

Public Assessment Report

VAXNEUVANCE

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: Vaxneuvance
Bentuk sediaan	: Suspensi Injeksi
Zat aktif	: Tiap 0,5 ml mengandung: - Pneumococcal polysaccharide serotype 1 conjugated to crm197 protein 2 mcg - Pneumococcal polysaccharide serotype 3 conjugated to crm197 protein 2 mcg - Pneumococcal polysaccharide serotype 4 conjugated to crm197 protein 2 mcg - Pneumococcal polysaccharide serotype 5 conjugated to crm197 protein 2 mcg - Pneumococcal polysaccharide serotype 6a conjugated to crm197 protein 2 mcg - Pneumococcal polysaccharide serotype 7f conjugated to crm197 protein 2 mcg - Pneumococcal polysaccharide serotype 9v conjugated to crm197 protein 2 mcg - Pneumococcal polysaccharide serotype 14 conjugated to crm197 protein 2 mcg - Pneumococcal polysaccharide serotype 18c conjugated to crm197 protein 2 mcg - Pneumococcal polysaccharide serotype 19a conjugated to crm197 protein 2 mcg - Pneumococcal polysaccharide serotype 19f conjugated to crm197 protein 2 mcg - Pneumococcal polysaccharide serotype 22f conjugated to crm197 protein 2 mcg - Pneumococcal polysaccharide serotype 23f conjugated to crm197 protein 2 mcg - Pneumococcal polysaccharide serotype 33f conjugated to crm197 protein 2 mcg - Pneumococcal polysaccharide serotype 6b conjugated to crm197 protein 4 mcg
Kemasan	: Dus, 1 pre-filled syringe @ 0,5 mL
Pendaftar	: PT. Organon Pharma Indonesia Tbk
Produsen	: Diproduksi dan dikemas oleh MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Carlow), County Carlow, Ireland Dirilis oleh Merck Sharp & Dohme BV, Haarlem, Netherlands
Kategori registrasi	: Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan	: <i>VAXNEUVANCE is a vaccine indicated in infants, children and adolescents from 6 weeks through 17 years of age (prior to the 18th birthday) for active immunization for the prevention of pneumococcal disease (including invasive disease, pneumonia and acute otitis media) caused by Streptococcus pneumoniae serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F and 33F.</i> <i>VAXNEUVANCE is indicated in adults 18 years of age and older for active immunization for the prevention of pneumococcal disease (including invasive disease and pneumonia) caused by Streptococcus pneumoniae serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F and 33F.</i> <i>VAXNEUVANCE may not prevent disease caused by S. pneumoniae serotypes that are not contained in the vaccine</i>

Posologi yang diajukan

: *General*

The vaccination schedule for VAXNEUVANCE should be based on official recommendations.

Dosage

Administer a 0.5 mL dose of VAXNEUVANCE intramuscularly.

Method of Administration

For intramuscular use only. Do not inject intravascularly

The preferred site for injection is the anterolateral aspect of the thigh in infants or the deltoid muscle of the upper arm in children and adults. The vaccine should not be

injected in the gluteal area or areas where there may be a major nerve trunk and/or blood vessel.

Pediatrics

Routine Vaccination Schedule for Infants 6 Weeks - 6 Months of Age

4-Dose Regimen (Three-Dose Primary Series Followed by a Toddler Dose)

The recommended routine infant immunization regimen consists of four doses of VAXNEUVANCE, each of 0.5 mL. The primary infant series consists of three doses, with the first dose usually given at 2 months of age and with an interval of at least 4 weeks between doses. The first dose may be given as early as six weeks of age. The fourth (booster) dose is recommended between 11 and 15 months of age and at least 2 months after the third dose.

3-Dose Regimen (Two-Dose Primary Series Followed by a Toddler Dose)

Alternatively, when VAXNEUVANCE is given as part of a routine infant immunization programme, a regimen consisting of three doses, each of 0.5 mL, may be given. The first dose is usually given at 2 months of age, with a second dose 2 months later. The first dose may be given as early as six weeks of age. The third (booster) dose is recommended between 11 and 15 months of age.

Preterm Infants

Preterm infants (<37 weeks) gestation at birth) should receive a 4-dose regimen (three- dose primary series followed by a toddler dose) of VAXNEUVANCE, with the first dose usually given at 2 months of age, with an interval of 4 weeks between doses in the primary series. The first dose may be given as early as six weeks of age. The fourth dose should be administered at approximately 11 through 15 months of age and at least 2 months after the third dose. [See Warnings and Precautions (5) and Use in Specific Populations (7.5).]

