

Public Assessment Report
SKYCELLFLU QUADRIVALENT NH

INFORMASI PRODUK

Nama obat : SKYCELLFLU QUADRIVALENT NH
Bentuk sediaan : Suspensi injeksi
Zat aktif : Tiap dosis mengandung purified -surface antigen of an inactivated influenza virus
- A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09- like virus (A/GuangdongMaonan/ SWL1536/2019, cnic- 1909) 15 mcg
- A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-like virus (A/Hongkong/2671/2019,nib-121) 15 mcg
- B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage)-like virus (B/Washington/02/2019, wild type) 15 mcg
- B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus (B/Phuket/3073/2013, wild type) 15 mcg
Kemasan : Dus, 1 prefilled syringe @ 0,5 mL
Pemilik Ijin Edar : PT. Dexa Medica
Produsen : SK Bioscience Co., Ltd, Andong-Si, Republic of Korea
Kategori Registrasi : Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan: : *Active immunization for the prevention of influenza disease caused by influenza virus subtypes A and type B contained in the vaccine, for adults and children 6 months of age and older.*
Posologi yang diajukan : *Following dose is administered via intramuscular injection, and same dose is repeated once annually.*
*Adults and children 6 months of age and older: 0.5 ml as a single injection.
For children below 9 years of age who have not been previously vaccinated or infected, a second dose should be administered after an interval of at least 4 weeks.*

Instruction for administration

- 1) *Inspect the vaccine visually for any particulate matter or change in physical appearance prior to administration.*
- 2) *Before administering a dose of vaccine, shake the vaccine well until colorless or opalescent solution is achieved.
Do not use the vaccine in case of any abnormality are observed.*
- 3) *Remove the vaccine from the refrigerator and allow reaching room temperature. Shake well to achieve homogeneous solution before use (storage condition is 2°C-8°C refrigeration).*
- 4) *Upon long-term storage, vaccine may show slight aggregation. This does not indicate abnormal quality, and is easily resuspended by shaking the vaccine.*
- 5) *Do not administer SKYCellflu® Quadrivalent via intravenous injection.*
- 6) *Lateral upper arm is the typical administration site, and should be disinfected with ethanol or iodine tincture before the administration. In addition, it is advised to avoid repeating vaccination at the same site.*

PENGANTAR

SKYCELLFLU QUADRIVALENT NH merupakan vaksin influenza yang terdiri dari yaitu A/H1N1, A/H3N2, B/Yamagata, dan B/Victoria. Vaksin ini melindungi terhadap influenza yang disebabkan 4 jenis virus tersebut sesuai dengan strain yang direkomendasikan WHO. Mengingat vaksin merupakan produk biologi baru maka evaluasi vaksin ini dilakukan secara menyeluruh terhadap data mutu serta studi non klinik dan klinik sesuai dengan indikasi dan posologi yang diajukan.

ASPEK MUTU

SKYCELLFLU QUADRIVALENT NH merupakan vaksin yang mengandung virus influenza yang diaktivasi dan didaftarkan dengan bentuk sediaan suspensi injeksi untuk pemberian secara intramuskular. Zat tambahan yang digunakan Sodium Chloride, Potassium Chloride, Potassium Phosphate Monobasic, Disodium Hydrogen Phosphate Dihydrate, Magnesium Chloride Hexahydrate, Calcium Chloride Dihydrate -, Water For Injection. SKYCELLFLU QUADRIVALENT NH dikemas dalam pre-filled syringe dalam 1 besar kemasan yaitu Dus, 1 pre-filled syringe @ 0,5 mL. Obat ini harus disimpan pada suhu 2-8°C.

Zat Aktif

SKYCELLFLU QUADRIVALENT NH terdiri dari 4 strain yaitu A/H1N1, A/H3N2, B/Yamagata, dan B/Victoria. Keempat virus influenza tersebut dibiakkan menggunakan sel MDCK-Sky3851. Inaktivasi virus dilakukan menggunakan formaldehyde. Uraian proses produksi diserahkan dengan rincian yang memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Telah ditetapkan spesifikasi untuk kontrol mutu zat aktif, dengan metode analisa yang sudah divalidasi. Data stabilitas yang diserahkan mendukung penyimpanan monovalent bulk zat aktif pada 2-8°C memenuhi persyaratan mutu sampai 18 bulan,

Obat jadi

SKYCELLFLU QUADRIVALENT NH diproduksi, dikemas dan dirilis oleh SK BIOSCIENCE CO., LTD, (150 Saneopdanji-gil, Pungsan-eup, Andong-si, Gyeongsangbuk-do, Republic of Korea).

