

Public Assessment Report
CONVIDECIA

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	Convidecia
Bentuk sediaan	:	Cairan Inhalasi
Zat aktif	:	Tiap mL mengandung Recombinant Novel Adenovirus (Ad-5) Vector-SARS-CoV-2 $10,0 \times 10^{10}$ VP
Kemasan	:	Dus, 1 vial @ 0,5 mL (3 dosis) Dus, 1 vial @ 1,5 mL (14 dosis)
Pendaftar	:	PT Etana Biotechnologies Indonesia
Produsen	:	CanSino Biologics Inc., Tianjin, Tiongkok
Kategori Registrasi	:	Produk Biologi Baru (peralihan EUA ke NIE)
Indikasi yang diajukan:	:	<i>Convidecia™ Vaccine for Inhalation is indicated for booster immunization of individuals ages 18 years and older for the prevention of the coronavirus disease, COVID-19, caused by the SARS-CoV-2, with an interval of 3 months and longer after completing the primary immunization with Sinovac COVID-19 inactivated vaccines.</i>
Posologi yang diajukan:	:	<i>The Convidecia™ Vaccine for Inhalation can be administered (0.1ml/dose) by inhalation at least 3 months after completing the primary immunization with Sinovac COVID-19 inactivated vaccines in individuals 18 years of age and older.</i>

PENGANTAR

Convidecia merupakan vaksin Covid-19 dengan platform adenovirus viral vector. Vaksin dengan rute pemberian inhalasi ini telah mendapat EUA dari BPOM pada 1 Maret 2023.

ASPEK MUTU

Produk vaksin ini berisi zat aktif Recombinant Novel Adenovirus (AD-5) Vector-SARS-COV dengan konsentrasi 10.0×10^{10} VP/dosis. Vaksin ini diproduksi dalam 2 kemasan, yaitu vial 3 dosis (0,5 mL) dan vial 14 dosis (1,5 mL).

Zat aktif

Fasilitas produksi Cansino Biologics Inc. 185 South Avenue, TEDA West District, Tianjin China.

- Cell bank, virus seed dan virus inoculum preparation dilakukan di Gedung Rongsheng
- Produksi DS dan DP dengan besar bets size 800 L, proses packaging serta testing dilakukan di building 020

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.

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 rician 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. Produk jadi hanya diperiksa AAV (Adeno Associated Virus) mengingat pemeriksaan impurities lainnya sudah dilakukan pada zat aktif, dan di tahap produksi obat jadi hanya dilakukan proses formulasi sehingga tidak ada potensi penambahan impurities terkait produk jadi. Namun untuk pemeriksaan mutu zat tambahan masih ada beberapa zat tambahan yang belum sesuai standar mutu FI edisi VI untuk zat tambahan glycerine, mannitol, polysorbate 80, sodium chloride dan sucrose)

Data stabilitas obat jadi mendukung penyimpanan obat jadi selama 24 bulan pada suhu 2-8°C. Dan in use stability selama 6 jam.

Kesimpulan:

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterbitkan Izin Edar sesuai arahan, dengan pemantauan ketat terhadap pemenuhan komitmen pemeriksaan mutu zat tambahan untuk memenuhi persyaratan FI edisi CI dengan prioritas pemeriksaan glycerine.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Sebagai persyaratan registrasi perubahan EUA menjadi izin edar penuh, pendaftar diharuskan menyerahkan dokumen uji preklinik dan uji klinik sesuai persyaratan registrasi vaksin baru pada kondisi normal. Pada saat pengajuan EUA, uji klinik yang dipersyaratkan dapat berupa interim report dari uji-uji klinik yang menunjang pengajuan (minimal 2 bulan). Namun untuk registrasi normal, uji klinik vaksin yang akan dievaluasi harus sesuai dengan persyaratan minimal vaksin pada umumnya untuk menentukan persistensi antibodi yang dihasilkan vaksin tersebut serta untuk melihat kejadian tidak diinginkan jangka panjang.

Studi Non Klinik

Studi non klinik yang diserahkan sama dengan studi non klinik saat pengajuan EUA, sehingga evaluasinya mengacu saat pengajuan EUA.