Prior Vaccination with Another Pneumococcal Conjugate Vaccine

The vaccination regimen can be completed with VAXNEUVANCE if initiated with another pneumococcal conjugate vaccine [see Clinical Studies (10)]

Catch-Up Vaccination Schedule for Children 7 Months Through 17 Years of Age

For children 7 months through 17 years of age who are pneumococcal vaccine-naïve or not fully vaccinated or completed a dosing regimen with lower-valency pneumococcal conjugate vaccines, the following catch-up schedule should be considered:

Infants 7 Through 11 months of age

Three doses, with the first two doses given at least 4 weeks apart. The third dose is given after 12 months of age, separated from the second dose by at least 2 months.

Children 12 Through 23 months of age

Two doses, with an interval of 2 months between doses.

Children and adolescents 2 Through 17 years of age

One single dose.

If a previous pneumococcal conjugate vaccine was administered, at least 2 months should elapse before receiving VAXNEUVANCE.

Adults

One single dose

PENGANTAR

Vaxneuvance (V114) merupakan vaksin pneumokokal konjugat yang berisi 15 serotipe polisakarida kapsuler pneumokokus yang berbeda, yaitu 1,3,4,5,6A,6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F dan 33F, yang setiap serotipenya terkonjugasi dengan CRM197 carrier protein yang berasal dari *Corynebacterium diphtheriae* C7. 13 diantaranya terkandung dalam Prevenar 13 dan 2 serotipe lain (22F dan 33F) merupakan serotipe baru yang belum ada di vaksin PCV lainnya.

ASPEK MUTU

Zat aktif

Zat aktif diproduksi di MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny), Innishannon Co. Cork, Ireland. Proses produksi pneumococcal polysaccharide (PnPs) drug substance intermediate meliputi 2 tahap yaitu (1) Upstream fermentasi dan inaktivasi, module yang menghasilkan bakteri pneumococcal pneumokokus yang tidak aktif (2) downstream proses purifikasi yang terdiri atas clarification, ultrafiltration, polishing, product recovery untuk menghasilkan purified PnPs. Selanjutnya, proses produksi CRM197 intermediate dimulai dengan fermentasi *Pseudomonas fluorescens* cells, diikuti initial host cell harvest, osmotic shock untuk merilis CRM197 protein dan flokulasi sel debris. Kemudian diikuti tahap purifikasi yang meliputi clarification cell debris, three sequential chromatographic separations, ultrafiltration, membrane chromatography dan a bioburden reduction filtration, yang akan menghasilkan CRM197 final bulk intermediate.

Proses produksi monovalent bulk conjugate (MBC) meliputi PnPs powder dilarutkan, ukuran dikurangi sesuai target molecular mass, diaktivasi secara kimia, dan buffer-exchanged dengan ultrafiltrasi. CRM197 protein carrier kemudian dikonjugasikan terhadap activated PnPs. Konjugat yang dihasilkan kemudian dipurifikasi dengan 2 tahap ultrafiltrasi sebelum tahap final bioburden reduction. Validasi proses produksi telah dilakukan dengan hasil memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan sehingga dapat dipertimbangkan proses produksi dapat menghasilkan mutu zat aktif yang konsisten.

Terdapat endonuklease yang bersumber dari hewan, diproduksi melalui fermentasi menggunakan media yang berbahan bovine-milk derivative, dalam proses produksi serotype 1 dan 3. Selain itu, juga terdapat isopropyl β-D-thiogalactopyranoside, dihidrolisis dari Lactose (bovine-milk derivative), yang merupakan bahan bersumber hewan dalam proses produksi CRM197 final bulk intermediate.

Zat aktif disimpan pada suhu ≤-60°C.

Obat Jadi

Vaksin Vaxneuvance terdiri atas 15 serotype pneumococcal, CRM197 sebagai protein carrier, aluminum phosphate, polysorbate-20, L-histidine, sodium chloride, dan water for injection. Obat jadi diformulasikan di MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Carlow), Dublin Road, Carlow, Co. Carlow, Ireland.

Proses produksi obat jadi meliputi proses formulation and fill (penyiapan buffer dan intermediate, thawing dan transfer monovalent bulk conjugates, formulasi dan filling, inspeksi visual dan penyimpanan. Validasi proses produksi telah dilakukan dengan hasil memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan sehingga dapat dipertimbangkan proses produksi dapat menghasilkan mutu zat aktif yang konsisten.

Obat jadi dikemas ke dalam 1,5 mL single-dose prefilled syringe, disimpan pada suhu 2-8°C dan stabil hingga 24 bulan.