Proses produksi secara umum terdiri atas formulasi (mixing and dilution), aseptic filling, inspeksi visual, labelling, packaging. Uraian proses produksi diserahkan dengan rincian dan memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta kriteria penerimaannya telah ditetapkan. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan, mencakup proses formulasi, filling dan validasi media fill. Spesifikasi untuk kontrol produk jadi telah ditetapkan, dengan metode uji yang divalidasi. Hasil studi stabilitas yang diserahkan dapat mendukung shelf-life produk jadi selama 12 bulan pada kondisi penyimpanan 2-8oC.

Kesimpulan

Berdasarkan data mutu SKYCELLFLU QUADRIVALENT NH yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk vaksin yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan shelf-life.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

1. Farmakodinamik primer.
 - a. Studi imunogenitas dilakukan pada hewan BALB/c mencit betina, New Zealand White Rabbit betina, Ferrets Fitch jantan yang menerima 2 dosis vaksin. Studi menunjukkan terbentuk antibodi yang bervariasi, sebanding dengan Agrippal dan tidak ada abnormalitas atau kematian.
 - b. Studi central nervous system dilakukan pada tikus CD, studi respiratory system pada tikus CD dan studi cardiovascular system pada anjing beagle jantan. Hasil studi menunjukkan tidak ada abnormalitas.
2. Toksikologi
 - a. Studi toksikologi dosis berulang pada mencit jantan dan betina yang menerima 3 dosis (hari ke 0, 15 dan 29) menunjukkan terjadi peningkatan eosinofil sampai 110% pada hewan uji yang menerima vaksin trivalen dan 57% pada hewan uji yang menerima vaksin quadrivalent, peningkatan retikulosit sampai 91% jika dibandingkan dengan kontrol. Hasil uji tidak terkait dengan efek pada sel darah merah atau morfologi erythroid sehingga dapat dianggap bukan aktivitas biologi. Tidak ada kematian atau abnormalitas pada pengamatan urin, kimia klinis, atau pemeriksaan darah lain. Setelah dilakukan nekropsi, pada 1 mencit betina tidak ditemukan *lacrimal/exorbital gland*, Namun, hal ini dapat dikatakan tidak mempengaruhi integritas studi.
 - b. Studi toksisitas reproduktif pada tikus betina yang menerima 2 dosis vaksin tidak menunjukkan tanda abnormalitas.

Berdasarkan data non klinik: Vaksin dinilai aman dan menginduksi respons antibodi untuk perlindungan.

Studi Klinik

Studi Klinik yang diserahkan yaitu sebagai berikut:

Type of Study	Study Identifier	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Dosage Regimen, Route of Administration	Comparator	Number of Subjects	Duration of Treatment
Phase I/II	NBP607QIV_Flu_I_2013	Safety, tolerability and efficacy (immunogenicity)	Single-center, randomized, double-blind	0.5 mL i.m injection	Agrrippal S1	100 (50 experimental drug, 50 active comparator)	Once
Phase III	NBP607-QIV_FluA_III_2014	Efficacy (immunogenicity) and safety	Multi-center, randomized, double-blind	0.5 mL i.m injection	NBP607-Y NBP607-V	1,503 (752 experimental drug, 373 active comparator I, 378 active comparator II)	Once
Phase III	NBP607-QIV_FluC_III_2014	Efficacy (immunogenicity) and safety	Multi-center, randomized, double-blind	0.25 mL or 0.5 mL i.m injection	Agrrippal S1	454 (366 experimental drug, 88 active comparator)	Once/Twice
Phase III	NBP607-QIV_005	Efficacy (immunogenicity) and safety	Multi-center, multi-national, randomized, double-blind	0.25 mL or 0.5 mL i.m injection	Agrrippal	676 (449 experimental drug, 227 active comparator)	Once/Twice

1. Studi Fase I/II Studi NBP607- QIV_Flu_I_2013

A randomized, double-blinded, controlled, Phase I/II clinical trial to assess the safety, tolerability and immunogenicity of 'NBP607- QIV (Quadrivalent Inactivated Cell-Culture Influenza Vaccine)' compared to trivalent egg-based influenza vaccine in healthy adult volunteers.

