

Public Assessment Report
VAXIGRIP TIV NH dan VAXIGRIP TIV SH

INFORMASI PRODUK

Nama obat	VAXIGRIP TIV NH VAXIGRIP TIV SH
Bentuk sediaan	Suspensi Injeksi
Zat aktif	Tiap 0,5 mL mengandung: - A/victoria/4897/2022(h1n1)pdm09 - like virus (a/victoria/4897/2022, ivr-238) 15 mcg - A/darwin/9/2021 (h3n2)-like virus (a/darwin/9/2021, ivr-228) 15 mcg - B/austria/1359417/2021-like virus (b/michigan/01/2021, wild type) 15 mcg
Kemasan	Dus, 1 prefilled syringe @ 0.5 mL Dus, 1 prefilled syringe @ 0.5 mL with needle
Pendaftar	PT Kalventis Sinergi Farma
Produsen	Sanofi Pasteur, Val De Reuil, France
Kategori Registrasi	Registrasi Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan	<i>Vaxigrip TIV NH/SH is indicated for the prevention of influenza disease caused by the two influenza A virus subtypes and the influenza B virus type contained in the vaccine for:</i> - <i>active immunisation of adults, including pregnant women, and children from 6 months of age and older,</i> - <i>passive protection of infant(s) from birth to less than 6 months of age following vaccination of pregnant women (see Sections Special warnings and precautions for use; Fertility, pregnancy and lactation; Pharmacodynamic properties).</i> <i>The use of Vaxigrip TIV NH/SH should be based on official recommendations on vaccination against influenza.</i> <i>Annual influenza vaccination is recommended given the duration of immunity provided by the vaccine and because circulating strains of influenza virus change from year to year.</i>
Posologi yang diajukan	<u><i>Posology</i></u> <i>Adults: one dose of 0.5 mL.</i> <u><i>Paediatric population</i></u> - <i>Children from 6 months to 17 years of age: one dose of 0.5 mL.</i> <i>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.</i> - <i>Infants less than 6 months of age: the safety and efficacy of Vaxigrip TIV NH/SH administration (active immunisation) have not been established.</i> <i>No data are available.</i> <i>Regarding passive protection: one 0.5 mL dose given to pregnant women may protect infants from birth to less than 6 months of age; however, not all these infants will be protected (see Section Pharmacodynamic properties – clinical trials).</i>

PENGANTAR

Vaxigrip TIV NH/SH merupakan vaksin flu yang terdiri dari 3 strain virus influenza (trivalent) (2 influenza A virus subtypes dan 1 influenza B virus subtype). Vaxigrip TIV pernah disetujui untuk beredar sejak tahun 1999 kemudian di-*withdraw* pada Oktober 2021, dengan indikasi yang disetujui untuk dewasa dan anak mulai usia 36 bulan.

Setelah Vaxigrip TIV dikembalikan izin edarnya, pada Mei 2022 Vaxigrip QIV, yang terdiri dari 4 strain virus influenza (quadrivalent) (2 influenza A virus subtypes dan 2 influenza B virus subtype) disetujui untuk beredar dengan indikasi yang disetujui untuk *active immunization* pada dewasa, wanita hamil dan anak ≥6 bulan, serta *passive protection* pada *infant(s)* sejak lahir setelah pemberian pada wanita hamil.

Berdasarkan data *global influenza surveillance* (Februari 2024), belum ada deteksi virus B/Yamagata terkonfirmasi yang terjadi secara alami sejak Maret 2020. WHO mengeluarkan rekomendasi untuk segera beralih ke pembuatan vaksin influenza seasonal tanpa komponen virus B-Yamagata sehingga vaksin influenza hanya mencakup komponen dari tiga sub tipe: A/(H1N1), A/(H3N2) dan B/Victoria.

Merespon rekomendasi WHO, saat ini Pendaftar mengajukan kembali registrasi baru Vaxigrip trivalent (TIV) dengan indikasi untuk *active immunization* pada dewasa, wanita hamil dan anak ≥ 6 bulan, serta *passive protection* pada *infant(s)* sejak lahir hingga usia 6 bulan setelah pemberian pada wanita hamil.

