

Public Assessment Report

INFLUVAC TETRA

INFORMASI PRODUK

Nama obat jadi	: Influvac Tetra
Bentuk sediaan	: Suspensi Injeksi
Zat aktif	: Virus influenza inaktif strain : Northern Hemisphere (NH) - A/Michigan/45/2015 (H1N1) Pdm09-Like strain (A/Singapore/GP1908/2015. IVR – 180 - A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) – like strain(A/Hong Kong/4801/2014, NYMC X – 263B) - B/Brisbane/60/2008 – Like strain (B/Brisbane/60/2008, wild type) - B/Phuket/3073/2013-like strain (B/Phuket/3073/2013, wild type) Southern Hemisphere (SH) - A/Michigan/45/2015 (H1N1) Pdm09-Like strain (A/Singapore/GP1908/2015. IVR – 180 - A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) – like strain(A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, NIB - 104) - B/Brisbane/60/2008 – Like strain (B/Brisbane/60/2008, wild type) - B/Phuket/3073/2013-like strain (B/Phuket/3073/2013, wild type)
Kemasan	: Dus, 1 prefilled syringe @ 0,5 mL
Pendaftar	: PT. Abbott Indonesia
Produsen	: Abbott Biologicals B.V., Netherland
Status registrasi	: Registrasi Baru
Indikasi yang diajukan	: <i>Prophylaxis of influenza, especially those who run an increased risk of associated complications.</i> <i>Influvac® Tetra is indicated in adults and children from 3 years of age. The use of Influvac® Tetra should be based on official recommendations. Vaccination is particularly recommended for the following categories of patients, depending on national immunization policies:</i> ● <i>Persons aged ≥ 65 years, regardless of their health condition.</i> ● <i>Adults and children from 3 years of age with chronic disorders of the pulmonary or cardiovascular systems, including asthma.</i> ● <i>Adults and children from 3 years of age with chronic metabolic diseases such as diabetes mellitus.</i> ● <i>Adults and children from 3 years of age with chronic renal dysfunction.</i> ● <i>Adults and children from 3 years of age with immunodeficiencies due to disease or immunosuppressant medication (e.g., cytostatics or corticosteroids) or radiotherapy.</i> ● <i>Children from 3 years of age who receive long-term acetylsalicylic acid-containing medication, and might therefore be at risk for</i>

Posologi yang : *developing Reye's syndrome following an influenza infection.*
diajukan Posology
Adults: 0.5 ml.

Paediatric patients

Children from 3 to 17 years of age: 0.5 ml.

Children less than 9 years of age, who have not previously been vaccinated with a seasonal influenza vaccine: a second dose of 0.5 ml should be given after an interval of at least 4 weeks.

Children less than 3 years of age: the safety and efficacy of Influvac® Tetra have not been established.

Method of Administration

Immunization should be carried out by intramuscular or deep subcutaneous injection.

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product:

For instructions for preparation of the medicinal product before administration, see section 6.6.

PENGANTAR

Influvac Tetra merupakan vaksin influenza inaktif tetravalent, yang berisi 2 strain influenza tipe A dan 2 strain influenza tipe B. Influvac sendiri dengan pendaftar dan produsen yang sama telah disetujui di Indonesia namun berisi tiga valen virus influenza inaktif yaitu 2 tipe A dan 1 tipe B. Beberapa vaksin influenza tetravalen telah disetujui di Indonesia.

Produk telah disetujui untuk beredar di UK, New Zealand, Australia, Canada

ASPEK MUTU

Produk jadi Influvac Tetra disediakan dalam bentuk suspensi injeksi steril, mengandung haemagglutinin dan neuraminidase antigens dari empat strain virus influenza dalam phosphate buffered saline . Vaksin ini harus disimpan pada suhu 2°C - 8°C. Injeksi dikemas dalam pre-filled syringe yang terbuat dari borosilicate glass type 1. Obat jadi mengandung eksipien yang terdiri atas potassium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic dihydrate, water for injection, potassium chloride, sodium chloride, calcium chloride dihydrate dan magnesium chloride hexahydrate.

Zat Aktif

Bulk zat aktif diproduksi di Abbott Biologicals B.V, Netherlands. Secara garis besar, proses produksi bulk zat aktif dibagi menjadi 3 tahap proses produksi utama, yaitu produksi Master Seed Virus, produksi Working Seed Virus dan Produksi Monovalent Bulk. Parameter proses yang kritis, uji IPC dan release telah ditetapkan untuk mengendalikan proses. Kontrol terhadap tahapan kritis dalam proses produksi ditetapkan.

Pembuatan zat aktif dilakukan dengan menumbuhkan virus influenza di dalam embryonated SPF eggs yang diperoleh dari sumber yang teridentifikasi. Pengujian terhadap master seed virus (MSV) dan working seed virus (WSV) dilakukan sesuai dengan Farmakope Eropa.

