

Public Assessment Report
CONVIDECIA

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: CONVIDECIA
Bentuk sediaan	: Injeksi
Zat aktif	: Tiap dosis (0,3 mL) mengandung: Recombinant Novel Adenovirus (Ad-5) Vector-SARS-CoV-2 NLT 2,4 x 10 ¹⁰ VP
Kemasan	: Dus, 1 vial @ 0,5 ml (1 dosis) dan Dus, 1 vial @ 1,5 ml (3 dosis)
Pendaftar	: PT. Etana Biotechnologies Indonesia
Produsen	: Cansino Biologics Inc., Tianjin, China
Kategori Registrasi	: Registrasi produk biologi yang sudah terdaftar dengan kekuatan baru, indikasi, dan posologi baru
Indikasi yang diajukan	: <i>CONVIDECIA is intended to use to prevent the COVID-19 disease caused by the SARS-CoV-2 virus for children and adolescents aged 6 to 17 year. It has not been determined whether this vaccine requires a booster immunization.</i> <i>The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations.</i>
Posologi yang diajukan	: <i>For children and adolescent aged 6-17 years, one dose containing 0.3 mL CONVIDECIA can be administered intramuscularly by authorized person in each vaccination.</i> <i>A single dose for intramuscular injection in the deltoid muscle of the upper arm.</i> <i>It has not been determined whether this vaccine requires a booster immunization.</i> <i>It is recommended a 1.5 inch, 21G or narrow needle to be used for extraction of the vaccine from the bottom of the vial.</i>

PENGANTAR

Convidecia injeksi merupakan vaksin COVID-19 dengan *platform non replicating viral vector* yang menggunakan teknologi recombinant novel coronavirus vaccine (Adenovirus type 5 vector). Convidecia telah disetujui sebagai vaksin primer dengan dosis tunggal 0,5 mL ($\geq 4 \times 10^{10}$ VP/dose) untuk indikasi imunisasi primer pada usia 18 tahun atau lebih.

Saat ini pendaftar mengajukan vaksin Convidecia dengan dosis 0,3 mL ($\geq 2.4 \times 10^{10}$ VP/dose) untuk indikasi sebagai vaksin primer pada anak usia 6-17 tahun..

ASPEK MUTU

Aspek mutu tidak perlu dievaluasi lagi karena mutu sediaan dengan kemasan vial 1,5 ml sudah pernah dievaluasi sebelumnya. Pengajuan saat ini adalah untuk indikasi dan posologi baru dengan besar dosis yang berbeda (0,3 ml).

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Diserahkan 2 studi klinik untuk mendukung pengajuan indikasi dan posologi yang diajukan yaitu:

1. Studi NCT04566770, merupakan studi klinik fase 2b dengan desain *randomized, double-blind, placebo-controlled* untuk menilai keamanan dan imunogenisitas vaksin CanSino pada subyek 6 tahun ke atas termasuk yang sebelumnya sudah divaksinasi dengan *recombinant Ebola virus disease vaccine (adenovirus type 5 vector)*.
2. Studi NCT04916886, merupakan studi *bridging* untuk *scale-up* produksi dan perluasan indikasi dengan desain *single-center, randomized, double-blind bridging clinical trial*.

Hasil evaluasi terhadap studi yang diserahkan sebagai berikut.

1. Imunogenisitas

- a. Studi fase 2b (*dose ranging*) yang menggunakan dosis 0,3 mL dan 0,5 mL dua dosis dipertimbangkan tidak relevan dengan posologi yang diajukan yaitu hanya 1 dosis. Hasil respon imun pada anak (6-17 tahun) hingga 56 hari setelah dosis pertama yaitu:
 - Titer antibodi anti-SARS-CoV-2 S-RBD meningkat 28 hari setelah penyuntikan (1091,552)

dibanding baseline (20,000) dan menurun signifikan pada hari ke-56 (609,048). Jumlah subyek yang mencapai serokonversi dan GMI setelah vaksinasi masing-masing 98% vs 97% dan 54 vs 30 kali pada 28 hari vs 56 hari setelah vaksinasi.

