

Public Assessment Report
(Variation, Booster)

CONVIDECIA

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	Convidecia
Bentuk sediaan	:	Injeksi
Zat aktif	:	Recombinant Novel Adenovirus (Ad-5) Vector-Sars-Cov-2 NLT 4 x 10 ¹⁰ VP
Kemasan	:	Dus, 1 vial @ 0,5 mL (1 dosis) Dus, 1 vial @ 1,5 mL (3 dosis)
Pendaftar	:	PT Etana Biotechnologies Indonesia
Produsen	:	CanSino Biological Inc, Tianjin, China
Kategori	:	Perubahan indikasi dan posologi
Registrasi	:	
Indikasi yang diajukan:	:	<i>CONVIDECIA is intended to use to prevent the COVID-19 disease caused by the SARS-CoV-2 virus for adults age 18 years and older for both prime and booster immunization. Ad5-nCoV vaccine can be used for both prime and booster immunization, including booster with Ad5-nCoV vaccine and inactivated vaccine. The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations.</i>
Posologi yang diajukan:	:	<i>For either prime or booster immunization, a single dose(0.5ml) for intramuscular injection inthe deltoid muscle of the upper arm.</i> <i>The booster immunization is recommended at least 3 months afterthe prime dose immunization.</i> <i>It is recommended a 23G or 25G, 1,5inch needle to be used for extraction of the vaccine from the bottom of the vial.</i>

PENGANTAR

- Vaksin Convidecia merupakan vaksin dengan platform *non-replicating viral vector* menggunakan teknologi *recombinant novel coronavirus vaccine* (Adenovirus type 5 vector), telah disetujui untuk indikasi imunisasi primer pada usia 18 tahun atau lebih dengan posologi 1 dosis.
- Saat ini mengajukan penambahan indikasi/posologi sebagai booster.

ASPEK MUTU

Tidak ada evaluasi aspek mutu yang dilakukan, mengingat produk sudah terdaftar dan diajukan untuk penambahan indikasi / posologi yang tidak terkait mutu.

ASPEK KHASIAT KEAMANAN

Studi non klinik

Tidak ada evaluasi studi non klinik yang dilakukan.

Studi klinik

Diserahkan 5 studi klinik pada pengajuan registrasi ini yaitu:

1. *Final efficacy analysis, interim safety analysis, and immunogenicity of a single dose of recombinant novel coronavirus vaccine (adenovirus type 5 vector) in adults 18 years and older: an international, multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial.*

Merupakan studi fase klinik fase 3 yang diserahkan saat registrasi awal sebagai vaksin primer, yang saat ini mengajukan update data efikasi dengan median durasi follow up 45 hari dengan VE 57.5%; 95%CI (39.7, 70.0) p=0,0026.

Booster Heterolog

2. *Clinical Study on Sequential Immunization with Inactivated Covid-19 Vaccine (VeroCell) and Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (Adenovirus Type 5 Vector) in Healthy Adults Aged 18-59 years (Booster Heterolog).*

Studi ini bertujuan mengevaluasi keamanan dan imunogenisitas vaksinasi booster dengan inactivated Covid-19 Vaccine (vero cell) dan Ad5-nCoV dengan desain randomized, observer-blinded, parallel-controlled, dan single centre. Melibatkan 300 subjek sehat usia 18-59 tahun yang telah mendapatkan vaksinasi primer komplit dengan 2 dosis vaksin inaktivasi dalam 3-6 bulan (group A dan B) atau mendapatkan 1 dosis vaksin inaktivasi dalam 1-2 bulan (Group C dan D). Parameter yang diukur adalah kejadian Adverse reactions (ARs) dalam 28 hari setelah booster diberikan dan GMT antibody neutralisasi pada 14 hari setelah booster pada masing-masing kelompok.

Tabel 1. Disposisi subjek

Code	Group	Sample size	Prime immunization	Vaccine	Sequential immunization
A	Sequential booster immunization group	100	Complete 2 doses of inactivated vaccines	Adenovirus type 5 vector-based vaccine (1 dose)	Perform sequential immunization within months 3–6 after the second dose of inactivated vaccine
	Routine booster immunization group			Inactivated vaccine (1 dose)	
C	Sequential immunization group	50	Complete 1 dose of inactivated vaccine	Adenovirus type 5 vector-based vaccine (1 dose)	Perform sequential immunization within months 1–2 after the first dose of inactivated vaccine
	Routine immunization group			Inactivated vaccine (1 dose)	

Booster Homolog

3. *Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial.*

Merupakan studi fase klinik fase 1 yang sudah dievaluasi saat registrasi awal sebagai vaksin primer, melibatkan 106 subjek. GMT, Seropositive rate dan GMI mulai menurun pada bulan ke-3 dan makin menurun hingga bulan ke-6.

4. *Phase 1 Booster Immunization Clinical Trial of The Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (Adenovirus Type 5 Vector).*

Merupakan uji klinis fase 1 dengan desain single center, open-label, dose escalation yang bertujuan untuk menilai keamanan dan imunogenisitas setelah pemberian booster. Studi dilakukan pada 89 subjek yang telah komplit menerima imunisasi primer Ad5-nCoV.

5. *A Phase IIb Clinical Trial of Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (Adenovirus Type 5 Vector)*

Merupakan studi klinik fase 2b dengan desain randomized, double-blind, placebo-controlled dengan tujuan untuk menilai keamanan dan imunogenisitas vaksin dengan regimen 2 dosis interval 2 bulan (vaksin primer). Studi ini tidak dievaluasi lebih lanjut karena tidak sesuai dengan pengajuan sebagai booster dengan interval 3 bulan setelah vaksinasi primer

Hasil evaluasi terhadap studi di atas:

A. Booster homolog

1. Keamanan.

Secara umum pemberian dosis booster Convidecia dapat ditoleransi baik reaksi lokal maupun sistemik. Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam jumlah keseluruhan *Adverse Events* (AEs) pada kelompok dosis rendah, medium dan tinggi (80.9% vs 76.67% vs 83.87%; $p>0.05$).

