

Public Assessment Report
GCFLU Quadrivalent NH

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: GCFLU Quadrivalent NH
Bentuk sediaan	: Cairan Injeksi
Zat aktif	: Tiap 0,5 mL mengandung : A/Victoria/2570/2019 (H1N1) PDM09 - Like Virus (A/Victoria/2570/2019, IVR-215) 15 µg A/Cambodia/E0826360/2020 (H3N2)- Like Virus (A/Cambodia /E0826360/2020, IVR-224) 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 Pre-Filled Syringe @ 0,5 mL
Pendaftar	: PT. Pratapa Nirmala
Produsen	: Green Cross Corporation, Republic of Korea
Kategori Registrasi	: Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan:	: <i>Prophylaxis against influenza caused by influenza A subtype viruses and type B viruses in adults and children aged 3 years and older</i>
Posologi yang diajukan	: <i>An intramuscular injection of the following dose and immunization of one dose is necessary in every year at same volume. Aged 3 years and older: A single dose of 0,5 mL</i>

PENGANTAR

GCFLU Quadrivalent NH merupakan vaksin influenza yang terdiri atas empat strain. Jenis strain yang digunakan dalam vaksin berubah-ubah setiap tahun menyesuaikan dengan rekomendasi WHO/CHMP. Mengingat GCFLU Quadrivalent NH merupakan vaksin baru, evaluasi dilakukan secara menyeluruh mencakup evaluasi terhadap aspek mutu zat aktif maupun obat jadi.

ASPEK MUTU

GC Flu Quadrivalent tersedia dalam bentuk cairan injeksi, mengandung kombinasi 15 mcg A/Victoria/2570/2019 (H1N1) PDM09 - Like Virus (A/Victoria/2570/2019, IVR-215), 15 mcg A/Cambodia/E0826360/2020 (H3N2)- Like Virus (A/Cambodia /E0826360/2020, IVR-224), 15 mcg B/Washington/02/2019 - Like Virus (B/ Washington/02/2019, wild type), 15 mcg B/Phuket/3073/2013 - Like Virus (B/ Phuket/3073/2013, wild type). Vaksin ini harus disimpan pada lemari pendingin (suhu 2-8°C). Injeksi dikemas dalam pre-filled syringe type I Glass. Obat jadi mengandung eksipien yang terdiri atas Sodium Chloride, Potassium Chloride, Disodium Hydrogen Phosphate Dihydrate, Potassium Phosphate Monobasic dan Water for Injection.

Zat Aktif

Bulk Zat aktif A/Victoria/2570/2019 (H1N1) PDM09 - Like Virus (A/Victoria/2570/2019, IVR-215), A/Cambodia/E0826360/2020 (H3N2)-Like Virus (A/Cambodia/E0826360/2020, IVR-224), B/Washington/02/2019 - Like Virus (B/Washington/02/2019, Wild Type) dan B/Phuket/3073/2013 - Like Virus (B/Phuket/3073/2013, Wild Type) diproduksi di Green Cross Corporation, Republic of Korea. Secara garis besar, proses produksi bulk zat aktif terdiri atas produksi master dan working virus seed, kulturisasi, splitting virus, inaktivasi dan pemurnian. Parameter proses yang kritis, uji IPC dan release telah ditetapkan untuk mengendalikan proses. Kontrol terhadap tahapan kritis dalam proses produksi ditetapkan. Pembuatan MCB dan WCB dilakukan dengan proses produksi yang dijelaskan dengan rincian yang memadai dan dengan pengujian yang mengikuti persyaratan WHO. Tidak ada bahan bersumber hewan yang digunakan dalam proses pembuatan zat aktif. Kontrol terhadap tahapan kritis dan intermediate in dilakukan dengan memadai.

Validasi proses produksi zat aktif dilakukan dengan menggunakan 5 bets pada tahapan *kritis* dengan hasil yang 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 release zat aktif. *Spesifikasi* zat aktif telah ditetapkan mencakup parameter uji, informasi metode uji serta kriteria penerimaan. Informasi prosedur uji diserahkan serta telah divalidasi. Data stabilitas yang diserahkan adalah studi stabilitas pada kondisi penyimpanan 2-8°C.

Obat jadi

Proses produksi dilakukan di fasilitas yang sama dengan zat Green Cross Corporation seperti yang tercantum di bagian informasi produk

Proses produksi secara umum terdiri atas tahap formulasi (mixing and dilution) monovalent bulks, filtrasi steril dengan $0.45 + 0.2 \mu\text{m}$ sterilizing-grade double layer filters, final bulk dipindahkan ke Flexboy bag, aseptic filling, inspeksi visual, labelling, plunger rod assembling, packaging. 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, mencakup proses formulasi bulk produk jadi, fill finish dan validasi media fill. 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. Parameter dalam spesifikasi dipilih dengan mempertimbangkan antara lain hasil uji bets yang digunakan dalam uji klinik, data stabilitas jangka panjang, variabilitas proses produksi maupun metode analisis dan data pengembangan proses yang relevant.