Tujuan studi untuk evaluasi keamanan, tolerabilitas dan imunogenisitas. Desain randomized, double-blind. Subjek berusia 19 - 59 tahun. Jumlah subjek 100. Hasil studi menunjukkan pemberian 1 dosis vaksin uji 0,5 mL aman diberikan pada orang dewasa sehat usia 18-59 tahun dan memberikan seroproteksi sebesar 92-100%, serokonversi 66-84% dan kenaikan GMT sebesar 4,86-12,47 kali dari baseline (batas bawah seroproteksi dan serokonversi, 83,45%-92,89% dan 52,87%-73,84%).

2. Studi Fase III Studi NBP607-QIV_FluA_III_2014

A randomized, double-blind phase III clinical trial to compare and assess the immunogenicity and safety of 'NBP607- QIV (Quadrivalent Inactivated Cell Culture-derived Influenza Vaccine) with Cell Culture-derived trivalent Influenza Vaccine in healthy adults and elderly subjects.

Tujuan studi yaitu menilai imunogenisitas dan keamanan. Desain studi yaitu randomized, double blind, control trial. Subjek berusia > 19 tahun. Jumlah subjek 1503. Hasil studi menunjukkan vaksin uji memberikan imunogenisitas dan dapat ditoleransi dengan baik pada orang dewasa sehat usia >19 tahun dengan seroproteksi sebesar 97,19%- 99,33%, serokonversi 43,72%-55,75% dan memberikan peningkatan GMT 3,17-4,67 kali dari baseline (batas bawah seroproteksi dan serokonversi, 96,01% – 98,75% dan 40,16 – 52,19%).

3. Studi Fase III NBP607-QIV_FluC_III_2014

A multi-center, randomized, double-blind Phase III clinical trial to assess the immunogenicity and safety of 'NBP607-QIV(Quadrivalent Inactivated Cell Culture-derived Influenza Vaccine)' in children and adolescents aged 6 months ~ 18 years.

Tujuan studi yaitu menilai imunogenisitas dan keamanan. Desain studi yaitu Randomized, double blind, control trial. Subjek yang direkrut yaitu 1. Anak dan remaja sehat usia 6 bulan - 18 tahun 2. Anak usia 6-11 bulan kelahiran normal (>37 minggu). Jumlah subjek 454 subjek dirandomisasi untuk menerima vaksin uji atau Agrrippal S1. Hasil studi yaitu:

- Vaksin uji dapat ditoleransi dengan baik pada semua regimen 1 atau 2 dosis 0,25 atau 0,5 mL.
- Imunogenisitas pada pemberian 1 dosis pada seluruh subjek yang menerima vaksin uji menunjukkan seroproteksi sebesar 86,77%-100%, serokonversi sebesar 50,97%-62,26%, dan peningkatan GMT sebesar 2,98 kali -4,37 kali dari baseline, dengan nilai batas bawah 95%CI seroproteksi dan serokonversi sebesar 83%-98,82% dan 45,40%-56,86%.
- Imunogenisitas berdasarkan stratifikasi usia hanya ditunjukkan oleh kelompok usia 3-18 tahun yang menerima 1 dosis berdasarkan seroproteksi sebesar 90,16%-100% dan kenaikan GMT sebesar 2,52-4,74 kali dari baseline dengan batas bawah 95%CI seroproteksi 83,45%-97,14%.
- Pemberian 1 dosis 0,25 mL pada usia 6 bulan – 2 tahun dan 2 dosis 0,25 mL atau 0,5 mL pada usia 6 bulan – 8 tahun tidak memenuhi persyaratan batas bawah seroproteksi dan serokonversi.
- Pemberian 1 dosis 0,25 mL pada usia 6 bulan – 2 tahun: seroproteksi dan serokonversi B/Victoria sebesar 44,97% dan 33,40%, berurutan (batas bawah).
- Pemberian 2 dosis 0,25 mL atau 0,5 mL pada usia 6 bulan – 8 tahun: seroproteksi 3 strain 29,99%-

68,56%, serokonversi strain B sebesar 28,19% - 29,99% (batas bawah 95%CI).

