

Public Assessment Report

Initial Submission

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	:	Produk Biologi Baru
Registrasi	:	
Indikasi yang diajukan:	:	<i>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.</i>
Posologi yang diajukan:	:	<i>A single dose for intramuscular injection in the deltoid muscle of the upper arm. It has not been determined whether this vaccine requires a booster 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.</i>

PENGANTAR

Merupakan vaksin Covid-19 dengan platform *non replicating viral vector* menggunakan teknologi *recombinant novel coronavirus vaccine* (Adenovirus type 5 vector). Vaksin Cansino dikembangkan oleh oleh CanSino Biologics Inc. dan Beijing Institute of Biotechnology.

ASPEK MUTU

Vaksin menggunakan platform vektor virus non replikasi yang dimodifikasi untuk membawa materi gen virus ke dalam sel, yaitu recombinant adenovirus (rAd) vectors yaitu vector adenovirus rekombinan tipe 5. Vektor ini membawa gen protein S dari SARS-CoV-2, menjadi rAd5-S. Vaksin rAd5-S berisi zat aktif Recombinant novel adenovirus (ad-5) vector- sars-cov-2 NLT 4 X 10^10 vp per dose. Vaksin disediakan dalam kemasan vial.

Zat aktif

Vaksin Ad5-nCoV adalah vaksin adenovirus (tipe 5) rekombinan yang mengandung protein S dari virus Corona. Gen protein S coronavirus berasal dari Gen Bank No. NC_045512.2 yang telah disintesis. Fasilitas produksi Cansino Biologics Inc. 185 South Avenue, TEDA West District, Tianjin China.

- Produksi DS dan DP dengan batch size 50 L termasuk analytical testing dilakukan di gedung Rongsheng.
- Produksi DS dan DP dengan batch size 800 L termasuk in process testing dilakukan di gedung 020.
- QC testing dan warehouse digedung 003,006 dan 008.

Proses produksi zat aktif secara garis besar terdiri atas virus inoculum preparation, cell preparation and virus infection, purification and drug substance preparation. Tidak ada perbedaan proses produksi yang signifikan antara batch size 50 L dengan 800 L perbedaan hanya pada tahap inokulasi dan kulturasi bertingkat pada bioreactor. Parameter proses yang kritis, uji IPC dan release telah ditetapkan untuk mengendalikan proses. Kontrol terhadap tahapan kritis dalam proses produksi ditetapkan.

Telah dilakukan karakterisasi fisikokimia dan *biological activity* yang menunjukkan hasil yang terkonfirmasi antara produksi batch 50 L dengan 800 L. Impurities telah diidentifikasi dan kadarnya terkontrol secara memadai baik melalui proses produksi maupun dengan kontrol pada saat release zat aktif. Hasil validasi menunjukkan proses produksi konsisten dan memenuhi kriteria penerimaan validasi yang ditetapkan. Analisis bets dilakukan menunjukkan konsistensi antar bets. Data stabilitas zat aktif diserahkan baik batch produksi 50 L maupun 800 L dengan total 18 batch. Data stabilitas yang diserahkan mendukung penyimpanan zat aktif pada suhu 25°C selama 6 minggu dan 2-8°C selama 6 bulan.

Obat jadi

Proses produksi dan pengujian dilakukan di CanSino Biologics Inc., Tianjin, China. Vaksin diproduksi pada skala 50.000-85.000 vial (Rongsheng Building filling line) dan 400.000 vial kemasan single dose atau 150.000 vial kemasan 3 dosis di Building 020. Eksipien yang digunakan diantaranya adalah mannitol sebagai stabilizer, sucrose sebagai stabilizer, magnesium chloride sebagai stabilizer, sodium chloride sebagai osmotic agent, N-(2- Hydroxyethyl) piperazine-N-(2-Ethanesulfonicacid) (Hepes) sebagai buffering agent, polysorbate 80 sebagai surfactant, glycerin sebagai stabilizer dan WFI sebagai solvent.