Kesimpulan:

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

- Tidak ada temuan terkait vaksinasi yang merugikan pada dosis 200 kali lipat dari formulasi V114 yang dipasarkan saat ini (32 µg polisakarida terkonjugasi ke CRM197 dengan 125 µg Aluminium Phosphate Adjuvant/APA).
- Berdasarkan data dari studi DART, tidak ada toksisitas maternal atau developmental terkait V114 yang diamati pada dosis 200 kali lipat dari formulasi V114 yang dipasarkan saat ini (32 µg polisakarida terkonjugasi ke CRM197 dengan 125 µg APA).
- Respon imun yang kuat ditunjukkan dalam uji non klinik pada spesies kelinci putih New Zealand dan bayi monyet.
- Semua formulasi V114 yang diuji dapat ditoleransi dengan baik; temuan terkait vaksin konsisten dan berada dalam kisaran respons inflamasi lokal yang telah diperkirakan.

Studi Klinik

Dalam pengajuan ini untuk aspek efikasi dan keamanan diserahkan :

- 1 Studi klinik fase 1/2 pada subjek anak dan dewasa (Studi 005)
- 7 Studi klinik subjek 18 tahun ke atas yaitu 1 fase 2 (Studi 007) dan 6 fase 3 (Studi 016, 017, 018, 019, 020, 021)
- 8 Studi klinik subjek anak 6 minggu hingga 17 tahun; 1 fase 2 (Studi 008) dan 7 fase 3 (Studi 023, 024, 025, 027, 029, 030, 031).

Tujuan dan desain studi tersebut diantaranya:

Studi	Negara	Durasi studi, subyek dan Rejimen Dosis	Tujuan dan Desain
Fase 1/2 Studi 005	USA	2015 – 2017 Dewasa (18-49 tahun): dosis tunggal Bayi (6-12 minggu): 4 dosis	Studi bertujuan untuk menilai keamanan, tolerabilitas dan imunogenisitas dari 4 formulasi yang berbeda (V114 Vaxneuvance) <i>medium</i> , V114 <i>high</i> , V114 <i>medium with an alternative carrier protein</i> [ACP], and V114 <i>high with an ACP</i> pada dewasa (18-49 tahun) dan bayi (6-12 minggu). Disain studi yaitu <i>multicenter, randomized, double-blind</i> . Vaksin diberikan dosis tunggal pada dewasa, dan 4 dosis pada bayi (pada usia 2,4,6 dan 12-15 bulan). Disain studi yaitu <i>multicenter, randomized, double-blind</i> . Vaksin diberikan dosis tunggal pada dewasa, dan 4 dosis pada bayi (pada usia 2,4,6 dan 12-15 bulan). N=80 (dewasa) dan 258 (bayi).
Pivotal Studi Fase 3 019	USA, Spain, Japan, Taiwan, Canada	2019 – 2020 ≥50 tahun: 1 dosis	Studi bertujuan untuk evaluasi keamanan, tolerabilitas dan imunogenisitas vaksin ini pada dewasa sehat 50 tahun ke atas. Studi ini menggunakan disain <i>multicenter, randomized, active-controlled, parallel-group, double-blind</i> . Subjek dibagi dua kelompok untuk mendapat V114 atau Prevenar 13, dosis tunggal, intramuscular. N=1205.
Fase 3 017	Australia, Canada, Chile, New Zealand, Poland, Russian Federation, US	2018 – 2020 18 – 49 tahun: 1 dosis	Studi bertujuan untuk evaluasi keamanan, tolerabilitas dan imunogenisitas vaksin ini pada dewasa imunokompeten 18-49 tahun yang memiliki resiko penyakit pneumokokal. Studi ini menggunakan disain <i>multicenter, randomized, active-controlled, parallel-group, double-blind</i> . Subjek dibagi dua kelompok dengan rasio 3:1 untuk menerima V114 atau Prevenar hari pertama, kemudian dilanjutkan dosis tunggal PPV23 pada bulan ke 6. N=1515