4. Fase III. Studi NBP607-QIV_005.

A multinational, comparative Phase III clinical trial to assess the efficacy (immunogenicity) and safety of 'NBP607-QIV(0.5mL)(Quadrivalent Inactivated Cell Culture-derived Influenza Vaccine)' in children aged 6~35 months.

Tujuan studi untuk menilai imunogenisitas dan keamanan. Desain studi randomized, double-blinded, multi-center, active control. Subjek yang direkrut yaitu 1. Anak usia 6 – 35 bulan 2. Usia kelahiran normal (>37 minggu). Hasil studi menunjukkan:

- Vaksin uji dapat ditoleransi dengan baik pada semua regimen 1 atau 2 dosis 0,5 mL.
- Imunogenisitas pemberian 1 dosis dan 2 dosis pada seluruh subjek yang menerima vaksin uji menunjukkan seroproteksi hanya pada strain A sebesar 95,16-95,85% (batas bawah 93,14 – 93,98%), serokonversi dan peningkatan GMT di strain A dan B sebesar 51,38%-87,56% dan 4,89 kali – 13,43 kali dari baseline (batas bawah 46,68%-84,45% dan 4,44-12,01 kali).
- Imunogenisitas berdasarkan stratifikasi usia hanya ditunjukkan oleh kelompok usia 18-35 bulan berdasarkan serokonversi dan kenaikan GMT sebesar 55,87%-88,55% dan 5,41 kali – 13,30 kali dari baseline (batas bawah 50,72%-85,25% dan 4,86 kali – 11,76 kali).

Hasil evaluasi terhadap studi studi di atas:

1. Diserahkan 4 studi klinik imunogenisitas dan keamanan untuk pengajuan indikasi pencegahan influenza usia 6 bulan ke atas yaitu 1 studi fase I (Studi NBP607-QIV_Flu_I_2013, n=100) dan 3 studi fase III (Studi NBP607-QIV_FluA_III_2014 n=1503, Studi NBP607-QIV_FluC_III_2014 n=454, Studi NBP607-QIV_005 n=676) desain random, blind, dengan pembanding Agrippal.
2. Keempat studi klinik tersebut menunjukkan:
 - a. Vaksin dapat ditoleransi dengan baik. Adverse events (AE) >10% yang berhubungan dengan vaksin pada dewasa adalah nyeri pada tempat penyuntikan (10-30%) dan tenderness (20-30%), myalgia (10-20%), fatigue/malaise (10-40%), dan sakit kepala (~20%); pada anak adalah bengkak (10-20%), nyeri pada tempat penyuntikan (10-40%), kemerahan (20-40%), mengantuk, sakit kepala (~10%), menangis / gelisah, myalgia (~20%).
 - b. Vaksin menunjukkan imunogenisitas.
 - i. Pada orang dewasa usia 18 tahun keatas, seroproteksi 92-100%, serokonversi 43,72%-84%, kenaikan GMT sebesar 3,17-12,47 kali dari baseline (batas bawah seroproteksi dan serokonversi memenuhi persyaratan) (studi NBP607-QIV_Flu_I_2013, NBP607-QIV_FluA_III_2014).
 - ii. Pada anak usia 6 bulan - 18 tahun, imunogenisitas hanya ditunjukkan pada kelompok usia mulai dari 3 tahun yang menerima 1 dosis vaksin, dengan seroproteksi 90,16%-100%, dan kenaikan GMT sebesar 2,52-4,74 kali dari baseline (batas bawah seroproteksi memenuhi persyaratan) (Studi NBP607-QIV_FluC_III_2014).
 - iii. Pada anak usia 6-35 bulan, imunogenisitas hanya ditunjukkan pada kelompok usia 18-35 bulan yang menerima 1 dosis vaksin, dengan serokonversi 55,87%-88,55% dan kenaikan GMT sebesar 5,41 kali – 13,30 kali dari baseline (batas bawah serokonversi memenuhi persyaratan) (Studi NBP607-QIV_005).

