

**Public Assessment Report
(Initial Submission)
Moderna Covid-19 Vaccine**

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: Moderna Covid-19 Vaccine
Bentuk sediaan	: Injeksi
Zat aktif	: mRNA-1273 (MRNA OF SARS-COV 2 VIRUS SPIKE PROTEIN)
Kemasan	: Dus, 10 vial @ maximum 11 dosis: range 10-11 dosis Dus, 10 vial @ maximum 15 dosis: range 13-15 dosis
Pendaftar	: PT Bio Farma
Produsen	: ModernaTX.Inc, USA
Kategori	: Produk Biologi Baru
Registrasi	
Indikasi yang diajukan:	: <i>For active immunization to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in individuals 18 years of age and older.</i>
Posologi yang diajukan:	: <i>The Moderna COVID-19 Vaccine is administered intramuscularly as a series of two doses (0.5 mL each) 1 month apart.</i>

PENGANTAR

Vaksin Moderna adalah vaksin dengan platform mRNA, dikembangkan oleh dikembangkan oleh NIAID berkolaborasi dengan perusahaan bioteknologi Moderna, Inc., yang berbasis di Cambridge, Massachusetts.

Pada saat evaluasi, vaksin ini sudah disetujui Emergency Use Listing oleh WHO dan EUA di Canada, European Union, Greenland, Guatemala, Honduras, Iceland, Israel, Kuwait, Mongolia, Norway, Qatar, Singapore, United Kingdom, United States dan Vietnam.

Pendaftar mengajukan jalur evaluasi mekanisme reliance yang mengacu pada hasil evaluasi EMA dan FDA (Assessment Report).

ASPEK MUTU

Mengacu pada hasil evaluasi pada Full Assessment Report (EMA)

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Mengacu pada hasil evaluasi pada *Full Assessment Report* (EMA)

Studi Klinik

Mengacu pada hasil evaluasi pada *Full Assessment Report* (EMA, US FDA). Persetujuan penggunaan darurat di EMA didasarkan atas 3 data uji klinik *on going*:

1. Studi klinik fase 1 20-0003 (USA)
Merupakan studi klinik fase 1 dengan desain *open-label, dose-ranging study* yang bertujuan untuk menilai keamanan dan imunogenisitas vaksin mRNA 1273 pada subyek sehat dewasa (3 cohort: 18-54 yrs, 55-70 yrs, ≥ 71 yr).
2. Studi klinik fase 2a mRNA-1273-P201 (USA)
Merupakan studi fase 2a dengan desain *randomised, observer-blind, placebo-controlled, dose-confirmation study* untuk menilai keamanan, reactogenisitas dan imunogenisitas vaksin mRNA-1273 pada subyek dewasa sehat umur 18 tahun ke atas (18-54 yrs, ≥ 55 yrs).

3. Studi klinik fase 3 mRNA-1273-P301 (USA)
Merupakan studi fase 3 dengan desain Randomized, Stratified, Observer-Blind, Placebo-Controlled Study untuk menilai efikasi, keamanan dan imunogenisitas vaksin mRNA-1273.

Hasil evaluasi terhadap studi-studi di atas:

1. Keamanan

Secara umum vaksin dapat ditoleransi baik reaksi lokal maupun sistemik dengan tingkat keparahan grade 1 dan 2 dengan kejadian yang paling sering adalah nyeri tempat suntikan, kelelahan, sakit kepala, nyeri otot, nyeri sendi, dan kedinginan. AE lebih sering terjadi setelah penyuntikan kedua. Profil keamanan pada kelompok usia dewasa di bawah 65 tahun mirip dengan kelompok usia di atas 65 tahun.

2. Imunogenisitas

Data imunogenisitas menunjukkan titer antibody IgG dan netralisasi meningkat sesuai kenaikan dosis (studi fase 1) dan terlihat lebih rendah pada kelompok usia lansia dibanding dewasa muda (studi fase 2). Pemilihan dosis 100 ug dengan pertimbangan kenaikan titer antibodi yang lebih tinggi dari dosis 25 dan 50 ug serta reaksi reaktogenisitas yang lebih baik dari dosis 250 mg.

3. Efikasi

Berdasarkan data cut off 21 November 2020 studi fase 3, efikasi vaksin untuk mencegah severe Covid-19 mulai 14 hari setelah penyuntikan kedua adalah 94,1% pada kelompok usia 18-65 tahun serta dapat mencegah 100% severe Covid-19.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Moderna Covid-19 Vaccine terbatas pada kondisi wabah pandemi diterima dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication

For active immunization to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in individuals 18 years of age and older

Dosage and Administration

Dosing and Schedule

The Moderna COVID-19 Vaccine is administered intramuscularly as a series of two doses (0.5 mL each) 1 month apart.