Proses produksi secara umum terdiri atas 2 tahap yaitu formulasi final bulk dan kemudian dilanjutkan ke tahap filling final bulk ke dalam kemasan primer. Proses produksi diserahkan dengan rincian yang memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Tidak ada intermediate dalam proses produksi obat jadi. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan untuk 2 fasilitas produksi, mencakup proses formulasi, filling 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 persyaratan pada Chinese Pharmacopoeia dan European Pharmacopoeia serta kapabilitas proses, hasil uji bets yang digunakan dalam uji klinik dan hasil validasi proses skala komersil.

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

Kesimpulan:

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Toksitas

- Injeksi intramuskular tunggal (5×10^{10} vp/0.5ml/monyet) atau 3 dosis (15×10^{10} vp/1.5ml/monyet) pada monyet cynomolgus dengan dua suntikan dengan interval 2 minggu, pada tikus SD, satu dosis (5×10^{10} vp/0.5ml/tikus) atau 3 dosis (15×10^{10} vp/1.5ml/tikus) tiga suntikan dengan selang waktu 2 minggu menunjukkan vaksin memiliki profil keamanan yang baik.
- Untuk studi reproduksi, Ad5-nCoV disuntikkan secara intramuskular pada tikus SD (kelompok uji 1-dosis dan kelompok uji 3-dosis) dari tahap pra-kawin, tahap kawin, tahap kehamilan hingga tahap laktasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa vaksin tidak menekan fertilitas tikus betina/jantan, memperburuk keadaan tikus bunting/menyusui, tidak memiliki toksitas perkembangan dan teratogenisitas di antara janin tikus dan tidak membahayakan pertumbuhan dan perkembangan bayi tikus F1. NOAEL adalah 1,5 mL/tikus (3 dosis/tikus) untuk bayi tikus F1.
- Studi toleransi lokal dilakukan untuk Ad5-nCoV pada kelinci. Vaksin Ad5-nCoV diberikan kepada kelinci (0,5 mL/hewan) melalui injeksi intramuskular seminggu sekali dengan total 3 dosis. Iritasi lokal diamati sekitar 72 jam (D18) setelah dosis terakhir, tetapi lesi sembuh total pada 14 hari (D29) setelah dosis terakhir

Farmakokinetik

- Studi farmakokinetik dilakukan pada monyet cynomolgus dengan dua suntikan intramuskular berulang setiap 2 minggu sekali. Monyet Cynomolgus divaksinasi satu dosis (5×10^{10} VP/0,5 mL/monyet) pada kelompok dosis rendah dan tiga dosis ($1,5 \times 10^{11}$ VP/0,5 mL/monyet) pada kelompok dosis tinggi pada Hari 1 dan Hari 15. Setelah imunisasi dengan vaksin Ad5-nCoV, kandungan virus di seluruh darah menurun seiring waktu. Dalam studi distribusi, kandungan vektor adenoviral tertinggi ditemukan pada otot lokal yang disuntik, diikuti oleh otot non-injeksi dan darah lengkap. Untuk jaringan lain, kandungan virusnya rendah. Setelah akhir periode pemulihan (H29), sebagian besar konten vektor adenovirus menurun, dan beberapa jaringan menurun di bawah kurva standar. Pada hasil pengeluaran urin, feses, dan sekret hidung, juga ditemukan tren penurunan kandungan virus

Imunogenisitas

- Imunogenisitas vaksin Ad5-nCoV dievaluasi dalam beberapa model hewan termasuk pada tikus, marmut, musang dan monyet cynomolgus. Hasilnya menunjukkan bahwa vaksin Ad5-nCoV bersifat imunogenik dan dapat secara efektif mengekspresikan antigen protein S coronavirus dalam sel target dan dapat menginduksi respons imun humoral dan seluler yang kuat pada model hewan termasuk tikus, tikus SD, marmut, musang, dan monyet cynomolgus.

