

**Public Assessment Report
(Initial Submission)**

VAXIGRIP TETRA

INFORMASI PRODUK

- Nama Produk : VAXIGRIP TETRA NH/SH
- Zat aktif : *Tiap dosis mengandung hemagglutinin antigen of an inactivated purified influenza virus*
- NH:
- A/michigan/45/2015 (h1n1)pdm09 - like strain (a/michigan/45/2015, nymc x-275) 15 mcg
 - A/hong kong/4801/2014 (h3n2)-like strain (a/hong kong/4801/2014, nymc x-263b) 15 mcg
 - B/brisbane/60/2008-like strain (b/brisbane/60/2008, wild type) 15 mcg
 - B/phuket/3073/2013-like strain (b/phuket/3073/2013, wild type) 15 mcg
- SH
- A/michigan/45/2015 (h1n1)pdm09-like virus (a/michigan/45/2015, nymc x-275) 15 mcg
 - A/switzerland/8060/2017 (h3n2)-like virus (a/brisbane/1/2018, x-311) 15 mcg
 - B/phuket/3073/2013-like virus (b/phuket/3073/2013, wild type) 15 mcg
 - B/colorado/06/2017-like virus (b/maryland/15/2016, bx-69a (victoria lineage)) 15 mcg
- Bentuk sediaan : suspensi injeksi
- Kemasan : Dus, 1 Pre-Filled Syringe @ 0.5 mL
- Pendaftar : PT. Aventis Pharma, Jakarta
- Produsen : Sanofi Pasteur, Val De Reuil, Perancis
- Kategori registrasi : Produk biologi baru
- Indikasi yang diajukan : *Vaxigrip Tetra is indicated for active immunisation of adults and children from 6 months of age and older 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.*
The use of VaxigripTetra NH/SH should be based on official recommendations.
- Posologi yang diajukan : *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 0.5 mL should be given after an interval of at least 4 weeks.*

- *Children less than 6 months of age: the safety and efficacy of VaxigripTetra NH/SH have not been established. No data are available.*

PENGANTAR

Mengingat vaksin ini adalah vaksin baru, maka evaluasi dilakukan terhadap aspek mutu, efikasi dan keamanan. Evaluasi efikasi dan keamanan dilakukan pada data non klinik dan klinik vaksin Vaxigrip Tetra.

ASPEK MUTU

Zat aktif

Produsen zat aktif: Sanofi Pasteur – Marcy L'Etoile (MLE) Perancis, Sanofi Pasteur-Val de reuil (VDR) Perancis.

Biological properties dari zat aktif Vaxigrip Tetra adalah antigen hemagglutinin (HA) yang berasal dari 4 strain influenza tipe A dan B yang direkomendasikan oleh World Health Organization (WHO).

Secara garis besar, setiap strain virus dipropagasi di telur berembrio. Cairan alantoic dipanen, diklarifikasi dengan sentrifugasi dan filtrasi kemudian dipekatkan dengan ultrafiltrasi. Partikel virus kemudian dimurnikan secara *isopycnic ultracentrifugation* dalam gradien sukrosa partikel virus di-disrupsi oleh octoxynol-9. *Split viral suspension* kemudian diklarifikasi dengan sentrifugasi dan octoxynol-9 dibuang dengan difiltrasi. Split virus kemudian diinaktivasi menggunakan formaldehid setelah proses filtrasi. Tahap akhir pada proses pembuatan zat aktif adalah filtrasi 0,22 µm. Skala proses produksi tergantung dari hasil yang didapatkan dari telur. Validasi proses dan analisis batch menunjukkan proses produksi setiap strain konsisten, menggunakan 4 strain (NH dan SH *campaigns*). Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan mencakup parameter uji, informasi metode uji serta kriteria penerimaan. Informasi prosedur uji yang diserahkan telah divalidasi.

Karakterisasi HA *antigen content*, HA *antigen identification*, NA *antigen identification*, NA *enzymatic activity*, dan *purity* pada setiap strain menunjukkan komparabilitas dengan reference standard. Reference strain yang digunakan dalam pengembangan vaksin influenza Quadrivalent ini (QIV) mengikuti rekomendasi WHO untuk tahun 2013-2014 dan 2014-2015 NH *campaigns*, yaitu:

A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)

A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)

B/Brisbane/60/2008 (Victoria lineage)

B/Massachusetts/2/2012 (Yamagata lineage)

Produk jadi

Produsen produk jadi: Sanofi Pasteur – Marcy L'Etoile (MLE) France, Sanofi Pasteur-Val De reuil (VDR) France, Sanofi Winthrop Industrie-Le Trait France, NV CRNA Belgium, Sanofi Aventis ZRT Hungary.