Intermediate dalam proses pembuatan zat aktif adalah production harvest, clarified solution concentrate, step 1 column purified solution, step 2 column purified solution, inactivated

solution, nanofiltrate dan bulk. Kontrol terhadap intermediate dilakukan. Spesifikasi kontrol proses sudah ditetapkan.

Validasi proses produksi zat aktif dilakukan dengan menggunakan monovalent bulk vaccine (MBV). Validasi proses produksi zat aktif menunjukkan kemampuan proses menghasilkan zat aktif dengan kriteria penerimaan yang ditetapkan.

Karakterisasi terhadap zat aktif telah dilakukan secara memadai. Impurities telah diidentifikasi dan kadarnya terkontrol secara memadai baik melalui proses produksi maupun dengan kontrol pada saat pelulusan zat aktif.

Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan mencakup parameter uji, informasi metode uji serta kriteria penerimaan. Informasi prosedur uji diserahkan serta telah divalidasi. Hasil pengujian bulk antigen menunjukkan hasil yang memenuhi syarat. Spesifikasi mengacu kepada monografi Farmakope Eropa. Data stabilitas yang diserahkan berupa studi stabilitas jangka panjang pada kondisi penyimpanan $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ dan studi stabilitas dipercepat pada kondisi penyimpanan $25\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Obat jadi

Proses produksi dilakukan di Abbott Biologicals B.V., Weesp, Netherlands, sedangkan pengujian, pengemasan primer dan sekunder serta pelulusan dilakukan di Abbot Biologicals B.V., Olst, Netherlands.

Proses produksi secara umum terdiri atas tahap pengenceran monovalent bulk untuk menghasilkan final bulk, kemudian dilanjutkan dengan mixing dan sterile filtration dari final bulk. Proses produksi diserahkan dengan rincian yang memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan menggunakan 3 bets skala komersial, mencakup proses blending dan filling. 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. Hasil pengujian produk jadi vaksin menunjukkan hasil yang memenuhi syarat. Spesifikasi obat jadi mengacu kepada monografi Farmakope Eropa.

Data stabilitas obat jadi mendukung penyimpanan selama 12 bulan pada suhu $2-8^{\circ}\text{C}$.

Kesimpulan:

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Tidak ada data non klinik yang diserahkan menggunakan vaksin influenza tetravalen.

Studi Klinik

Diserahkan 2 studi klinik, masing masing untuk mendukung efikasi dan keamanan Influvac Tetra pada dewasa dan anak.

1. *INFQ3001. Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study in Adults to Assess the Safety and Immunogenicity of Abbott's Candidate Quadrivalent Influenza Vaccine and Its Non-inferiority to Trivalent Influenza Vaccine.*

Tujuan primer adalah untuk menunjukkan non inferioritas vaksin influenza quadrivalent (QIV) dengan vaksin influenza trivalent (TIV) yang memiliki B strain Victoria lineage (TIV(Vic)) atau B strain Yamagata Lineage (TIV(Yam)) dalam hal titer (GMT) antibodi

hemagglutinin inhibition (HI). Hasil studi menunjukkan:

- Sebanyak 1535 subjek divaksinasi QIV, 221 mendapat TIV(Vic) dan 220 TIV (Yam) dan dimasukkan dalam analisis keamanan. Subjek *full analysis sample* sebanyak 1,533 kelompok QIV, 220 kelompok TIV(Vic), dan 220 kelompok TIV(Yam). Subjek *per protocol* sebanyak 1,528 kelompok QIV, 217 kelompok TIV(Vic), dan 219 kelompok TIV(Yam).
- Efikasi / Immunogenisitas:
 - *Noninferiority of Shared Strains*. Untuk keempat strain, upper limit dari 95% CI dari HI berada di bawah non inferiority margin 1.5. Hal ini menunjukkan non inferioritas QIV dibandingkan TIV.
 - *Superiority of Alternate Strains*. Untuk kedua strain B, GMT HI QIV dua kali dari TIV. Perbedaan ini signifikan secara statistic.
 - *Geometric Mean Fold Rise (GMFI)*. Untuk strain A, kenaikan nilai GMT lebih kecil pada QIV dibanding TIV. Untuk strain B sebanding. kecuali untuk strain B pada TIV yang berbeda strain dengan yang diuji, menunjukkan nilai GMFI yang lebih rendah.
 - Persentase subjek yang mencapai serokonversi QIV pada populasi dewasa mencapai 51,3% (AH3N2), 59,4% (AH1N1), 70,2% B(VIC), 59,2% B(YAM). Pada populasi lansia serokonversi QIV mencapai 39,3% (AH3N2), 50,3% (AH1N1), 53,6% B(VIC), 49,9% B(YAM).
 - *Geometric Mean Virus Neutralization*. Pada dewasa, menunjukkan nilai GMVN yang meningkat, dari pre vaksinasi ke post vaksinasi. Nilai GMT VN untuk strain A H3N2 lebih tinggi pada QIV, namun untuk strain A H1N1 lebih rendah pada QIV. Untuk strain B Victoria dan B Yamagata lebih tinggi pada QIV dibanding TIV. Pada lansia, menunjukkan nilai GMVN yang meningkat, dari pre vaksinasi ke post vaksinasi. Nilai GMT VN untuk strain A H3N2 lebih rendah pada QIV, namun untuk strain A H1N1 lebih tinggi pada QIV. Untuk strain B Victoria dan B Yamagata lebih tinggi pada QIV dibanding TIV.
- Keamanan
 - Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) pada dewasa sebanding antara kedua kelompok, terjadi pada 4,8% subyek di kelompok QIV vs 3,6% TIV. TEAE kemungkinan berhubungan dengan vaksin terjadi 4 orang (0,5%) pada QIV dan 2 orang (0,9%) pada TIV.
 - Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) pada lansia sebanding antara kedua kelompok, terjadi pada 3,8% subyek di kelompok QIV vs 2,7% TIV. TEAE kemungkinan berhubungan dengan vaksin terjadi 6 orang (0,8%) pada QIV dan 2 orang (0,9%) pada TIV.
 - TEAE yang sering terjadi pada dewasa adalah : infeksi, sedikit lebih banyak pada QIV(1,8% vs 0,9%), cedera dan keracunan (0,7% vs 0,9%), GI disorders (0,7% vs 0,5%). Pada lansia TEAE yang sering terjadi ialah infeksi (1,4% vs 0,9%), ear and labyrinth disorders (0,3% vs 0%).
 - Reaksi lokal dalam 7 hari setelah vaksinasi, sebagian besar ringan. Untuk kategori berat yaitu swelling (2 subyek di kelompok TIV), indurasi masing masing 1 subyek di kelompok QIV maupun TIV. Reaksi lokal dengan durasi lebih dari 7 hari dialami oleh 18 subjek di QIV vs 6 subjek di TIV.

2. *INFQ3002. Randomized, Double-Blind and Active-Controlled Study in Children and Adolescents Aged 3–17 Years to Assess the Safety and Immunogenicity of Abbott's Candidate Quadrivalent Influenza Vaccine and its Non-Inferiority versus Trivalent Influenza Vaccine.*

Tujuan studi adalah untuk menunjukkan non inferioritas vaksin influenza quadrivalent

(QIV) dengan vaksin influenza trivalent (TIV) yang memiliki B strain Victoria lineage (TIV(Vic)) atau B strain Yamagata Lineage (TIV(Yam)) dalam hal titer (GMT) antibodi hemagglutinin inhibition (HI) pada anak 3-17 tahun. Hasil studi menunjukkan :

- Sebanyak 1200 subjek dibagi 3 kelompok untuk mendapat vaksin QIV (402), TIV vic (404), dan TIV yam (394). Subyek yang menyelesaikan studi sebanyak 399 (QIV) ; 403 (TIV vic) ; 393 (TIV yam).
- Imunogenisitas:
 - Untuk keempat strain, Noninferiority of Shared Strains menunjukkan upper limit dari 95% CI dari HI berada di bawah non inferiority margin 1.5. Hal ini menunjukkan non inferioritas QIV dibandingkan TIV.
 - *Superiority of Alternate Strains*: Untuk kedua strain B, GMT HI QIV 2,9 kali(B Vic) dan 7,3 kali (B Yam) dari TIV . Perbedaan ini signifikan secara statistic.
 - *Geometric Mean Fold Rise (GMFI)*: Untuk strain A, kenaikan nilai GMT lebih kecil pada QIV dibanding TIV. Untuk strain B lebih tinggi pada QIV.
 - Serokonversi sebanding antara kedua kelompok. Persentase subjek yang mencapai serokonversi QIV mencapai 80,6% (AH3N2), 60,1% (AH1N1), 76,5% B(VIC), 79,3% B(YAM).
 - Geometric Mean Virus Neutralization: Nilai GMVN sebanding antara QIV dan TIV baik pada strain A maupun strain B.
 - Persentase subjek yang mencapai cut off (titer HI $\geq$ 40) yaitu 99,5% untuk H3N2, 97,7% untuk H1N1, 93,7% untuk B Victoria dan 93,2% untuk B Yamagata.
- Keamanan:
 - Analisis keamanan dilakukan pada 1200 subyek, 402 di QIV, 798 di TIV. Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) sebanding antara kedua kelompok (0,5% untuk masing masing kelompok). TEAE kemungkinan berhubungan dengan vaksin lebih sedikit pada QIV, yaitu 3 orang (0,7%) pada QIV dan 12 orang (1,5%) pada TIV.
 - TEAE yang sering terjadi adalah : infeksi saluran nafas atas (16,7% vs 16,8%), batuk (1,7 vs 3%), demam (2,5% vs 2,4%). TEAE kemungkinan disebabkan vaksin lebih sedikit pada QIV (0,7% vs 1,5%). TEAE yang berhubungan dengan vaksin yaitu reaksi pada tempat injeksi (0,2% vs 0,3%), demam (0,2% vs 0,1%), fatigue (0% vs 1%), hipoestesia di tempat reaksi (0% vs 0,1%), headache (0,2% vs 0,4%).
 - Reaksi lokal yang sering dilaporkan yaitu nyeri (61,8% untuk usia 3-8 tahun dan 54,1% untuk usia 9-17 tahun) dan eritema (19,1% untuk usia 3-8 tahun dan 15,8% untuk usia 9-17 tahun)