Pivotal studi fase 3 025	Australia, Belgium, Czech Republic, Estonia, Germany, Greece, Poland, Russian Federation, and Spain	2019 – 2021 6 minggu: 2+1 (full-term) atau 3+1 (pre-term)	Studi bertujuan untuk evaluasi keamanan, tolerabilitas dan imunogenisitas pada bayi sehat. Studi ini menggunakan disain <i>multicenter, randomized, active-controlled, parallel-group, double-blind</i> . Subjek dibagi dua kelompok untuk menerima V114 atau Prevenar13 dengan jadwal vaksin primer pada usia 2 dan 4 bulan (full-term) 2,3,4 bulan (pre-term) serta vaksin <i>booster</i> atau <i>toddler dose</i> pada usia 11-15 bulan. Seluruh subjek juga menerima vaksin Infanrix Hexa dan Rotarix, kecuali bayi di Rusia yang tidak menerima Rotarix. N=1184.
Pivotal studi fase 3 029	Thailand, Turkey, USA	2019 – 2021 6 weeks: 3+1	Studi bertujuan untuk evaluasi keamanan, tolerabilitas dan imunogenisitas pada bayi yang sehat. Studi ini menggunakan disain <i>multicenter, randomized, active-controlled, parallel-group, double-blind</i> . Subjek dibagi dua kelompok untuk menerima V114 atau Prevenar13 dengan jadwal vaksin primer pada usia 2,4 dan 6 bulan serta 12-15 bulan. Subjek juga menerima vaksin pediatric lain yaitu RotaTeq™ (Rotavirus Vaccine), Pentacel™ atau Pentavac (DTaP, IPV, Hib Vaccine), RECOMBIVAX HB™ (Hepatitis B Vaccine), VAQTA™ (Hepatitis A Vaccine), M-M-R™II, VARIVAX™ (Varicella Vaccine), dan HIBERIX™ (Hib Vaccine). N=1720.
Fase 3 Studi 024	Finland, Malaysia, Poland, Russian Federation, Thailand	2019 – 2020 Older children 7 bulan sampai 17 tahun	Studi bertujuan untuk evaluasi keamanan, tolerabilitas dan imunogenisitas pada bayi dan anak sehat usia 7 bulan – 17 tahun. Studi ini menggunakan disain <i>multicenter, randomized, active-controlled, parallel-group, double-blind</i> . Subjek studi adalah <i>pneumococcal vaccine-naïve</i> , atau telah menerima regimen parsial PCV (PCV7, PCV10 atau PCV13), atau regimen penuh PCV7 atau PCV10. Subjek di stratifikasi berdasarkan usia yaitu 7-11 bulan, 12-23 bulan, ≥ 2 sampai < 6 tahun, dan ≥ 6 sampai 17 tahun [inklusif]. N=606
Fase 3 Studi 020	Australia, Chile, Denmark, Finland, United Kingdom, United States	2019 – 2020 50 tahun atau lebih	Studi bertujuan untuk menilai konsistensi lot-to-lot untuk mengevaluasi keamanan, tolerabilitas, dan imunogenisitas V114 pada orang dewasa sehat berusia 50 tahun atau lebih. N = 2340.
Fase 3 studi 021	US	2018 – 2019 50 tahun atau lebih	Studi bertujuan untuk mengevaluasi keamanan, tolerabilitas, dan imunogenisitas V114 bila diberikan bersamaan dengan vaksin influenza pada orang dewasa sehat berusia 50 tahun atau lebih. N = 1200

N = All randomized participants

Hasil evaluasi terhadap studi-studi di atas:

Keamanan

- 1. Studi pada dewasa (019 dan 017) menunjukkan:
 - a. Pemberian Vaxneuvance menunjukkan profil keamanan dapat ditoleransi, persentase AE yaitu 84,7% vs 82,5% usia 18-49 tahun (017) dan 67,9% vs 58,2% untuk usia ≥ 50 tahun (019). AE