Batch size final bulk adalah 400 L dan 1000 L. Proses produksi meliputi blending zat aktif dengan larutan *Phosphate Buffered Saline* (PBS) dan thiomersal, filtrasi steril 0,22 µm, aseptik *filling, stoppering, crimping* dan pengemasan.

Validasi proses formulasi dan aseptik filling menunjukkan konsistensi. Analisis betas pada semua vaksin produksi masing-masing fasilitas tersedia dan memenuhi persyaratan. Spesifikasi obat jadi telah ditetapkan, mencakup parameter uji, referensi metode uji serta kriteria penerimaannya. Prosedur uji telah divalidasi.

Stabilitas semua betas memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan pada suhu $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}$ hingga penyimpanan 12 bulan. Sehingga pengajuan shelf life 12 bulan pada suhu $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}$ dapat diterima.

Kesimpulan:

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK EFIKASI DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

1. Farmakodinamik primer (studi imunogenisitas) pada 400 spesies mencit BALB/C ByJ membandingkan imunogenisitas pada mencit yang diinduksi oleh QIV vs. TIV dengan B/Massachussets atau B/Brisbane. Setelah vaksinasi dosis tunggal, QIV dan TIV tidak signifikan (nilai $p \geq 0.705$). Untuk strain B, titer HI terlalu rendah untuk dapat dianalisis secara statistik. Setelah vaksinasi dosis kedua perbedaan titer HI untuk strain B tidak berbeda signifikan antara QIV dan TIV.
2. Studi toleransi lokal dan toksisitas dosis berulang pada kelinci new Zealand (n=20) yang menerima QIV. Tidak ada kematian prematur selama studi, tidak ada perubahan klinis terkait obat uji. Tidak ada perbedaan berat badan pada kelompok hewan coba maupun kontrol. Tidak ada perbedaan makroskopik maupun histopatologis pada organ antara kelompok hewan coba dan kontrol.
3. Studi Reproductive and Developmental Toxicity pada 55 kelinci betina yang menerima QIV atau saline. Tidak ada kematian terkait studi, tidak ada gejala klinis selama kehamilan dan menyusui. Ditemukan reaksi lokal seperti hematoma, edema, eritema dan indurasi pada kedua kelompok. Tidak ada perbedaan dalam hal survival janin, maupun organ organ pada janin pada kedua kelompok.

Studi Klinik

1. Studi GQM01: Imunogenisitas vaksin influenza quadrivalen (QIV) yang diberikan dengan dosis 0,5 mL sekali injeksi non inferior dibandingkan vaksin influenza trivalent (TIV), yang ditunjukkan oleh rasio GMT (95% CI) QIV/TIV diatas 1/1,5, baik untuk subjek dewasa (18-60 tahun) maupun lansia (> 60 tahun).
2. Studi GQM11:
 - a. Imunogenisitas antar lot QIV sebanding (95%CI dari rasio GMT antar lot berkisar antara 0,667 dan 1,5)
 - b. Imunogenisitas QIV non inferior dibandingkan TIV ditunjukkan oleh rasio GMT (95% CI) QIV/TIV diatas 1/1,5, baik untuk subjek dewasa (18-60 tahun) maupun lansia (> 60 tahun).
3. Studi GQM04:

- a. Imunogenisitas QIV yang diberikan dengan dosis 0,5 mL pada subjek anak 9-17 tahun dan dewasa 18-60 tahun yang non inferior dibandingkan TIV ditunjukkan oleh rasio GMT (95% CI) QIV/TIV diatas 1/1,5.
- b. Imunogenisitas antar lot QIV sebanding (95%CI dari rasio GMT antar lot berkisar antara 0,667 dan 1,5)
4. Studi GQM02: Imunogenisitas QIV yang diberikan dengan dosis 0,5 mL pada subjek anak 3-8 tahun yang telah mendapat vaksinasi influenza sebelumnya maupun dua kali selang 4 minggu pada yang belum pernah divaksinasi, non inferior dibandingkan TIV ditunjukkan oleh rasio GMT (95% CI) QIV/TIV diatas 1/1,5.
5. Studi GQM05:
 - a. Efikasi QIV pada anak usia 6 -35 bulan terhadap laboratory- confirmed influenza illness disebabkan influenza A atau B sebesar 50,98%, sedangkan efikasi terhadap laboratory-confirmed influenza illness disebabkan viral strain yang similar dengan yang terkandung di vaksin sebesar 68,40%.
 - b. Imunogenisitas QIV non inferior terhadap TIV kecuali untuk B/Victoria yang lebih rendah dibanding TIV, namun titer seroproteksi setelah vaksinasi ke dua diatas 95% untuk semua strain (95,9% A/H1N1; 99,1% A/H3N2; 99,1% B/Vic dan 98,8% B/Yam).
6. Studi GQM09

Imunogenisitas dan keamanan dengan pemberian vaksin influenza quadrivalent (split-virion, inactivated 2013-2014 NH seasonal formulation) dengan satu dosis 0,5 mL baik melalui rute IM atau SC pada anak-anak dan remaja berusia 9 hingga 17 tahun di Taiwan

Hasil:

Imunogenisitas:

21 hari setelah vaksinasi, GMT adalah 589 (95% CI: 498; 697) untuk strain A/California/7/2009 (H1N1), 782 (95% CI: 649; 944) untuk strain A/Texas/50/2012 (H3N2), 1654 (95% CI: 1352; 2024) untuk strain B/Massachusetts/2/2012 dan 856 (95% CI: 702; 1045) untuk strain B/Brisbane/60/2008.

GMTR adalah 2,29 (95% CI: 1,93; 2,71) untuk strain A/California/7/2009 (H1N1), 2,05 (95% CI: 1,76; 2,39) untuk strain A/Texas/50/2012 (H3N2), 3,33 (95% CI: 2,57; 4,31) untuk strain B/Massachusetts/2/2012 dan 4,59 (95% CI: 3,63; 5,81) untuk strain B/Brisbane/60/2008.

The seroconversion or significant increase rates adalah 24,0% (95% CI: 16,0%; 33,6) untuk strain A/California/7/2009 (H1N1), 20,0% (95% CI: 12,7%; 29,2%) untuk strain A/Texas/50/2012 (H3N2), 39,0% (95% CI: 29,4%; 49,3%) untuk strain B/Massachusetts/2/2012 dan 48,0% (95% CI: 37,9%; 58,2%) untuk strain B/Brisbane/60/2008 strain.

Seroprotection rates (1:40 threshold) adalah 100% (95% CI: 96,4%; 100,0%) untuk strain A/California/7/2009 (H1N1), 99,0% (95% CI: 94,6%; 100,0%) untuk strain A/Texas/50/2012 (H3N2), 100% (95% CI: 96,4%; 100,0%) untuk strain B/Massachusetts/2/2012 dan 100% (95% CI: 96,4%; 100,0%) untuk strain B/Brisbane/60/2008.

Keamanan: QIV ditoleransi dengan baik: dalam 21 hari setelah vaksinasi, tidak ada subjek yang langsung mengalami *immediate unsolicited* AE, *any unsolicited* AR, any AE yang mengarah pada penghentian studi, kematian, atau *non-fatal* SAE.

Kesimpulan :Formulasi vaksin influenza NH QIV 2013-2014 ditoleransi dengan baik oleh anak-anak dan remaja. Selain itu, respons imun diinduksi setelah injeksi tunggal QIV

meskipun tingkat antibodi pra-vaksinasi sangat tinggi yang mempengaruhi respons absolut pasca-vaksinasi.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi *Vaxigrip Tetra* diterima dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication

Vaxigrip Tetra is indicated for active immunisation of adults and children from 6 months of age and older 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 particularly in subjects showing a high risk of associated complications.

The use of VaxigripTetra NH/SH should be based on official recommendations.

Dosage and Administration

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 0.5 mL should be given after an interval of at least 4 weeks.*
- Children less than 6 months of age: the safety and efficacy of Vaxigrip Tetra NH/SH have not been established. No data are available.*