Data stabilitas obat jadi mendukung penyimpanan obat jadi selama 12 bulan pada lemari pendingin (suhu 2-8°C).

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Studi non klinik vaksin untuk menilai toksistas dan imunogenisitas dilakukan pada beberapa hewan model (ferret, kelinci dan tikus) melalui jalur intramuskular.

- Imunogenisitas.
Uji dilakukan pada 8 Ferrets per kelompok (PBS, GC3100A, Trivalen1, Trivalen2) diinfeksi virus influenza (A/Panama/2007/9 (H3N2).
Hasil pengamatan menunjukkan seluruh hewan menunjukkan titer anti bodi positif (Imunogenisitas) pada 3 minggu setelah vaksinasi 1, 1 minggu dan 2 minggu setelah vaksinasi 2.
2 minggu setelah vaksinasi 2, hewan diinfeksi virus A/California/07/09 (H1N1) secara intranasal. Sampel menunjukkan tidak ada virus dan vaksin menunjukkan proteksi.
- Toksisitas dosis berulang dan imunogenisitas
Uji toksisitas dosis berulang dan imunogenisitas dilakukan pada hewan kelinci.
Hasil pengamatan menunjukkan seluruh hewan memberikan respons antibodi pada hari ke 31 dan seropositive terpelihara sampai hari ke 43.
- Toksisitas reproduktif
Uji Toksisitas reproduktif dilakukan pada hewan tikus.
Hasil pengamatan menunjukkan tidak ada kematian atau abnormalitas (tanda klinis, berat badan, asupan makanan, berat organ, observasi patologis mikroskopi) karena vaksin. Antibodi terhadap GC3110A dideteksi pada ibu dan fetus menunjukkan bahwa antibodi dapat ditransfer dari ibu.

Berdasarkan data non klinik:

Vaksin aman dan menginduksi respons antibodi untuk perlindungan.

Studi Klinik

Diserahkan laporan 5 studi klinik

1. *A Randomized, Open Label (Part A), Double-blind (Part B), Active-Controlled (Part B) Phase I/IIa Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of GC3110A (Quadrivalent Influenza Vaccine) after Intramuscular Administered in Healthy Subjects*
Merupakan studi klinik fase 1 dan 2a dengan desain *open label, single center* pada tahap A dan *randomized, double-blind, single center, active control (2:1)* pada tahap B yang bertujuan untuk menilai keamanan dan imunogenisitas GC3110A pada subjek dewasa sehat usia 19-64 tahun (N=84).
2. *An open-label (part 1), single arm (part 1), randomized (part 2), double-blind (part 2), active-controlled (part 2) Phase III study to evaluate the efficacy (immunogenicity) and safety of GC3110A (Quadrivalent influenza split vaccine) in healthy children and adolescents*
Merupakan studi klinik fase 3 dengan desain *open label, single center, single-arm* pada bagian 1 dan *randomized, double-blinded, multi-center, active control* pada bagian 2 yang bertujuan untuk mengevaluasi imunogenisitas dan keamanan GC3110A pada subjek sehat anak dan remaja usia ≥ 6 bulan dan < 19 tahun (N=543).
3. *A multicenter, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel Phase III study to Investigate the Efficacy (Immunogenicity) and Safety of the GC3110A (Quadrivalent Influenza Vaccine) after Intramuscular Administration in Health Subjects*
Merupakan studi klinik fase 3 dengan desain *Multicenter, randomized, double blind, active control, parallel-design* yang bertujuan untuk mengevaluasi imunogenisitas, keamanan, non-inferioritas GC3110A pada subyek sehat usia 19 tahun ke atas (N=1.299).
4. *A Phase III, prospective, randomized, open-labeled, active-controlled, multicenter study to evaluate the safety and immunogenicity of Quadrivalent Influenza Vaccine, GCFI in adults aged 20 to 50*
Merupakan studi klinik fase 3 dengan desain *randomized, open-labeled, active-controlled, parallel, multi-center, noninferiority* yang bertujuan untuk mengevaluasi imunogenisitas, keamanan, non-inferioritas GC3110A pada subyek sehat usia 20-50 tahun (N=842).
5. *A Phase III study to Investigate the Efficacy (Immunogenicity) and Safety of GC3110A (Quadrivalent Influenza Vaccine) in Healthy Subjects ≥ 65 years*
Merupakan studi klinik fase 3 dengan desain *open label, multicenter, single arm* yang bertujuan untuk mengevaluasi imunogenisitas, keamanan, non-inferioritas GC3110A pada subyek sehat usia 65 tahun ke atas (N=274).