- mayoritas ringan sedang dan durasi 3 hari atau kurang. Tidak ada SAE terkait vaksin.
- b. AE yang paling sering dilaporkan setelah vaksinasi dengan V114 adalah nyeri, pembengkakan, eritema (AE lokal); kelelahan, myalgia, sakit kepala (AE sistemik).
2. Studi pada anak (025, 029 dan 024):
 - a. Studi 025, pemberian Vaxneuvance (V114) pada subjek mulai usia 42 hari (6 minggu) baik bayi full-term (jadwal 2,4 bulan + booster 11-15 bulan) atau pre-term (jadwal 2,3,4 + booster usia 11-15 bulan) menunjukkan:
 - i. Pemberian V114 dengan dosis tersebut menunjukkan profil keamanan yang dapat ditoleransi. Proporsi AE secara keseluruhan sebanding dengan Prevenar 13 (94,5% vs 93,1%). AE mayoritas ringan dan durasi 3 hari atau kurang. Tidak ada SAE terkait vaksin.
 - ii. AE yang paling sering dilaporkan setelah vaksinasi adalah eritema, indurasi, dan nyeri (AE lokal); iritabilitas, somnolence, dan penurunan nafsu makan (AE sistemik).
 - iii. Profil keamanan full-term dan pre-term sebanding dengan Prevenar 13 setelah vaksinasi yaitu AE 100% vs 94,4 (pre-term) dan 94,5% vs 93% (full term), AE terkait vaksin 96,9% vs 88,9% (pre-term) dan 91,8% vs 88,8% (full-term). Tidak ada SAE terkait vaksin yang dilaporkan untuk V114.
 - b. Studi 029, pemberian V114 pada subjek mulai usia 42 hari (6 minggu) jadwal 2,4,6 bulan + booster usia 12-15 bulan menunjukkan:
 - i. Pemberian V114 dengan dosis tersebut menunjukkan profil keamanan yang dapat ditoleransi, AE secara keseluruhan sebanding dengan Prevenar 13 (93,8% vs 92,4%). mayoritas AE ringan hingga sedang dan durasi 3 hari atau kurang. Tidak ada SAE terkait vaksin.
 - ii. AE yang paling sering dilaporkan setelah vaksinasi adalah nyeri, eritema, indurasi (AE lokal); iritabilitas, somnolence, dan penurunan nafsu makan (AE sistemik).
 - c. Studi 024, pemberian V114 pada anak mulai usia 7 bulan – 17 tahun menunjukkan:
 - i. Setelah vaksinasi, profil keamanan dapat ditoleransi, AE secara keseluruhan sebanding dengan Prevenar 13 untuk kelompok usia 7-11 bulan (76,6% vs 78,1%), usia 2-17 tahun (74,6% vs 76,6%). Untuk usia 12-23 bulan sedikit lebih tinggi pada V114 yaitu 79,0% vs 59,4%. Mayoritas AE ringan hingga sedang dan durasi 3 hari. Tidak ada SAE terkait vaksin.
 - ii. pada usia 7-23 bulan, AE terbanyak meliputi eritema, nyeri, pembengkakan (AE lokal); iritabilitas, somnolence, penurunan nafsu makan (AE sistemik).
 - iii. pada usia 2–17 tahun, AE terbanyak meliputi nyeri, pembengkakan dan eritema lokal; myalgia, kelelahan dan sakit kepala (AE sistemik).
 3. Studi dewasa: Studi *lot-to-lot consistency* (Studi 020) pada subjek ≥ 50 tahun menunjukkan persentase subjek dengan AE sebanding antara ketiga lot V114 yaitu Proporsi subjek dengan AE (81% vs 77,4% vs 78%), AE terkait vaksin (76,8% vs 75% vs 75,3%) dan SAE (1,7% vs 2,7% vs 1,0%) sebanding antara ketiga lot. Tidak ada SAE terkait vaksin.
 4. Studi pemberian bersamaan dengan vaksin lain menunjukkan profil keamanan yang dapat ditoleransi dan secara umum V114 sebanding dengan Prevenar13, yaitu pemberian dengan:
 - a. Vaksin pediatric: Pentacel (Vaksin DTP-IPV-Hib), Pentavac (DTaP, IPV, Hib), Infanrix Hexa (Vaksin DTP, IPV, Hep B, Hib), Recombivax HB (Vaksin Hepatitis B), Rotateq (Vaksin rotavirus), Rotarix (vaksin rotavirus) pada usia 2,4,6 bulan VAQTA (Vaksin Hepatitis A), M-M-R II (Vaksin Measles, Mumps, Rubella), Varivax (Vaksin Varicella), Hiberix (Vaksin Hib), pada usia 12-15 bulan.
 - b. Vaksin dewasa : QIV (Quadrivalen Influenza Vaccine).

Immunogenicity

1. Studi dewasa
 - a. Studi 019, pemberian V114 pada subjek ≥ 50 tahun ke atas menunjukkan:
 - i. V114 non-inferior dibandingkan dengan Prevenar 13 untuk ke-13 serotipe yang terkandung dalam Prevenar 13 berdasarkan OPA GMT ratio V114/Prevenar 13 yang berkisar antara 0,68 (95% CI 0,57-0,80) sampai 1,60 (95% CI 1,38-1,85). Batas bawah 95% CI dari estimated OPA GMT ratio tersebut $> 0,5$ pada seluruh serotipe.
 - ii. V114 memenuhi kriteria superioritas untuk 2 serotipe unik V114 berdasarkan serotipe spesifik OPA GMT pada 30 hari pascavaksinasi. Batas bawah CI 95% dari perkiraan rasio OPA GMT (V114 / Prevnar 13™) adalah $> 2,0$ untuk kedua serotipe unik.

- iii. V114 memenuhi kriteria superioritas terhadap Prevnar 13™ untuk 2 serotipe unik V114 berdasarkan proporsi subjek dengan kenaikan ≥ 4 kali lipat dari pra vaksinasi hingga 30 hari pascavaksinasi untuk respons OPA spesifik serotipe. Batas bawah CI 95% 2 sisi dari perbedaan persentase [V114-Prevnar 13™] adalah >10 poin persentase untuk kedua serotipe unik.
- iv. Imunogenisitas berdasarkan titer OPA: GMT OPA 219,4 – 5469,4 vs 132,9 - 5284,2, GMFR 5,3 – 28,3 vs 5,2 - 21,6, $\% \geq 4$ fold rise 52,2% - 81,2% vs 58,7% - 84,8%.
- v. Pada kelompok usia yaitu 50-64 tahun, 65-74 tahun dan ≥ 75 tahun, respon imun (GMT OPA) sebanding antara V114 dan Prevenar13.
- vi. Respon imun IgG sebanding antara V114 dan Prevenar13.
- b. Studi 017, pemberian V114 pada subjek 18-49 tahun menunjukkan:
 - i. Imunogenisitas berdasarkan OPA sebanding dengan Prevenar 13.
 - GMT pada 30 hari setelah vaksinasi untuk 15 serotipe 199,3 – 5756,4 vs 267,2 - 7588,9.
 - Persentase subjek dengan ≥ 4 -fold rise 51,5% - 83,9% vs 55,4% - 87,8%. Pada bulan ke 6 masih bertahan yaitu 50,5% - 87,7% vs 52,4% - 86,4%.
 - GMFR 30 hari setelah vaksinasi 5,8 – 22,8 (kali) vs 4,8 – 21,9 (kali). Pada 6 bulan setelah vaksinasi 6,1 - 22,6 (kali) vs 6,4 – 25,6 (kali).
 - ii. Respon imun IgG sebanding antara V114 dan Prevenar13.

