

Public Assessment Report
(Variation, New Indication)
VAXIGRIP TETRA SH/NH

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: Vaxigrip Tetra SH/NH
Bentuk sediaan	: Suspensi Injeksi
Zat aktif	: Tiap dosis mengandung <i>hemagglutinin antigen of an inactivated purified influenza virus</i> NH: - A/Victoria/2570/2019 (H1N1) pdm09-like virus (A/Victoria/2570/2019, IVR-215) 15 µg - A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)-like virus (A/Tasmania/503/2020, IVR-221) 15 µg - B/Washington/02/2019- like virus (B/Washington/02/2019, wild type) 15 µg - B/Phuket/3073/2013-like virus (B/Phuket/3073/2013, wild type) 15 µg SH: - A/Victoria/2570/2019 (H1N1) pdm09-like virus (A/Victoria/2570/2019, IVR-215) 15 µg - A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-like virus (A/HongKong/2671/2019, IVR- 208) 15 µg - B/Washington/02/2019- like virus (B/Washington/02/2019, wild type) 15 µg - B/Phuket/3073/2013-like virus (B/Phuket/3073/2013, wild type) 15 µg
Kemasan	: Dus, 1 Prefilled Syringe @ 0.5 mL
Pendaftar	: PT. Aventis Pharma, Jakarta
Produsen	: Sanofi Pasteur, Val De Reuil, France
Kategori Registrasi	: Registrasi produk biologi yang sudah terdaftar dengan indikasi dan posologi baru
Indikasi yang diajukan	: <i>VaxigripTetra NH/SH is indicated for the prevention of influenza disease caused by the two influenza A virus subtypes and the two influenza B virus types contained in the vaccine for:</i> - <i>active immunisation of adults, including pregnant women, and children from 6 months of age.</i> - <i>passive protection of infant(s) from birth to less than 6 months of age following vaccination of pregnant women (see Sections posology and method of administration; Special warnings and precautions for use; Fertility, pregnancy and lactation and Pharmacodynamic properties – clinical trials).</i>
Posologi yang diajukan	: <i>The use of VaxigripTetra NH/SH should be based on official recommendations</i> <i>Based on clinical experience with the trivalent vaccine, annual revaccination with influenza vaccine is recommended given the duration of immunity provided by the vaccine and because circulating strains of influenza virus might change from year to year.</i> <i>Adults: one dose of 0.5 mL.</i> <i>Paediatric population:</i> ● <i>Children from 6 months to 17 years of age: one dose of 0.5 mL. For children less than 9 years of age who have not previously been vaccinated, a second dose of 0.5 mL should be given after an interval of at least 4 weeks.</i> ● <i>Infants younger than 6 months of age: No data are available regarding the safety and efficacy of Vaxigrip Tetra NH/SH administration (active immunisation) in infants younger than 6 months of age.</i> <i>Regarding passive protection, one 0.5-ml dose given to pregnant women may protect infants from birth to less than 6 months of age; however not all these</i>

infants will be protected (see Section Pharmacodynamic properties clinical trials).

PENGANTAR

Vaxigrip Tetra SH/NH merupakan vaksin influenza dengan *platform inactivated vaccine*. Vaksin ini sebelumnya telah disetujui untuk penggunaan pada anak dan dewasa dan mengajukan penambahan indikasi dan posologi untuk ibu hamil dan perlindungan pasif terhadap penyakit influenza pada bayi dari lahir hingga usia kurang dari 6 bulan.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Klinik

Diserahkan laporan studi klinik sebagai berikut:

1. Studi GQM14 Fase IV (Finlandia)
Immunogenicity and Safety of Quadrivalent Influenza Vaccine (VaxigripTetra®) in Pregnant Women.
Merupakan studi klinik yang bertujuan untuk mengevaluasi imunogenisitas dan keamanan vaksin influenza trivalen pada wanita hamil dengan menggunakan pembanding vaksin influenza trivalent. Studi klinik ini merupakan studi klinik fase 4 dengan desain *randomized, blind observer, controlled, multi-center*.
2. Studi NCT01306682 Fase II (Afrika Selatan)
Trivalent influenza vaccine in HIV-infected pregnant women and kinetics of transplacental anti-influenza antibody transfer and persistence in young infants: A randomized controlled Phase II trial evaluating safety and immunogenicity.
Merupakan studi klinik yang bertujuan untuk mengevaluasi efikasi/imunogenisitas dan keamanan vaksin influenza trivalen pada wanita hamil dan bayinya yang terinfeksi HIV. Studi klinik ini merupakan studi klinik Fase 2 dengan desain *randomized, placebo-controlled, double-blind study*.
3. Studi NCT01306669 fase III (Afrika Selatan)
Vaccination of HIV-uninfected pregnant women with trivalent influenza vaccine in the prevention of influenza illness during early infancy and in the mothers: A randomized controlled phase III trial evaluating safety, immunogenicity and efficacy.
Merupakan studi klinik yang bertujuan untuk mengevaluasi efikasi/imunogenisitas dan keamanan vaksin influenza trivalen pada wanita hamil yang tidak terinfeksi HIV dalam mencegah penyakit terkait influenza pada ibu dan bayi. Studi klinik merupakan studi klinik Fase III dengan desain *randomized, placebo-controlled, double-blind study*.
4. Studi NCT01034254 Fase IV (Nepal)
Field trial of maternal influenza immunization in Nepal: Mother's gift Nepal field trial.
Merupakan studi klinik yang bertujuan untuk mengevaluasi efikasi/imunogenisitas dan keamanan vaksin influenza trivalen pada wanita hamil dan bayinya. Studi klinik merupakan studi klinik Fase IV dengan desain *a community-based randomized, placebo-controlled study*.
5. Studi NCT01430689 Fase IV (Mali)
Prospective, randomized, controlled, observer-blind trial to measure the efficacy, safety and immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine and the safety and immunogenicity of quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria conjugate vaccine in pregnant malian women and their infants up to 6 months of age.
Merupakan studi klinik yang bertujuan untuk mengevaluasi efikasi/imunogenisitas dan keamanan vaksin influenza trivalen pada wanita hamil dan bayinya. Studi klinik merupakan studi klinik fase 4 dengan desain *prospective, randomized, controlled observer-blind study*.

Hasil evaluasi terhadap studi tersebut di atas adalah sebagai berikut:

1. Pada studi fase IV (studi GQM14), pemberian vaksin quadrivalent (Vaxigrip Tetra) 1 dosis (0,5 mL) pada ibu hamil dengan usia kehamilan 20-32 minggu menunjukkan : Seroproteksi pada ibu sebesar 95,6-100 % pada 21 hari setelah vaksinasi. Seroproteksi berdasarkan antibodi maternal yang diukur pada *cordblood* saat melahirkan sebesar 92,7%-98,9%. Vaksin dapat ditoleransi dengan baik pada ibu dan bayi.