Hasil evaluasi terhadap studi-studi di atas:

1. Hasil studi fase I/IIa menunjukkan keamanan pemberian 1 dosis vaksin GC Flu Quadrivalent NH 0,5 mL pada usia 19-64 tahun dan induksi imunogenisitas dengan 84-100% subjek seroproteksi.
2. Hasil 4 studi fase III menunjukkan kemanfaatan pemberian 1 dosis vaksin ini pada populasi usia ≥ 3 tahun berdasarkan imunogenisitas sebagai berikut:
 - Subjek usia ≥ 3 tahun - < 9 tahun: seroproteksi 83-96% dengan batas bawah 77-91%.
 - Subjek usia ≥ 3 tahun - < 9 tahun: seroproteksi 87-93% dengan batas bawah 80-88%.
 - Subjek usia > 19 tahun: seroproteksi 87-93% dengan batas bawah 66-93%.
 - Subjek usia 20-50 tahun: seroproteksi 84-91%, batas bawah 80-88%.
 - Subjek usia ≥ 65 tahun: seroproteksi 81-99%, batas bawah 77-97%.
3. Profil keamanan pada populasi usia lebih dari 3 tahun dapat ditoleransi.
4. Hasil studi fase III menunjukkan jumlah subjek yang menerima 2 dosis yang mencapai seroproteksi sebesar 64-90%, dengan batas bawah tidak memenuhi syarat pada 3 strain A/H3N2, B Yamagata, B Victoria (63%, 56%, 52%).

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

GCFLU Quadrivalent NH merupakan vaksin influenza yang terdiri atas empat strain, 2 strain influenza tipe A dan 2 strain influenza tipe B. Jenis strain yang digunakan dalam vaksin berubah-ubah setiap tahun menyesuaikan dengan rekomendasi WHO/CHMP

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, pembuatan zat aktif yang dimulai dari *master cell bank* dan produk jadi GCFlu Quadrivalent NH telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan awal, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk vaksin yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan shelf-life, dan menghasilkan bets yang konsisten. Parameter kritis dan atribut mutu kritis ditetapkan dan dimonitor selama proses pembuatan. Hasil pengujian memenuhi spesifikasi yang ditetapkan termasuk pengujian impurities. Masa kadaluarsa produk telah dibuktikan dengan hasil studi stabilitas yang menunjukkan kestabilan mutu produk selama penyimpanan.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi non klinik dan klinik, vaksin GCFlu Quadrivalent memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- a. Aspek yang menguntungkan
 - i. Vaksin GCFlu Quadrivalent NH menunjukkan kemanfaatan berdasarkan 4 studi klinik fase III yaitu
 - o Subjek usia ≥ 3 tahun - < 9 tahun: seroproteksi 83-96% dengan batas bawah 77-91%.
 - o Subjek usia ≥ 3 tahun - < 9 tahun: seroproteksi 87-93% dengan batas bawah 80-88%.
 - o Subjek usia > 19 tahun: seroproteksi 87-93% dengan batas bawah 66-93%.
 - o Subjek usia 20-50 tahun: seroproteksi 84-91%, batas bawah 80-88%.
 - o Subjek usia ≥ 65 tahun: seroproteksi 81-99%, batas bawah 77-97%.
- b. Aspek yang tidak menguntungkan
 - o Hasil studi fase III menunjukkan jumlah subjek yang menerima 2 dosis yang mencapai seroproteksi sebesar 64-90%, dengan batas bawah tidak memenuhi syarat pada 3 strain A/H3N2, B Yamagata, B Victoria (63%, 56%, 52%).
 - o Kejadian Adverse Events yang dilaporkan secara keseluruhan dapat ditoleransi.
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan
 - i. Belum ada studi yang mendukung kemanfaatan dan profil keamanan untuk anak dibawah 3 tahun.

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Secara keseluruhan vaksin GCFlu Quadrivalent NH menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan *influenza* Risiko penggunaan vaksin minimal, dapat diprediksi dan tidak ada issue keamanan yang dilaporkan.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi GCFLU Quadrivalent NH disetujui dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication

Prophylaxis against influenza caused by influenza A subtype viruses and type B viruses in adults and children aged 3 years and older.

Dosage and Administration

An intramuscular injection of the following dose and immunization of one dose is necessary in every year at same volume. Age 3 years and older: A single dose of 0,5 mL.

