RSV ataupun placebo , sebagian besar grade 1-2.
 - b. Solicited local AEs yang paling sering dilaporkan adalah nyeri diikuti erythema dan pembengkakan.
 - c. Solicited systemic adverse events yang paling sering dilaporkan adalah fatigue diikuti arthralgia dan demam.
 - d. Related Unsolicited AE yang terbanyak gatal pada tempat injeksi (0,8% vs 0 vs 0) dan diare.
 - e. SAE terkait vaksin dilaporkan 1 subjek di kelompok OA-RSV, yaitu Cold type haemolytic anaemia yang terjadi 53 hari setelah vaksinasi, dilaporkan juga sebagai pIMD.
3. Ketidakpastian dan keterbatasan
 - a. Beberapa efek samping, meskipun umumnya ringan, bisa bervariasi antara individu, dan potensi efek samping yang lebih serius atau jarang mungkin belum sepenuhnya tercakup.

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Secara keseluruhan Arexvy menunjukkan kemanfaatan untuk melindungi terhadap *Lower Respiratory Tract Disease*. RSV menyebabkan infeksi pada traktus respirasi. Kejadian efek samping yang terjadi umumnya ringan sampai sedang dan tidak ada masalah keamanan. Dengan demikian, dipertimbangkan manfaat Arexvy lebih besar dari risikonya untuk digunakan pada 50 tahun keatas sesuai indikasi dan posologi yang disetujui di bawah ini.

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*
- *adults 50 through 59 years of age who are at increased risk for RSV disease*

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.

Paediatric population

The safety and efficacy of Arexvy in children have not been established.

No data are available