Evaluasi Khasiat dan Keamanan

1. Kemanfaatan Influvac Tetra untuk pencegahan Influenza untuk dewasa dan anak dapat ditunjukkan berdasarkan hal hal sebagai berikut:
 - a) Imunogenisitas vaksin quadrivalent (QIV) non inferior terhadap TIV ditunjukkan oleh nilai GMT strain A dan strain B.
 - Subjek dewasa : Imunogenisitas vaksin quadrivalent (QIV) non inferior terhadap TIV ditunjukkan oleh nilai GMT strain A dan strain B, namun persentase subyek yang mencapai serokonversi untuk QIV sebagian besar kurang dari 70% (Persentase subjek yang mencapai serokonversi QIV pada populasi dewasa mencapai 51,3% (AH3N2), 59,4% (AH1N1), 70,2% B(VIC), 59,2% B(YAM). Pada populasi lansia serokonversi QIV mencapai 39,3% (AH3N2), 50,3% (AH1N1), 53,6% B(VIC), 49,9% B(YAM)
 - Subjek anak : Persentase subyek yang mencapai serokonversi QIV mencapai 806%

(AH3N2), 60,1% (AH1N1), 76,5% B(VIC), 79,3% B(YAM), persentase subjek yang mencapai cut off (titer HI $\geq$ 40) yaitu 99,5% untuk H3N2, 97,7% untuk H1N1, 93,7% untuk B Victoria dan 93,2% untuk B Yamagata.

- b) Profil keamanan dapat ditoleransi.
- c) Sesuai Guideline Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines (FDA 2007), dalam evaluasi kandidat vaksin influenza yang diperlukan adalah non inferioritas GMT dibandingkan vaksin yang established, maka hal ini dapat diterima.
- d) Penambahan serotype ini sebenarnya lebih merupakan penambahan jumlah antigen strain B bukan merupakan penambahan jenis baru strain B, mengingat jenis strain B yang digunakan (B Yamagata dan B Victoria) telah digunakan secara bergantian dalam pembuatan vaksin trivalent, bergantung rekomendasi WHO pada tahun tersebut.

KEPUTUSAN

Diterima dengan perbaikan indikasi sebagai berikut:

Prophylaxis of influenza, especially those who run an increased risk of associated complications. Influvac® Tetra is indicated in adults and children from 3 years of age. The use of Influvac® Tetra should be based on official recommendations. Vaccination is particularly recommended for the following categories of patients:

- *Persons aged $\geq$ 65 years, regardless of their health condition.*
- *Adults and children from 3 years of age with chronic disorders of the pulmonary or cardiovascular systems, including asthma.*
- *Adults and children from 3 years of age with chronic metabolic diseases such as diabetes mellitus.*
- *Adults and children from 3 years of age with chronic renal dysfunction.*
- *Adults and children from 3 years of age with immunodeficiencies due to disease or immunosuppressant medication (e.g., cytostatics or corticosteroids) or radiotherapy.*
- *Children from 3 years of age who receive long-term acetylsalicylic acid-containing medication, and might therefore be at risk for developing Reye's syndrome following an influenza infection.*

Dan posologi sesuai diajukan

Posology

Adults: 0.5 ml.

Paediatric patients

Children from 3 to 17 years of age: 0.5 ml.

Children less than 9 years of age, who have not previously been vaccinated with a seasonal influenza

vaccine: a second dose of 0.5 ml should be given after an interval of at least 4 weeks.

Children less than 3 years of age: the safety and efficacy of Influvac® Tetra have not been established.

Method of Administration

Immunization should be carried out by intramuscular or deep subcutaneous injection.

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product:

For instructions for preparation of the medicinal product before administration, see section 6.6