- Titer antibodi netralisasi meningkat 28 hari setelah penyuntikan (96,570) dibanding baseline (6,74) dan sedikit menurun pada hari ke-56 (88,204). Peningkatan terlihat lebih tinggi hampir 2x dibandingkan dengan kelompok dewasa. Jumlah subyek yang mencapai serokonversi dan GMI setelah vaksinasi masing-masing 88% vs 85% dan 14 vs 13 kali pada 28 hari vs 56 hari setelah vaksinasi.

b. Studi fase 3 (bridging) menunjukkan:

- Pengamatan hingga 28 hari setelah vaksinasi pada subyek anak dengan jumlah terbatas (N=344) menunjukkan titer antibodi anti-SARS-CoV-2 S-RBD yang lebih tinggi pada kelompok anak 6-17 tahun (dosis 0,3 mL) dibandingkan dengan kelompok dewasa 18-59 tahun (dosis 0,5 mL) yaitu 397,34 vs 190,62. Usia yang lebih muda (6-12 tahun), titer antibodi lebih tinggi hampir 2 kali lipat dibandingkan dengan kelompok usia lebih tua (13-17 tahun) yaitu 524,52 vs 270,15.
- Pengamatan imunogenitas persistensi hingga 3 bulan pada subyek yang sangat terbatas (N=120) menunjukkan terjadinya penurunan signifikan titer antibodi anti-SARS-CoV-2 S-RBD pada bulan ketiga setelah vaksinasi menjadi 67,70 dibandingkan 28 hari setelah vaksinasi yaitu 168,145. Data titer antibodi pada titik yang sama (28 hari setelah vaksinasi vs 3 bulan setelah vaksinasi 397,34 vs 168,145) terlihat tidak konsisten.
- Tidak ada pengamatan antibodi netralisasi.
- Tidak memadainya data immunobridging pada populasi anak tidak didukung oleh data efikasi, sehingga belum diperoleh gambaran yang meyakinkan tentang imunogenitas/ efikasi pada anak.

2. Keamanan

- a. Studi fase 2 (*dose ranging*) menunjukkan pemberian vaksin dengan dosis 0,3 mL dan 0,5 mL pada anak secara umum dapat ditoleransi dengan kejadian yang sering terjadi yaitu nyeri di tempat suntikan, demam, kelelahan, dan sakit kepala umumnya *grade 1* dan *2*, dan 3% kejadian demam *grade 3* (*pyrexia*). Tidak tersedia data keamanan subjek yang menerima dosis 0,3 mL dibandingkan 0,5 mL.
- b. Studi *bridging* pada anak 6-17 tahun menunjukkan profil keamanan pemberian vaksin pada kelompok anak 6-17 tahun secara umum sebanding dengan kelompok dewasa 18-59 tahun berdasarkan frekuensi AEs, *Adverse Reactions* (ARs), kejadian *solicited* dan *unsolicited* AEs. Kejadian AE demam lebih tinggi pada anak usia 6-11 tahun dibandingkan dengan dewasa (24,04% vs 12,5%) dan terlihat lebih tinggi jika dibandingkan vaksin mRNA pada penyuntikan pertama (24,04% vs 3% untuk usia 6-11 tahun dan 6,73% vs 2,5% untuk usia 12-17 tahun).