3. Tidak ada studi efikasi klinik pada anak di bawah usia 3 tahun (hanya studi imunogenisitas). Studi NBP607-QIV_005 dan NBP607-QIV_FluC_III_2014 yang melibatkan anak usia 6 bulan sampai kurang dari 3 tahun tidak menunjukkan konsistensi hasil imunogenisitas.

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Influenza adalah infeksi saluran pernapasan dan terjadi sepanjang tahun di Indonesia. Setiap tahunnya, berbagai galur atau strain virus influenza bersirkulasi secara bersamaan. Influenza juga mudah menular sebab bisa menyebar melalui droplet dan aerosol, terlebih di tempat ramai. Kosen dkk. pada 2011 mendapatkan data bahwa sekitar 4 juta kasus flu di Indonesia terjadi setiap tahun dan mengakibatkan hampir 200.000 rawat inap terkait dengan flu. Karena itu, vaksinasi influenza dianggap penting terutama untuk orang-orang dengan komorbid misalnya diabetes, yang dapat memperburuk kondisi kekebalan tubuh.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, pembuatan zat aktif yang dimulai dari persiapan seed lots dan produk jadi Skycellflu Quadrivalen 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 vaksin selama 12 bulan pada penyimpanan 2-8°C.

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

1. Aspek yang menguntungkan

a. Vaksin dapat memberikan respon imun yang baik yaitu:

- i. Pada orang dewasa usia 18 tahun keatas, seroproteksi 92-100%, serokonversi 43,72%-84%, kenaikan GMT sebesar 3,17-12,47 kali dari baseline
- ii. Pada anak usia 6 bulan - 18 tahun, imunogenisitas hanya ditunjukkan pada kelompok usia mulai dari 3 tahun yang menerima 1 dosis vaksin, dengan seroproteksi 90,16%-100%, dan kenaikan GMT sebesar 2,52-4,74 kali dari baseline.
- iii. Pada anak usia 6-35 bulan, imunogenisitas hanya ditunjukkan pada kelompok usia 18-35 bulan yang menerima 1 dosis vaksin, dengan serokonversi 55,87%-88,55% dan kenaikan GMT sebesar 5,41 kali – 13,30 kali dari baseline.

b. Secara umum vaksin dapat ditoleransi dengan baik.

2. Aspek yang tidak menguntungkan

Adverse events (AE) >10% yang berhubungan dengan vaksin pada dewasa adalah nyeri pada tempat penyuntikan (10-30%) dan tenderness (20-30%), myalgia (10-20%), fatigue/malaise (10-40%), dan sakit kepala (~20%); pada anak adalah bengkak (10-20%), nyeri pada tempat penyuntikan (10-40%), kemerahan (20-40%), mengantuk, sakit kepala (~10%), menangis / gelisah, myalgia (~20%).

3. Ketidakpastian dan keterbatasan

- a. Belum diperoleh bukti yang meyakinkan tentang respon imun vaksin ini pada anak di bawah usia 3 tahun
- b. Belum ada data terkait kemanfaatan dan keamanan vaksin pada wanita hamil dan menyusui.
- c. Belum ada data terkait kemanfaatan dan keamanan vaksin ini jika diberikan bersamaan dengan vaksin yang lain.

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Secara keseluruhan vaksin Skycellflu Quadrivalent NH menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan Influenza. Risiko penggunaan vaksin minimal, dapat diprediksi dan tidak ada issue keamanan.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Skycellflu Quadrivalent NH diterima dengan **indikasi yang diajukan dan perbaikan posologi** sebagai berikut:

Indication

Active immunization for the prevention of influenza disease caused by influenza virus subtypes A and type B contained in the vaccine, for adults and children 3 years of age and older.

Posology :

Following dose is administered via intramuscular injection, and same dose is repeated once annually. Adults and children 3 years of age and older: 0.5 ml as a single injection.