Uji tantang

- Pada model hewan tikus transgenik hACE2, tikus Balb/c, musang dan monyet rhesus, setelah imunisasi Ad5-nCoV. Hewan ditantang dengan virus hidup SARS-CoV-2. Hasilnya menunjukkan bahwa vaksin virus corona baru Ad5-nCoV memiliki perlindungan yang baik terhadap tantangan virus corona hidup dan dapat mengurangi infeksi virus secara signifikan pada tikus transgenik hACE2, tikus Balb/c, musang dan monyet rhesus. Tidak ada peningkatan antibodi-dependen (ADE) yang diamati selama tes tantangan ini.

Studi klinik

Diserahkan laporan interim 3 studi klinik

1. *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 uji klinis fase 1 dengan desain *single center, open-label, dose escalation* yang bertujuan untuk menilai keamanan, tolerabilitas dan imunogenisitas (N=108).

2. *Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial*

Merupakan studi klinik fase 2 dengan desain *randomized, double-blind, placebo- controlled* dengan tujuan untuk menilai keamanan dan imunogenisitas vaksin (N=508).

3. *A Global Phase 3 Trial of Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (Adenovirus Type 5 Vector) (Ad5-nCoV) in Adults 18 Years of Age and Older (CS-CTP-AD5NCOV-III)* Merupakan studi klinik fase 3 dengan desain *double-blind, randomized, global, multi- centre, placebo-controlled, adaptive design clinical trial* yang bertujuan menilai efikasi dan keamanan vaksin (N=34.636).

Hasil evaluasi terhadap studi-studi di atas:

1. Data Non klinik

Hasil studi menunjukkan tidak ada isu keamanan, vaksin bisa menginduksi respon imun dan hasil uji tantang menunjukkan vaksin dapat memberikan proteksi terhadap virus SARS-CoV-2.

2. Data klinik

a. Keamanan

- 1) Hasil studi klinik fase 1, 2 dan interm fase 3 secara umum vaksin dapat ditolensi.
- 2) Hasil studi klinik fase 1, AE sistemik berupa demam, sakit kepala dan nyeri otot tampak lebih tinggi pada kelompok dosis tinggi dibanding dosis sedang dan rendah serta dengan tingkat keparahan AE yang severe juga lebih banyak pada kelompok dosis tinggi.
- 3) Hasil studi klinik fase 2, kejadian keseluruhan efek samping (ARs) pada hari 0–7 setelah imunisasi pada kelompok dosis rendah, kelompok dosis sedang, dan kelompok placebo adalah 74,42%, 74,70%, dan 37,30%, tidak terlalu berbeda dengan hari hari 0–14.
- 4) Hasil studi klinik fase 3, AE solicited yang sering terjadi adalah reaksi pada tempat penyuntikan berupa pain dengan frekuensi lebih tinggi pada kelompok vaksin dibanding placebo (57,6% vs 21,8%), diikuti *redness* dan *swelling*. Untuk reaksi sistemik *solicited* yang paling sering terjadi adalah nyeri otot (40,0% vs 23,8%), sakit kepala (41,2% vs 30,0%), mengantuk (31,0% vs 21,5%), diikuti mual (12,2% vs 12,1%), diare (10,4% vs 6,5%), demam (9,3% vs 4,4%) dan muntah (3,0% vs 2,4%).

b. Imunogenisitas

Hasil studi klinik fase 1 dan 2, pemberian vaksin beberapa variasi dosis menunjukkan peningkatan pembentukan antibodi humoral dan selular. Hasil studi klinik fase 2, konfirmasi untuk dosis sedang dan rendah, tidak ada perbedaan titer antibodi antara kelompok dosis sedang dan rendah.

c. Efikasi

Efikasi vaksin pada studi klinik fase 3 versi 2.0 cut off tanggal 30 Maret 2021 dengan median durasi *follow up* 44 hari, 25% percentile 35 hari dan 75% percentile 57 hari.