2. Studi anak:

- a. Studi 025, pemberian V114 pada bayi mulai usia 42 hari (6 minggu) baik bayi *full-term* (jadwal 2, 4 bulan) dan bayi *pre-term* (jadwal 2, 3, 4 bulan) dilanjutkan *toddler dose* pada usia 11-15 bulan menunjukkan:
 - i. V114 non-inferior dibandingkan dengan Prevenar 13 dalam hal respon imun PCV untuk ke-13 serotipe yang terkandung dalam Prevenar 13, berdasarkan:
 - *Lower limit* 95% CI untuk persentase subjek dengan IgG ≥ 0.35 $\mu\text{g/ml}$ lebih dari -10. Lower limit ini berada pada rentang -2,8 (95% CI -4,7, -1,3) sampai 8,2 (95%CI 4,4, 12,2)).
 - *Lower limit* 95% CI untuk GMC ratio (V114/Prevenar13) lebih dari 0,5. Dan berkisar antara 0,62 (95% CI 0,57, 0,68) sampai 1,28 (95% CI 1,17, 1,39).
 - ii. Proporsi subjek yang mencapai *cut off* IgG ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ sebesar 92% - 99,8%, vs 83,8% -100%. Sementara IgG GMCs 0,84 - 5,26 vs 0,66 - 7,04. V114 superior terhadap Prevenar13 untuk 2 serotipe yang baru berdasarkan response rate IgG dan GMC IgG.
 - iii. Response rate terhadap Infanrix Hexa dan Rotarix sebanding pada kelompok dengan kombinasi V114 atau Prevenar13.