ASPEK MUTU

Vaxigrip TIV NH/SH terdaftar dengan bentuk sediaan suspensi injeksi. Zat tambahan yang digunakan adalah sodium chloride, potassium chloride, potassium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic dihydrate dan water for injection. Vaxigrip TIV NH/SH dikemas dalam prefilled syringe dengan 2 besar kemasan yaitu Dus, 1 prefilled syringe @ 0.5 mL dan Dus, 1 prefilled syringe @ 0.5 mL with needle. Produk ini harus disimpan pada suhu 2 – 8°C.

Zat aktif

Vaxigrip TIV NH/SH adalah produk biologi baru yang berisi zat aktif 3 strain virus influenza yaitu A/victoria/4897/2022(h1n1)pdm09 - like virus (a/victoria/4897/2022, ivr-238); A/darwin/9/2021 (h3n2)-like virus (a/darwin/9/2021, ivr-228) dan B/austria/1359417/2021-like virus (b/michigan/01/2021, wild type). Ketiga strain virus influenza tersebut diproduksi oleh Sanofi Pasteur, France. Dokumen terkait proses produksi yang diserahkan telah komprehensif dan terperinci. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan.

Obat Jadi

Vaxigrip TIV NH/SH diproduksi oleh Sanofi Pasteur, Val De Reuil, France. Proses produksi secara umum terdiri atas *Phosphate Buffer Saline (PBS) solution preparation; blending of component; filtration final bulk product; filling; stoppering; inspection and packaging*. Uraian proses produksi diserahkan dengan rincian dan memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan. 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. Kriteria penerimaan mengikuti standar Farmakope Eropa (EP). Data stabilitas produk jadi Vaxigrip TIV NH/SH mendukung penyimpanan obat jadi selama 12 bulan pada suhu 2°C - 8°C.

Kesimpulan

Berdasarkan data mutu Vaxigrip TIV NH/SH 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 obat yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan *shelf-life*.

ASPEK KHASIAT KEAMANAN

Pengajuan kembali registrasi produk ini didukung oleh studi non klinik, studi klinik, data Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER) dan dokumen Risk Management Plan (RMP). Data nonklinik dan studi klinik yang diserahkan, sebagian besar sudah pernah dievaluasi sebelumnya.

STUDI NON KLINIK

Diserahkan studi non-klinik, terdiri dari: studi farmakodinamik, studi toksisitas berulang, studi toksisitas reproduksi dan perkembangan, dan studi toksisitas lainnya dengan ringkasan hasil sebagai berikut:

1. Studi farmakodinamik pada tikus menunjukkan:
 - Setelah satu dosis, respons HI terhadap dua strain A (H1N1 dan H3N2) terdeteksi, dengan titer HI rata-rata berkisar antara 14–376 untuk H1N1 dan 13–243 untuk H3N2. Efek dosis antigen yang positif terbukti secara statistik. Namun, tidak ada perbedaan signifikan antara QIV dan TIV untuk strain A. Respons HI terhadap kedua strain B sangat rendah atau tidak terdeteksi.
 - Setelah dosis kedua, titer HI meningkat lebih lanjut dengan efek dosis antigen yang signifikan untuk semua strain. QIV menunjukkan respons HI terhadap kedua strain B, sedangkan TIV hanya terhadap satu strain B yang ada dalam komposisinya. Ini menunjukkan bahwa QIV memberikan cakupan yang lebih luas dibandingkan TIV.
2. Studi toksisitas dosis berulang pada tikus menunjukkan bahwa tidak ada abnormalitas setelah pemberian 3 kali injeksi IM vaksin QIV.
3. Studi toksisitas reproduksi dan perkembangan pada kelinci dengan pemberian 5 kali injeksi IM vaksin

- QIV (2 injeksi sebelum kawin dan 3 injeksi selama kehamilan) menunjukkan tidak ada efek toksik.
4. Studi toksisitas pada kelinci yang dilakukan untuk mengevaluasi efek QIV terhadap sistem kardiovaskular (tekanan darah, denyut jantung, dan elektrokardiogram), sistem pernapasan (laju pernapasan), dan suhu tubuh dalam 24 jam setelah satu hingga tiga kali injeksi intramuskular vaksin QIV menunjukkan tidak ada kematian dini atau tanda klinis merugikan, reaksi klinis terbatas pada eritema dan/atau edema sementara di tempat injeksi.