- 1) Efikasi vaksin yang dihitung setelah 28 hari setelah vaksinasi untuk perlindungan terhadap semua gejala adalah 65,3% dan 14 hari setelah vaksinasi adalah 68,8%.
- 2) Efikasi vaksin untuk perlindungan terhadap kasus COVID-19 yang parah adalah 90,1% setelah 28 hari vaksinasi dosis tunggal; 95,5% setelah 14 hari vaksinasi dosis tunggal
3. Hasil subgroup analisis menunjukkan bahwa efikasi vaksin pada populasi *elderly* (≥ 60 tahun) terlihat lebih rendah yaitu 47,7% dibandingkan dengan usia yang lebih muda yaitu 66,0% untuk usia dewasa 45- <60 tahun dan 68,1% untuk dewasa muda (18 - <45 tahun).

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Saat ini terdapat 7 produk vaksin COVID-19 yang telah memperoleh Izin Penggunaan Darurat/*Emergency Use Authorization* (EUA), yaitu Vaksin CoronaVac (Sinovac), Vaksin COVID-19 Bio Farma, Vaksin AstraZeneca, Vaksin Sinopharm, Vaksin Moderna, Vaksin Comirnaty (Pfizer and BioNTech), dan Vaksin Sputnik-V. Penambahan jenis vaksin COVID-19 diharapkan dapat semakin membantu upaya Pemerintah dalam mengejar peningkatan cakupan vaksinasi untuk segera mencapai *herd immunity*.

Convidecia injeksi adalah vaksin Covid-19 dengan platform *non-replicating viral vector* menggunakan teknologi *recombinant novel coronavirus vaccine* (Adenovirus type 5 vector). Vektor ini membawa gen protein S dari SARS-CoV-2, menjadi rAd5-S.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi Convidecia injeksi telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk vaksin yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan *shelf-life*. Data stabilitas yang tersedia mendukung stabilitas vaksin pada penyimpanan 2-8°C selama 12 bulan dan studi stabilitas masih berlangsung hingga penyimpanan 30 bulan.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi nonklinik dan klinik, vaksin Convidecia injeksi memeliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

a. Aspek yang menguntungkan:

Berdasarkan hasil studi klinik fase 3 pada populasi usia ≥ 18 tahun dengan median durasi *follow up* 44 hari, efikasi vaksin Convidecia untuk perlindungan terhadap semua gejala adalah sebesar 68,8% pada 14 hari, dan 65,3% pada 28 hari setelah vaksinasi dosis tunggal. Sedangkan untuk perlindungan terhadap kasus Covid-19 parah, efikasi vaksin adalah 95,5% setelah 14 hari dan 90,1% setelah 28 hari vaksinasi dosis tunggal.

b. Aspek yang tidak menguntungkan:

Efek samping yang sering terjadi adalah reaksi pada tempat penyuntikan berupa nyeri, kemerahan, dan bengkak. Untuk reaksi sistemik yang paling sering terjadi adalah nyeri otot, sakit kepala, mengantuk, mual, diare, demam, dan muntah.

c. Ketidakpastian dan keterbatasan:

- a. Hasil analisis subgrup menunjukkan efikasi vaksin pada populasi lansia (≥ 60 tahun) lebih rendah, yaitu 47,7%, dibandingkan usia yang lebih muda (66,0-68,1%).
- b. Belum ada data persistensi antibodi.
- c. Belum ada data penggunaan vaksin Convidecia pada wanita hamil dan populasi khusus.
- d. Belum ada studi penggunaan vaksin Convidecia bersama vaksin lain.

Kesimpulan Manfaat-Risiko

Secara keseluruhan vaksin ini menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan infeksi virus COVID-19 pada dewasa. Risiko keamanan penggunaan vaksin minimal, dapat diprediksi dan tidak ada *issue* keamanan baru.

KEPUTUSAN

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

Indication

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.

The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations.

Dosage and administration

A single dose (0.5 mL) for intramuscular injection in the deltoid muscle of the upper arm. It has not been determined whether this vaccine requires a booster 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.

Special populations

Elderly population

The safety and efficacy data of people aged 60 years and above are limited in the clinical trials.

Paediatric population

The safety and efficacy of Convidecia in children and adolescent (aged ≤ 18 years old) have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Convidecia is single dose for intramuscular injection in the deltoid muscle of the upper arm.