- b. Studi 029, pemberian V114 pada bayi mulai usia 42 hari (6 minggu) jadwal 2-4-6 bulan dilanjutkan *toddler dose* pada usia 12-15 bulan menunjukkan:
 - i. V114 non-inferior terhadap Prevenar13 untuk 13 serotipe yang sama, berdasarkan presentase subjek dengan nilai $\text{IgG} \geq 0,35 \text{ mcg/mL}$ 30 hari setelah dosis ke-3 (88,6% - 99% vs 79,2% - 100%, est diff - 4,9 (95% CI -7,1; -3,0) sampai 15,6 (95% CI 12,1; 19,2). Batas bawah 2-sided 95% CI V114-Prevenar13 lebih dari -10 *percentages points*.
 - ii. V114 non-inferior terhadap Prevenar13 untuk 13 serotipe, berdasarkan IgG GMCs 30 hari setelah dosis ke-3 (1,08 – 2,48 vs 0,64 – 1,73, est diff 0,52 (95% CI 0,48-0,58) sampai 1,73 (95% CI 1,61-1,87). Batas bawah 2-sided 95% CI > 0,5, kecuali untuk serotipe 6A, dimana batas bawah 2-sided 95% CI 0,48.
 - iii. 30 hari setelah dosis ke-4, V114 non-inferior terhadap Prevenar13. GMC IgG untuk ke-13 serotipe yang sama berada pada rentang 0,96 – 5,61 mcg/ml vs 0,71 – 6,95 mcg/mL. GMC ratio 0.60 (0.54,0.65) - 1.35 (1.25, 1.46), batas bawah 95% CI > 0,5 untuk semua serotipe.
 - iv. Respon OPA GMT 30 hari setelah dosis ke-3 dan ke-4 sebanding antara V114 dan Prevenar13.
 - c. Studi 024, pemberian V114 pada usia 7-11 bulan 3 dosis, 12-23 bulan 2 dosis dan 2-17 tahun 1 dosis memberikan imunogenisitas yang baik berdasarkan:
 - i. GMC IgG untuk masing masing kelompok usia untuk ke-13 *shared serotype* adalah 2,21 – 9,62 vs 1,71 - 13,07 (usia 7-11 bulan), 2,05 – 8,23 vs 1,68 – 8,30 (usia 12-23 bulan), 1,37 - 13,55 vs 1,03 – 14,90 (usia 2-17 tahun).
 - ii. Persentase subjek yang mencapai cut off untuk ke-13 *shared serotype* mencapai 95,0% - 100% vs 96,6% - 100% (usia 7-11 bulan), 83,9% - 100% vs 88,3% vs 100% (usia 12-23 bulan), 95,7% - 100% vs 87,7% - 100% (usia 2-17 tahun).
3. Studi Dewasa: Studi konsistensi lot-to-lot (Studi 020) pada subjek ≥ 50 tahun menunjukkan ketiga lot V114 memenuhi kriteria ekivalensi, berdasarkan GMT OPA untuk ke 15 serotipe di V114 pada 30 hari setelah vaksinasi.
 - a. Batas atas dan bawah 95% Confidence Interval berada pada rentang 0,5-2,0.
 - b. GMFR (Hari 1 hingga hari 30) sebanding antar ketiga lot V114 di setiap 15 serotipe yaitu 4,8 - 33,4 (Lot 1) vs 4,8 - 31,2 (Lot 2) vs 5,0 - 34,9 (Lot 3).
 - c. Proporsi subjek dengan kenaikan 4 kali lipat hari 1 hingga hari ke-30 sebanding antar ketiga lot V114 yaitu 53,4% - 83,3% vs 51,2% - 83,6% vs 52,3% - 84,5%
 4. Studi Dewasa: Persistensi antibody selama 1 tahun pada subjek ≥ 50 tahun (Studi 016) menunjukkan respon OPA dan IgG , V114 menimbulkan respon imun, sebagai berikut:
 - a. Pada hari ke-30 setelah vaksinasi PCV:
 - i. GMT OPA 245,4 – 11392,4 vs 129,4 – 6184,2.
 - ii. GMC IgG 1,02 – 18,59 vs 0,59 – 16,48.
 - b. Pada bulan ke 12 setelah vaksinasi PCV:
 - i. GMT OPA 88,3 - 4090,0 vs 56,3 – 2291,1
 - ii. GMC IgG 0,39 – 7,91 vs 0,28 – 7,50.
 5. Pemberian bersamaan dengan vaksin lain.
 - c. Respon imun terhadap vaksin pediatric lain yaitu Pentacel (Vaksin DTP-IPV-Hib), Pentavac (DTap, IPV, Hib), VAQTA (Vaksin Hepatitis A), M-M-R II (Vaksin Measles, Mumps, Rubella), Varivax (Vaksin Varicella), Hiberix (Vaksin Hib) sebanding pada kelompok dengan kombinasi V114 atau Prevenar13.
 - d. Respon imun terhadap QIV (quadrivalen Influenza Vaccine) pada subjek dewasa ≥ 50 tahun sebanding pada kelompok dengan kombinasi V114 atau Prevenar13.

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Vaxneuvance (V114) merupakan vaksin pneumokokal konjugat yang berisi 15 serotipe polisakarida kapsuler pneumokokus yang berbeda, yaitu 1,3,4,5,6A,6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F dan 33F, yang setiap serotipenya terkonjugasi dengan CRM197 carrier protein yang berasal dari *Corynebacterium diphtheriae* C7.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, pembuatan zat aktif dan produk jadi Vaxneuvance (V114) 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. Proses pembuatan bahan aktif terdiri dari 2 tahap yaitu upstream fermentasi dan tahap inaktivasi downstream. Vaksin Vaxneuvance (V114) merupakan vaksin pneumokokal konjugat yang dikonjugasikan dengan CRM197, dimana CRM197 diproduksi sendiri oleh MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Carlow), County Carlow, Ireland. Parameter kritis dan atribut mutu kritis ditetapkan dan dimonitor selama proses pembuatan. Hasil pengujian memenuhi spesifikasi yang ditetapkan. 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 Vaxneuvance memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- a. Aspek yang menguntungkan
 - i. Memberikan respon imun yang baik yang ditunjukkan dari:
 - Studi non klinik, respon imun yang kuat ditunjukkan dalam uji non klinik pada spesies kelinci putih New Zealand dan bayi monyet.
 - Studi klinik pada dewasa maupun pada anak, vaksin Vaxneuvance memberikan respon imun yang sebanding dengan Prevenar13 yang sudah beredar.
Pemberian bersamaan dengan vaksin lain menunjukkan hasil bahwa respon imun terhadap vaksin pediatric lain dan respon imun terhadap QIV (quadrivalen Influenza Vaccine) pada subjek dewasa, pada kelompok dengan kombinasi Vaxneuvance (V114) sebanding dengan Prevenar13 yang sudah beredar.
 - ii. Vaksin ini diperlukan untuk melengkapi vaksin pneumonia di Indonesia karena jumlah serotipe lebih lengkap dibanding yang sudah beredar (Prevenar13), dimana 13 diantaranya terkandung dalam Prevenar 13 dan 2 serotipe lain (22F dan 33F) merupakan serotipe baru yang belum ada di vaksin PCV lainnya.
 - iii. Studi pada anak dan dewasa menunjukkan profil keamanan dapat ditoleransi.
- b. Aspek yang tidak menguntungkan
 - Studi pada dewasa (019 dan 017) menunjukkan AE yang paling sering dilaporkan setelah vaksinasi yaitu nyeri, pembengkakan, eritema (AE lokal); kelelahan, myalgia, sakit kepala (AE sistemik).
 - Studi pada anak (025, 029 dan 024) menunjukkan AE yang cukup sering dilaporkan setelah vaksinasi adalah eritema, indurasi, dan nyeri (AE lokal); iritabilitas, somnolence, dan penurunan nafsu makan (AE sistemik)
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan
 - Data persistensi antibodi tersedia sampai dengan 1 tahun