Pertimbangan lain:

1. Belum ada pengalaman penggunaan vaksin ini pada anak di negara manapun termasuk di China sebagai negara produsen.
2. Belum ada pengalaman penggunaan vaksin ini di Indonesia untuk populasi dewasa yang telah disetujui.
3. Berdasarkan hasil studi klinik pada dewasa, data efikasi tersedia hingga *median follow up* 45 hari setelah vaksinasi dengan hasil efikasi vaksin (VE) sebesar 57,5% dibanding placebo. Efikasi relatif vaksin 2 dosis vs 1 dosis menurun seiring waktu, yaitu 34,12% pada *median follow up* 47 hari, 29,17% pada 90 hari dan 6,29% pada 169 hari.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Convidecia injeksi merupakan vaksin COVID-19 dengan *platform non replicating viral vector* yang menggunakan teknologi recombinant novel coronavirus vaccine (Adenovirus type 5 vector). Convidecia telah disetujui sebagai vaksin primer dengan dosis tunggal 0,5 mL ($\geq 4 \times 10^{10}$ VP/dose) untuk indikasi imunisasi primer pada usia 18 tahun atau lebih.

Pendaftar mengajukan vaksin Convidecia dengan dosis 0,3 mL ($\geq 2.4 \times 10^{10}$ VP/dose) untuk indikasi sebagai vaksin primer pada anak usia 6-17 tahun. Saat ini sudah tersedia vaksin COVID-19 yang dapat digunakan untuk anak sampai dengan usia remaja, walaupun jumlahnya tidak terlalu banyak.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi klinik dapat disimpulkan bahwa vaksin Convidecia injeksi untuk penggunaan pada anak dan remaja dengan dosis 0,3 mL memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

1. Efek yang menguntungkan:

- a. Pemberian vaksin Convidecia 0,3 mL/dosis pada usia 6-17 tahun dapat meningkatkan titer antibodi anti-SARS-CoV-2 S-RBD yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok dewasa 18-59 tahun (dosis 0,5 mL), titer antibodi lebih pada usia yang lebih muda (6-12 tahun) lebih tinggi hampir 2 kali

- lipat dibandingkan dengan kelompok usia lebih tua (13-17 tahun). Namun hasil tersebut diperoleh dari jumlah subjek yang dipertimbangkan belum memadai.
- b. Profil keamanan berdasarkan hasil studi klinik menunjukkan bahwa secara umum frekuensi kejadian AE lokal pada kelompok anak/remaja lebih rendah dibandingkan kelompok dewasa.
 - 2. Efek yang tidak menguntungkan dan ketidakpastian/keterbatasan:
 - a. Kejadian AE demam lebih tinggi pada anak usia 6-11 tahun dibandingkan dengan dewasa (24,04% vs 12,5%) dan terlihat lebih tinggi jika dibandingkan vaksin mRNA pada penyuntikan pertama (24,04% vs 3% untuk usia 6-11 tahun dan 6,73% vs 2,5% untuk usia 12-17 tahun).
 - b. Profil imunogenisitas/efikasi pada anak dan remaja belum dapat dipastikan karena data immunobridging tidak memadai (jumlah subyek masih terbatas, tidak ada pengamatan antibodi neutralisasi) dan tidak ada data efikasi pada populasi tersebut.
 - c. Tidak diserahkan data keamanan dan efektivitas vaksin pasca penggunaan darurat di kelompok dewasa di negara lain, dan belum ada pengalaman penggunaan vaksin ini pada anak di negara manapun termasuk di China sebagai negara produsen.
 - d. Belum tersedia update data efikasi dan keamanan pre-market dari yang dievaluasi saat penerbitan EUA awal.

Kesimpulan Manfaat-Risiko

Berdasarkan hal tersebut di atas dipertimbangkan bahwa risiko penggunaan vaksin Convidecia Injeksi untuk anak dan remaja dengan dosis 0,3 ml lebih besar dibanding manfaatnya.

Kebutuhan vaksin COVID-19 untuk anak dan remaja dapat menggunakan vaksin COVID-19 lain yang telah disetujui untuk penggunaan pada populasi tersebut, sampai diperoleh data lain yang lebih meyakinkan.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi kekuatan baru, indikasi, dan posologi baru Convidecia injeksi sebagai vaksin primer COVID-19 pada anak dan remaja usia 6-17 tahun **ditolak**.