2. Berdasarkan 4 studi terpublikasi pada vaksin influenza trivalent (Vaxigrip), yaitu studi di Afrika Selatan (NCT01306669 dan NCT010306682), studi di Nepal (NCT01034254), dan studi di Mali (NCT01430689), pemberian Vaxigrip 1 dosis (0,5 mL) pada ibu hamil dengan usia kehamilan masing-masing 20 - < 36, 17-34 minggu dan > 28 minggu menunjukkan efikasi pada bayi usia <8 minggu sebesar 85,8% dan menurun sampai usia bayi 5 bulan sebesar 60,7% dan pada usia 6 bulan sebesar 30-48,8%.
3. Klaim indikasi dan posologi didukung oleh 1 studi imunogenisitas pemberian 1 dosis vaksin quadrivalent (Vaxigrip Tetra) 0,5 mL pada ibu hamil dengan usia kehamilan 20-32 minggu, sedangkan efikasi yang diberikan melalui yang diberikan melalui transfer pasif antibodi ibu pada bayi baru lahir yang menurun sampai usia bayi kurang dari 6 bulan berdasarkan studi pada ibu yang menerima vaksin trivalent (Vaxigrip) 1 dosis (0,5 mL) dengan usia kehamilan ibu bervariasi 20 - < 36 minggu, 17-34 minggu, dan > 28 minggu.
4. Data *Periodic Benefit Risk Evaluation Report* menunjukkan keamanan pemberian pada ibu hamil.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Vaxigrip Tetra SH/NH merupakan vaksin influenza dengan *platform inactivated vaccine*. Vaksin ini sebelumnya telah disetujui untuk penggunaan pada anak dan dewasa dan mengajukan penambahan indikasi dan posologi untuk ibu hamil dan perlindungan pasif terhadap penyakit influenza pada bayi dari lahir hingga usia kurang dari 6 bulan.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi klinik, vaksin Vaxigrip Tetra SH/NH memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- a. Aspek yang menguntungkan:
 - i. Vaxigrip Tetra SH/NH menunjukkan kemanfaatan pada ibu hamil, ditunjukkan dengan Seroproteksi sebesar 95,6-100 % pada 21 hari setelah vaksinasi. Seroproteksi berdasarkan antibodi maternal yang diukur pada *cordblood* saat melahirkan sebesar 92,7%-98,9%.
 - ii. Efikasi pada bayi usia <8 minggu sebesar 85,8% dan menurun sampai usia bayi 5 bulan sebesar 60,7% dan pada usia 6 bulan sebesar 30-48,8%.
 - iii. Berdasarkan Data *Periodic Benefit Risk Evaluation Report* menunjukkan keamanan pemberian pada ibu hamil.
- b. Aspek yang tidak menguntungkan :
 - i. Kejadian efek samping antara lain nyeri pada tempat injeksi, sakit kepala dan myalgia.
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan :
 - i. Studi pada wanita hamil dengan immunocompromised hanya tersedia pada wanita dengan HIV.
- d. Kesimpulan evaluasi risiko-manfaat:

Secara keseluruhan vaksin ini menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan influenza pada wanita hamil dan bayi sebelum usia 6 bulan. Risiko keamanan penggunaan vaksin minimal, dapat diprediksi dan tidak ada *issue* keamanan baru.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Vaxigrip Tetra SH/NH untuk ibu hamil dapat diterima sesuai dengan indikasi dan posologi yang diajukan:

Indication:

Vaxigrip Tetra NH is indicated for the prevention of influenza disease caused by the two influenza A virus subtypes and the two influenza B virus types contained in the vaccine for:

- *active immunization of adults, including pregnant women, and children from 6 months of age.*
- *passive protection of infant(s) from birth to less than 6 months of age following vaccination of pregnant women (see Sections posology and method of administration; Special warnings and precautions for use; Fertility, pregnancy and lactation and Pharmacodynamic properties – clinical trials).*

The use of Vaxigrip Tetra NH should be based on official recommendations.

Posology

Based on clinical experience with the trivalent vaccine, annual revaccination with influenza vaccine is recommended given the duration of immunity provided by the vaccine and because circulating strains of influenza virus might change from year to year.

Adults: one dose of 0.5 mL.

Paediatric population

- *Children from 6 months to 17 years of age: one dose of 0.5 mL.*

For children less than 9 years of age who have not previously been vaccinated, a second dose of 0.5mL should be given after an interval of at least 4 weeks.

- *Infants younger than 6 months of age: No data are available regarding the safety and efficacy of VaxigripTetra NH administration (active immunisation) in infants younger than 6 months of age.*

Regarding passive protection, one 0.5-ml dose given to pregnant women may protect infants from birth to less than 6 months of age; however not all these infants will be protected (see Section Pharmacodynamic properties – clinical trials)