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Secara keseluruhan vaksin Vaxneuvance menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan *pneumococcal disease*. Risiko penggunaan vaksin minimal, dapat diprediksi dan tidak ada issue keamanan baru.

KEPUTUSAN

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

Indication

VAXNEUVANCE is a vaccine indicated in infants, children and adolescents from 6 weeks through 17 years of age (prior to the 18th birthday) for active immunization for the prevention of pneumococcal disease (including invasive disease, pneumonia and acute otitis media) caused by Streptococcus pneumoniae serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F and 33F.

VAXNEUVANCE is indicated in adults 18 years of age and older for active immunization for the prevention of pneumococcal disease (including invasive disease and pneumonia) caused by Streptococcus pneumoniae serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F and 33F.

VAXNEUVANCE may not prevent disease caused by S. pneumoniae serotypes that are not contained in the vaccine

Dosage and Administration

General

The vaccination schedule for VAXNEUVANCE should be based on official recommendations.

Dosage

Administer a 0.5 mL dose of VAXNEUVANCE intramuscularly.

Method of Administration

For intramuscular use only. Do not inject intravascularly

The preferred site for injection is the anterolateral aspect of the thigh in infants or the deltoid muscle of the upper arm in children and adults. The vaccine should not be injected in the gluteal area or areas where there may be a major nerve trunk and/or blood vessel.

Pediatrics

Routine Vaccination Schedule for Infants 6 Weeks - 6 Months of Age

4-Dose Regimen (Three-Dose Primary Series Followed by a Toddler Dose)

The recommended routine infant immunization regimen consists of four doses of VAXNEUVANCE, each of 0.5 mL. The primary infant series consists of three doses, with the first dose usually given at 2 months of age and with an interval of at least 4 weeks between doses. The first dose may be given as early as six weeks of age. The fourth (booster) dose is recommended between 11 and 15 months of age and at least 2 months after the third dose.

3-Dose Regimen (Two-Dose Primary Series Followed by a Toddler Dose)

Alternatively, when VAXNEUVANCE is given as part of a routine infant immunization programme, a regimen consisting of three doses, each of 0.5 mL, may be given. The first dose is usually given at 2 months of age, with a second dose 2 months later. The first dose may be given as early as six weeks of age. The third (booster) dose is recommended between 11 and 15 months of age.

Preterm Infants

Preterm infants (<37 weeks) gestation at birth) should receive a 4-dose regimen (three-dose primary series followed by a toddler dose) of VAXNEUVANCE, with the first dose usually given at 2 months of age, with an interval of 4 weeks between doses in the primary series. The first dose may be given as early as six weeks of age. The fourth dose should be administered at approximately 11 through 15 months of age and at least 2 months after the third dose. [See Warnings and Precautions (5) and Use in Specific Populations (7.5).]

Prior Vaccination with Another Pneumococcal Conjugate Vaccine

The vaccination regimen can be completed with VAXNEUVANCE if initiated with another pneumococcal conjugate vaccine [see Clinical Studies (10)]

Catch-Up Vaccination Schedule for Children 7 Months Through 17 Years of Age

For children 7 months through 17 years of age who are pneumococcal vaccine-naïve or not fully vaccinated or completed a dosing regimen with lower-valency pneumococcal conjugate vaccines, the following catch-up schedule should be considered:

Infants 7 Through 11 months of age

Three doses, with the first two doses given at least 4 weeks apart. The third dose is given after 12 months of age, separated from the second dose by at least 2 months.

Children 12 Through 23 months of age

Two doses, with an interval of 2 months between doses.

Children and adolescents 2 Through 17 years of age

One single dose.

If a previous pneumococcal conjugate vaccine was administered, at least 2 months should elapse before receiving VAXNEUVANCE.

Adults

One single dose.