Studi Klinik

Studi klinik yang diserahkan sebagai

Data uji klinik vaksin Convidecia nebulasi inhalasi yang diserahkan terdiri dari 1 uji klinik fase 1, dan uji klinik fase 2 serta fase 3 untuk booster pada dewasa usia 18 tahun atau lebih. Uji klinik ini merupakan uji klinik yang sama dengan uji klinik yang dievaluasi pada saat pengajuan EUA,

namun terdapat tambahan informasi dalam laporan uji klinik Fase 1 dan Fase 3 yang diserahkan kali ini, yaitu:

1. Penambahan data AE dan SAE pada 28 hari dan 6 bulan setelah pemberian vaksin pada uji klinik Fase 1 (Studi (AMMS85-2004)), dan
2. penambahan data efikasi dan keamanan hingga 6 bulan setelah pemberian vaksin pada uji klinik Fase 3 (Studi NCT05204589)

Hasil evaluasi terhadap studi-studi di atas:

1. Hasil studi fase I asil studi fase 1 menunjukkan pemberian vaksinasi primer Convidecia 2 dosis dapat ditoleransi. Subjek yang melaporkan Adverse Reactions (AR) 28 hari setelah pemberian vaksin pada kelompok high dose (2×10^{10} vp/ml) mencapai 73,1% dan kelompok low dose (1×10^{10} vp/ml) mencapai 76,9%; dan sebagian besar AR dengan derajat ringan – sedang. Sampai dengan 6 bulan tidak ada Serious Adverse Event (SAE) yang dilaporkan, dan tidak ada AE terkait vaksin yang menyebabkan diskontinyu.
2. Hasil studi fase 3 yang bertujuan untuk menilai keamanan dan imunogenisitas booster vaksin Convidecia inhalasi dibandingkan vaksin COVID-19 inaktif Sinovac (ICV) pada subjek usia 18 tahun atau lebih yang telah menerima 2 dosis primer ICV, serta menilai antibodi persistensi menunjukkan:
 - a. Profil keamanan secara keseluruhan dapat ditoleransi:
 - Pada 28 hari setelah vaksinasi booster pada usia 18-59 tahun, AE dilaporkan oleh 18,74% vs 11,72% subjek. Profil AE tidak jauh berbeda untuk usia 60 tahun ke atas (15,15% vs 14,29% subjek).
 - Pada 6 bulan setelah vaksinasi booster data keamanan yang diamati adalah SAE, yang secara keseluruhan dilaporkan sebesar 1,8% (0,82% pada usia 18-59 tahun dan 3,63% pada usia ≥ 60 tahun). Dari SAE yang dilaporkan pada kelompok Convidecia tersebut, 0,01% diantaranya dinyatakan terkait dengan pemberian vaksin, yaitu myelopathy (1 kasus) dan peripheral neuropathy (1 kasus) yang keduanya terjadi pada subjek usia ≥ 60 tahun.

b. Imunogenisitas:

- Respons imun antibodi yang dihasilkan oleh pemberian booster vaksin Convidencia mulai terlihat menurun pada 3 bulan namun masih cukup tinggi. Penurunan respons imun baru terlihat bermakna setelah 6 bulan.
- Profil imunogenisitas antibodi neutralisasi usia 18-59 tahun dan 60 tahun ke atas lebih baik dibanding kontrol ICV pada bulan ke 6 sebagai berikut:
 - ✓ 18-59 tahun:
 - GMT anti-SARS-CoV-1 specific Neutralizing antibody 53,63 vs 15,31
 - Geometric Mean Increase (GMI) anti-SARS-CoV-1 specific Neutralizing antibody 3,48 vs 1,01.
 - Seroconversion rate anti-SARS-CoV-1 specific Neutralizing antibody 42,19% vs 0%
 - ✓ 60 tahun ke atas:
 - GMT anti-SARS-CoV-1 specific Neutralizing antibody 29,40 vs 15,18.
 - GMI 1,94 vs 0,99
 - Seroconversion rate 21,33% vs 0%
- Titer IgA dalam mukosa lebih tinggi dibanding ICV dalam 3 bulan setelah vaksinasi (GMC Salivary IgA antibody 6,55 vs 4,410, demikian juga dengan titer IgA dalam darah dalam 6 bulan setelah vaksinasi (118,89 vs 7,64).
- Data respons antibodi selular pada hari ke-14 setelah pemberian vaksin menunjukkan respons yang lebih baik pada kelompok Convidencia dibandingkan ICV untuk parameter endpoint CD4+TNF-alfa, CD4+IL-2+, CD4+IL-4+ dan CD4+IFN-gamma. 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).

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Convidencia cairan ingalasi dapat diterima sesuai dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication

ConvidenciaTM Vaccine for Inhalation is indicated for booster immunization of individuals ages 18 years and older for the prevention of the corona virus disease COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 with an interval of 3 months and longer after completing the primary immunization with Sinovac COVID-19 inactivated vaccines.

Posology

The ConvidenciaTM Vaccine for Inhalation can be administered (0.1ml/dose) by inhalation at least 3 months after completing the primary immunization with Sinovac COVID-19 inactivated vaccines in individuals 18 years of age and older.