STUDI KLINIK

Untuk mendukung keamanan dan imunogenisitas vaksin TIV, diserahkan 50 studi klinik dan 4 jurnal terpublikasi. Studi klinik yang diserahkan telah dibahas dalam Rapat Pembahasan Efikasi dan Keamanan Vaxigrip TIV (sebelum di-*withdraw*) dan Vaxigrip QIV (Vaxigrip Tetra). Namun, untuk indikasi yang saat ini diajukan, hanya terdapat dua studi klinik yang secara spesifik mendukung, yaitu studi pendukung untuk *passive protection for pregnant woman/maternity* dan studi pendukung untuk anak ≥ 6 bulan sampai < 36 bulan.

Studi pada *passive protection for pregnant woman/maternity*

Merupakan studi dengan desain *randomized, blind observer, controlled, multi-center* yang bertujuan untuk menilai imunogenisitas dan keamanan Vaxigrip TIV dan QIV, 21 hari setelah vaksinasi pada wanita hamil.

Hasil studi menunjukkan bahwa:

- Persentase subyek yang mencapai serokonversi kelompok TIV vs QIV adalah sebesar 100% vs 99.6% untuk strain A/H1N1, 93.9% vs 95.6% untuk strain A/H3N2, 99.1% vs 100% untuk strain B/Victoria; 97.4% vs 100% untuk strain B/Yamagata. Hal ini memenuhi persyaratan parameter imunogenisitas FDA untuk vaksin influenza (serokonversi $\geq 1:40$ dengan lower bound $\geq 40\%$).
- Peningkatan titer HAI sedikit lebih tinggi di kelompok TIV dibandingkan QIV, ditunjukkan dengan nilai GMT pada hari ke-21 yaitu 668 vs 525 untuk strain A/H1N1, 362 vs 337 untuk strain A/H3N2, 698 vs 580 untuk strain B/Victoria; tetapi lebih rendah untuk strain B/Yamagata (534 vs 1009). Geometric Mean Titer Ratio (GMTR) 5.62 vs 3.82 untuk strain A/H1N1, 8.81 vs 8.42 untuk strain A/H3N2, 9.64 vs 8.59 untuk strain B/Victoria dan 3.35 vs 6.28 untuk strain B/Yamagata.
- Transfer antibodi melalui placenta dari ibu ke bayi cukup tinggi ditunjukkan nilai GMT di darah tali pusat hampir 2x lipat dibandingkan GMT sebelum vaksinasi untuk strain A/H1N1 dan 1,5-1,7x lipat untuk strain A/H3N2, B/Brisbane, dan B/Phuket.
- Profil keamanan TIV dan QIV menunjukkan bahwa kedua vaksin dapat ditoleransi dengan baik. *Solicited injection site reaction* yang dilaporkan lebih rendah pada kelompok TIV dibandingkan QIV (80% vs 90%), sebagian besar reaksi bersifat ringan (Grade 1). *Solicited systemic reaction* dilaporkan sedikit lebih tinggi pada kelompok TIV dibandingkan QIV (72.2% vs 67.4%). *Unsolicited AR* sedikit lebih tinggi pada kelompok TIV dibandingkan QIV (14.7% vs 12.6%). Tidak ada SAE yang dilaporkan selama studi.

Studi pada anak usia 6 - 35 bulan

Merupakan studi fase III dengan desain *randomized, placebo controlled, multicenter trial, observer blind* (kecuali kelompok TIV yang *open label*) yang bertujuan untuk menilai efikasi klinik 2 dosis QIV pada anak usia 6 - 35 bulan yang sebelumnya pernah mendapat vaksinasi.

Hasil studi menunjukkan bahwa:

- Nilai GMT relatif sebanding antara TIV dengan QIV yang telah diketahui *vaccine efficacy* nya, yaitu 629 vs. 650 untuk A/H1N1, 989 vs. 1075 untuk A/H3N2, dan 983 vs. 997 untuk B/Yamagata, namun tidak sebanding untuk strain B/Victoria, yaitu 806 vs. 593.
- Persentase subjek yang mencapai serokonversi pada kelompok TIV1 vs. TIV2 vs. QIV adalah 95.9% vs. 96.6% vs. 95.9% untuk strain A/H1N1, 99.4% vs. 100% vs. 99.1% untuk strain A/H3N2, 99.4% vs. 7.3% vs. 99.1% untuk strain B/Victoria, 43.9% vs. 100% vs. 98.8% untuk strain B/Yamagata.
- *Solicited reaction* lebih rendah pada kelompok *pooled* TIV dibandingkan QIV (34.3% vs 39.9%). *Unsolicited AR* (yang terkait dengan vaksinasi) lebih rendah pada kelompok TIV dibandingkan QIV dan placebo (1.9% vs 5.6% vs 6.0%).

Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER) periode 16 Mar 2023 s/d 15 Mar 2024

Ringkasan PBRER sebagai berikut:

- Sebanyak 1249 subjek mendapatkan vaksin TIV selama studi klinik.
- Jumlah pasien yang mendapatkan Trivalent influenza thiomersal free vaccine adalah 501.364.224 (2 dosis) - 1.002 728 448 (1 dosis).
- Jumlah pasien yang mendapatkan Trivalent influenza thiomersal lower content vaccine adalah

323.489.758 (2 dosis) - 646.979.517 (1 dosis).

- Jumlah pasien yang mendapatkan Trivalent influenza thiomersal lower content vaccine-MX adalah 141.844.715 (2 dosis) - 283.689.430 (1 dosis).
- *Safety concern* selama periode pelaporan:
 - *Important identified risks* yaitu *anaphylactic reactions* (26 kasus baru, semua UNK MFR influenza vaccine/vaksin dari produsen yang tidak diketahui).
 - *Important potential risks* yaitu *convulsion* (7 kasus baru dengan rincian 2 kasus terkait Trivalent influenza thiomersal free vaccine, 5 kasus lainnya UNK MFR influenza vaccine/vaksin dari produsen yang tidak diketahui), Guillain-Barre syndrome (10 kasus baru dengan 1 kasus terkait Trivalent influenza thiomersal free vaccine, 9 UNK MFR), Encephalomyelitis (3 kasus baru, semua UNK MFR), Neuritis (22 kasus baru dengan 1 kasus terkait Trivalent influenza thiomersal free vaccine, 21 UNK MFR), Vasculitis (5 kasus baru dengan 1 terkait Trivalent influenza thiomersal free vaccine, 4 UNK MFR), Thrombocytopenia (4 kasus baru, semua UNK MFR).
 - *Missing information* yaitu *breastfeeding women and breastfed neonates, immuno-compromised patients*, pasien dengan *chronic debilitating disease, chronic cardiac, pulmonary, renal and metabolic disorders (eg diabetes) at risk of developing severe influenza and complications of acute infection*.
- Tidak ada isu keamanan baru selama periode pelaporan.

Risk Management Plan (RMP) tahun 2017

Ringkasan RMP sebagai berikut :

- Studi non-klinik: tidak ada *safety findings* dari studi non klinik.
- Studi klinik :
 - Populasi yang tidak dinilai dalam studi klinik pre-approval adalah subjek yang sedang hamil/menyusui, subjek dengan komorbiditas (*thrombocytopenia, bleeding disorders* atau mendapatkan antikoagulan) dan immunodefisiensi.
 - Safety concerns:
 - *Important identified risk*: reaksi anafilaktik
 - *Important potential risk*: *Guillain-Barré Syndrome, convulsion (febrile dan non-febrile), neuritis, encephalomyelitis, vasculitis, thrombocytopenia*
 - *Missing information*: *breastfeeding women and breastfed neonates, immuno-compromised patients, patients with debilitating diseases, chronic cardiac, pulmonary, renal and metabolic disorders, at risk of developing severe influenza and complications of acute infection*
 - *Pharmacovigilance plan* meliputi aktivitas farmakovigilans rutin, termasuk deteksi sinyal. Tidak ada aktivitas farmakovigilans tambahan.
 - Tidak ada *risk minimization measures*.

Hasil evaluasi terhadap studi diatas yaitu:

1. Pengajuan registrasi produk ini didukung oleh studi non klinik dan dua studi klinik. Studi klinik yang diserahkan terdiri dari 1 studi pada wanita hamil dan 1 studi pada anak usia 6 - 35 bulan.
2. Imunogenisitas
 - a. Studi pada *passive protection for pregnant woman/maternity* (n=325)
 - i. Studi dilakukan pada wanita hamil yang mendapatkan dosis tunggal vaksin QIV (n=216) atau vaksin TIV (n=109).
 - ii. Hasil studi menunjukkan pemberian vaksin Vaxigrip TIV pada ibu hamil dengan usia kehamilan 20-32 minggu memberikan imunogenisitas dan dapat ditoleransi dengan baik pada ibu hamil dengan 93.9 - 100% subjek mencapai serokonversi dan memberikan peningkatan GMT 3.35 - 9.64 kali dari baseline. Transfer antibodi melalui placenta dari ibu ke bayi cukup tinggi ditunjukkan nilai GMT di darah tali pusat 1.47- 1.83 kali dibandingkan GMT sebelum vaksinasi.
 - b. Studi pada anak usia 6 - 35 bulan (n=5805)
 - i. Subjek dibagi menjadi cohort 1, cohort 2, dan cohort 4. Pada cohort 1 dan 4, subjek dirandomisasi 1:1 untuk menerima 2 dosis QIV atau plasebo, dengan interval 28 hari. Pada cohort 2, subjek dirandomisasi 2:2:1:1 untuk menerima 2 dosis QIV, plasebo, TIV1 atau TIV2. Subjek pada cohort 2 diminta kembali pada tahun berikutnya dan divaksinasi kembali sebanyak 2 dosis dengan rentang 28 hari.
 - ii. Respons imun TIV terlihat sebanding dengan QIV untuk tiga dari empat strain vaksin

(629 vs 650 untuk A/H1N1, 989 vs 1075 untuk A/H3N2, dan 983 vs 997 untuk B/Yamagata). Sedangkan untuk strain B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria lineage), respon imun TIV terlihat lebih tinggi dibanding QIV (GMT 806 vs 593).

- iii. Titer seroproteksi menunjukkan TIV sebanding terhadap QIV. Persentase subjek yang mencapai serokonversi pada kelompok TIV1 vs. TIV2 vs. QIV adalah sebesar 95.9% vs. 96.6% vs. 95.9% untuk strain A/H1N1, 99.4% vs. 100% vs. 99.1% untuk strain A/H3N2, 99.4% vs. 7.3% vs. 99.1% untuk strain B/Victoria, 43.9% vs. 100% vs. 98.8% untuk strain B/Yamagata.

3. Keamanan

- a. Studi pada *passive protection for pregnant woman/maternity*
 - i. Secara umum, profil keamanan dapat ditoleransi dengan baik.
 - ii. Kejadian *Solicited injection site reaction* yang dilaporkan lebih rendah pada kelompok TIV dibandingkan QIV (80% vs. 90%), sebagian besar reaksi bersifat ringan (Grade 1), sedangkan kejadian *solicited systemic reaction* dilaporkan sedikit lebih tinggi pada kelompok TIV dibandingkan QIV (72,2% vs. 67,4%).
 - iii. Kejadian *Unsolicited AR* sedikit lebih tinggi pada kelompok TIV dibandingkan QIV (14,7% vs 12,6%).
 - iv. Tidak ada SAE yang dilaporkan selama studi.
- b. Studi pada anak usia 6 - 35 bulan
Profil keamanan sedikit lebih baik pada kelompok TIV dibandingkan QIV. Namun, secara umum keamanan dapat ditoleransi oleh subjek.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Vaxigrip TIV NH/SH merupakan vaksin influenza yang didaftarkan dengan bentuk sediaan suspensi injeksi. Zat tambahan yang digunakan adalah sodium chloride, potassium chloride, potassium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic dihydrate dan water for injection. Vaxigrip TIV NH/SH dikemas dalam prefilled syringe dengan 2 besar kemasan yaitu Dus, 1 prefilled syringe @ 0.5 mL dan Dus, 1 prefilled syringe @ 0.5 mL with needle. Produk ini harus disimpan pada suhu 2 – 8°C.