2. Imunogenisitas.

- a) Pemberian Convidecia sebagai *booster* dengan interval 6 bulan menunjukkan puncak imunitas terjadi pada hari ke 14 setelah *booster* dan mulai menurun pada hari ke 28 setelah *booster*.
- b) Interval regimen pemberian booster pada studi ini adalah 6 bulan, tidak sesuai dengan interval regimen yang diajukan (3 bulan).

namun jumlah subjek yang direkrut tidak memadai ($n= 28$ subjek pada kelompok *low dose*) sehingga keamanan dan imunogenisitas belum dapat dipastikan.

B. Booster heterolog (vaksin primer Sinovac)

1. Keamanan.

Secara umum pemberian dosis *booster* Convidecia dapat ditoleransi baik reaksi lokal maupun sistemik. Frekuensi AEs lebih tinggi pada kelompok yang menerima booster Convidecia dibanding booster vaksin Sinovac (34,38% vs 4,9%). AEs lokal yang paling sering terjadi adalah nyeri (22,92% vs 2,94%) dan AEs sistemik yang paling sering terjadi adalah kelelahan (10,42% vs 1,96%). Tingkat keparahan umumnya grade 1. Tidak ada SAE yang dilaporkan pada studi ini

2. Imunogenisitas.

Titer antibodi setelah pemberian booster dengan interval 3-6 bulan dari vaksinasiprimer menunjukkan peningkatan (dibanding *baseline*):

- a) antibodi netralisasi sebesar 78,3 kali untuk virus wuhan
- b) antibodi netralisasi sebesar 25,6 kali untuk varian delta
- c) anti *Receptor Binding Domain* (RBD) sebesar 209,8 kali
- d) IgG1 sebesar 39.45 kali
- e) imunogenisitas seluler (IFN- γ) sebesar 2 kali

Peningkatan imunogenisitas pada kelompok yang menerima booster vaksin Convidecia lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang menerima booster homolog Sinovac.

EVALUASI

Penilaian manfaat risiko

Vaksin Convidecia merupakan vaksin dengan platform *non-replicating viral vector* menggunakan teknologi *recombinant novel coronavirus vaccine* (Adenovirus type 5 vector), telah disetujui untuk indikasi imunisasi primer pada usia 18 tahun atau lebih dengan dosis 1. Aspek mutu tidak dievaluasi lagi pada pengajuan ini.

Vaksin Convidecia yang digunakan sebagai booster memiliki efek menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut.

a. Efek yang menguntungkan:

1. Titer antibodi setelah pemberian booster dengan interval 3-6 bulan dari vaksinasi primer menunjukkan peningkatan (dibanding baseline):antibodi netralisasi sebesar 78,3 kali untuk virus wuhan, antibodi netralisasi sebesar 25,6 kali untuk varian delta, anti Receptor Binding Domain (RBD) sebesar 209,8 kali, IgG1 sebesar 39.45 kali, imunogenisitas seluler (IFN- γ) sebesar 2 kali
2. Peningkatan imunogenisitas pada kelompok yang menerima booster vaksin Convidecia
3. lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang menerima booster homolog Sinovac.

b. Efek yang tidak menguntungkan:

1. Frekuensi AEs lebih tinggi pada kelompok yang menerima booster Convidecia dibanding booster vaksin Sinovac (34,38% vs 4,9%).
2. AEs lokal yang paling sering terjadi adalah nyeri (22,92% vs 2,94%) dan AEs sistemik yang paling sering terjadi adalah kelelahan (10,42% vs 1,96%). Tingkat keparahan umumnya grade 1.

c. Ketidakpastian dan keterbatasan

1. Pengajuan booster homolog:

- Interval regimen pemberian booster adalah 6 bulan, tidak sesuai dengan interval regimen yang diajukan (3 bulan).
- Jumlah subjek yang direkrut tidak memadai (n= 28 subjek pada kelompok low dose) sehingga keamanan dan imunogenisitas belum dapat dipastikan.

2. Belum tersedia data booster setelah penggunaan vaksin covid-19 selain Sinovac.

Kesimpulan manfaat-risiko

Data khasiat dan keamanan menunjukkan adanya efek yang menguntungkan dan efek yang tidak menguntungkan, dimana vaksin Convidecia memberikan efek menguntungkan pada booster heterolog yang lebih signifikan dibandingkan efek tidak menguntungkan. Namun untuk booster homolog masih terdapat ketidakpastian dan keterbatasan data. Data uji klinik menunjukkan vaksin memberikan respon imun yang baik, dan dari data keamanan diketahui vaksin relatif aman dan dapat ditoleransi dengan mayoritas adverse events (AE) termasuk derajat ringan. Tidak ada efek samping serius yang ditimbulkan pasca pemberian vaksinasi Convidecia sebagai booster.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Convidecia terbatas pada kondisi wabah pandemi **diterima dengan perbaikan indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication

This Ad5-nCoV vaccine is intended to use to prevent the COVID-19 disease caused by the SARS-CoV-2 virus for adults age 18 years and older

Dosage and administration

For either prime or booster immunization, a single dose (0,5 mL) for intramuscular injection in the deltoid. The booster immunization is recommended at least 6 months after completed the primary dose (2 doses of Sinovac Vaccine / CoronaVac) immunization.

It is recommended a 23G or 25G, 1.5 inch needle to be used for extraction of the vaccine from the bottom of the vial.