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

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi klinik, Vaxigrip TIV NH/SH memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- 1. Aspek yang menguntungkan:
 - a. Pada subjek wanita hamil, persentase subyek yang mencapai serokonversi pada kelompok TIV relatif sebanding dengan kelompok QIV, yaitu 100% vs 99.6% untuk strain A/H1N1, 93.9% vs 95.6% untuk strain A/H3N2, 99.1% vs 100% untuk strain B/Victoria, 97.4% vs 100% untuk strain B/Yamagata. Hal ini memenuhi persyaratan parameter imunogenisitas FDA untuk vaksin influenza (serokonversi $\geq 1:40$ dengan lower bound $\geq 40\%$).
 - b. Meskipun peningkatan titer HAI yang ditunjukkan dengan nilai GMT pada hari ke-21 pada kelompok TIV lebih rendah dibandingkan QIV untuk strain B/Yamagata (534 vs 1009), peningkatan titer HAI untuk 3 strain lain sedikit lebih tinggi pada kelompok TIV dibandingkan QIV, yaitu 668 vs 525 untuk strain A/H1N1, 362 vs 337 untuk strain A/H3N2, dan 698 vs 580 untuk strain B/Victoria.
 - c. Geometric Mean Titer Ratio (GMTR) secara umum juga lebih tinggi pada kelompok TIV dibandingkan QIV (5.62 vs 3.82 untuk strain A/H1N1, 8.81 vs 8.42 untuk strain A/H3N2, dan 9.64 vs 8.59 untuk strain B/Victoria), kecuali untuk strain B/Yamagata (3.35 vs 6.28).
 - d. Transfer antibodi melalui plasenta dari ibu ke bayi cukup tinggi ditunjukkan nilai GMT di darah tali pusat hampir 2x lipat dibandingkan GMT sebelum vaksinasi untuk strain A/H1N1 dan 1,5-1,7x lipat untuk strain A/H3N2, B/Brisbane, dan B/Phuket.
 - e. Kejadian *Solicited injection site reaction* yang dilaporkan lebih rendah pada kelompok TIV dibandingkan QIV (80% vs 90%), sebagian besar reaksi bersifat ringan (Grade 1).
 - f. Pada subjek usia 6 -35 bulan, respon imun TIV terlihat sebanding dengan QIV untuk tiga dari empat strain vaksin (629 vs 650 untuk A/H1N1, 989 vs 1075 untuk A/H3N2, dan 983 vs 997 untuk B/Yamagata), sedangkan untuk strain B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria lineage), respon imun TIV terlihat lebih tinggi dibanding QIV (GMT 806 vs 593).
 - g. Titer seroproteksi menunjukkan TIV sebanding terhadap QIV. Persentase subjek yang mencapai

- serokonversi pada kelompok TIV1 vs. TIV2 vs. QIV adalah sebesar 95.9% vs. 96.6% vs. 95.9% untuk strain A/H1N1, 99.4% vs. 100% vs. 99.1% untuk strain A/H3N2, 99.4% vs. 7.3% vs. 99.1% untuk strain B/Victoria, 43.9% vs. 100% vs. 98.8% untuk strain B/Yamagata.
- h. Kejadian *Solicited reaction* lebih rendah pada kelompok *pooled* TIV dibandingkan QIV (34.3% vs 39.9%). Kejadian *unsolicited AR* juga lebih rendah pada kelompok TIV dibandingkan QIV dan placebo (1.9% vs 5.6% vs 6.0%).
2. Aspek yang tidak menguntungkan :
- a. Pada subjek wanita hamil, kejadian *solicited systemic reaction* dilaporkan sedikit lebih tinggi pada kelompok TIV dibandingkan QIV (72,2% vs 67,4%). *Unsolicited AR* sedikit lebih tinggi pada kelompok TIV dibandingkan QIV (14,7% vs 12,6%).
- b. Ketidakpastian dan keterbatasan:
Tidak ada studi pada anak usia di atas 35 bulan.

Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:

Secara keseluruhan, produk ini menunjukkan kemanfaatan pada wanita hamil dan anak usia 6 bulan hingga 35 bulan untuk pencegahan influenza. Kejadian efek samping yang terjadi secara umum sebanding dengan vaksin pembanding (QIV) dan umumnya bersifat ringan. Risiko keamanan penggunaan minimal dan dapat diprediksi, serta tidak ada issue keamanan baru.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Vaxigrip TIV nh/sh dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication

Vaxigrip TIV NH is indicated for the prevention of influenza disease caused by the two influenza A virus subtypes and the influenza B virus type contained in the vaccine for:

- *active immunisation of adults, including pregnant women, and children from 6 months of age and older,*
- *passive protection of infant(s) from birth to less than 6 months of age following vaccination of pregnant women (see Sections Special warnings and precautions for use; Fertility, pregnancy and lactation; Pharmacodynamic properties).*

The use of Vaxigrip TIV NH should be based on official recommendations on vaccination against influenza.

Posology

Annual influenza vaccination is recommended given the duration of immunity provided by the vaccine and because circulating strains of influenza virus change from year to year.

Posology

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.*
- *Infants less than 6 months of age: the safety and efficacy of Vaxigrip TIV NH administration (active immunisation) have not been established. No data are available.*

Regarding passive protection: one 0.5 mL dose given to pregnant women may protect infants from birth to less than 6 months of age; however, not all these infants will be protected (see Section Pharmacodynamic properties – clinical trials).