**Public Assessment Report
(Variation, Booster Homologous)**

Moderna Covid-19 Vaccine

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: Moderna Covid-19 Vaccine
Bentuk sediaan	: Injeksi
Zat aktif	: mRNA-1273 (MRNA OF SARS-COV 2 VIRUS SPIKE PROTEIN)
Kemasan	: Dus, 10 vial @ maximum 11 dosis: range 10-11 dosis Dus, 10 vial @ maximum 15 dosis: range 13-15 dosis
Pendaftar	: PT Bio Farma
Produsen	: 1. Catalent Indiana LLC, Bloomington, United States of America 2. Recipharm Monts, Monts, France 3. Rovi Pharma Industrial Services S.A., San Sebastian De Los Reyes, Spain 4. Baxter Pharmaceutical Solutions LLC, Bloomington, United States of America 5. ModernaTX, Inc., Cambridge, United States of America
Kategori Registrasi	: Penambahan posologi baru (booster homologous)
Indikasi yang disetujui:	: <i>For active immunization to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in individuals 18 years of age and older.</i>
Posologi yang diajukan:	: <i>The Moderna COVID-19 Vaccine is administered intramuscularly as a series of two doses (0.5 mL each) 1 month apart</i>

Booster Dose:

***The booster dose of the Moderna COVID-19 Vaccine is 0.25 mL.
A single Moderna COVID-19 Vaccine booster dose (0.25 mL) may be administered at least 6 months after completing a primary series of the Moderna COVID-19 Vaccine to individuals 18 years of age or older.***

PENGANTAR

- Vaksin Moderna telah disetujui penggunaan di Indonesia melalui mekanisme EUA pada untuk indikasi vaksinasi aktif 18 ke atas dengan 2 dosis primer (0,5 mL).
- Saat ini pendaftar mengajukan dosis booster (0,25 mL) dengan interval setidaknya 6 bulan setelah penyuntikan kedua
- Posologi yang diajukan (booster homologus) sudah disetujui di EMA, US-FDA, Health-Canada, TGA, dan MHRA (UK)

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Data yang diserahkan:

1 (satu) artikel terpublikasi dan hasil evaluasi CBER sesuai hasil rapat 14-15 Oktober 2021.

1. ***Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine boosters in healthy adults: an interim analysis***, Nature Medicine | VOL 27 | November 2021 | 2025–2031 |
Merupakan laporan interim studi klinik fase 2 dengan desain *open label* (bagian dari studi fase 2 yang telah dievaluasi pada saat registrasi awal) yang bertujuan untuk menilai imunogenitas dan keamanan pemberian dosis booster setelah subyek menerima lengkap dosis primer (homologus).

Dalam interim report ini dilaporkan data 20 dari 171 subyek yang direncanakan dari *arm* yang menerima booster setengah dosis (25 mcg/0,25 mL).

Imunogenisitas

Pada kelompok yang menerima dosis booster 50 mcg/0,25 mL, menunjukkan terjadi kenaikan GMT netralisasi pada hari ke-29 hingga 16,7 kali dibandingkan dengan *baseline* untuk wild type D614G.

Juga dilakukan pengukuran terhadap strain lain, yang membandingkan titer setelah dosis primer (studi fase 3), sebelum booster (studi fase 2) dan setelah booster (studi fase 2) yang menunjukkan terjadi penurunan titer netralisasi untuk semua strain setelah 6 bulan dosis primer, dan kembali terjadi peningkatan yang signifikan setelah diberikan booster.

Keamanan

AEs lokal dan sistemik yang dialami subyek grade 1 – 3. AEs lokal paling sering terjadi adalah pain (grade 1-3) dan limfadenopati (grade 1) dan AEs sistemik yang paling sering terjadi adalah fatigue (grade 1-3), myalgia (grade 1-3), headache (grade 1-3), arthralgia (grade 1-3), chills (grade 1-2), fever (grade 1-2) dan nausea/ vomiting (grade 1-2).

2. Hasil evaluasi CBER

Untuk proses evaluasi lebih detail terdapat hasil pembahasan oleh CBER sesuai hasil rapat 14-15 Oktober 2021 dengan data yang dianalisis (jumlah subyek) lebih banyak.

Imunogenisitas

Terjadi peningkatan imunogenisitas setelah pemberian booster setengah dosis (50 mcg/0,25 mL) yaitu hingga 12.99 kali dibandingkan baseline

Hasil analisis immunobridging yang membandingkan imunogenisitas fase 2 booster vs fase 3 primer terhadap strain virus original, terdapat peningkatan 1,712 kali setelah dibooster (pool dosis primer 50 + 100 mcg) dan 1,76 kali (dosis primer 100 mcg, yang diajukan).

Imunogenisitas terhadap varian Delta (B.1.617.2)

Terjadi peningkatan nilai GMT 17.28 kali dibanding baseline dengan seroresponse dicapai oleh 89.3% subyek untuk kelompok primer 100 mcg + booster 50 mcg). Nilai GMT netralisasi terhadap varians Delta lebih tinggi 2 kali setelah dibooster dibandingkan dengan setelah pemberian 2 dosis primer.

Hasil evaluasi terhadap studi klinik fase 2 subset *booster* di atas:

1. Keamanan

Secara umum pemberian dosis booster vaksin Moderna dapat ditoleransi baik reaksi lokal maupun sistemik dengan tingkat keparahan *grade* 1 – 3.

- Frekuensi AEs setelah pemberian dosis booster secara umum lebih rendah dibandingkan dengan AEs setelah pemberian dosis primer baik untuk AES lokal, sistemik maupun unsolicited AEs.
- AEs lokal yang paling sering terjadi adalah pain (83,8% vs 88,3%), *swelling* (5,4% vs 12,3%) dan eritema (4,8% vs 8,7%). AEs lokal dengan frekuensi yang lebih tinggi dibanding setelah pemberian dosis primer kejadian limfadenopati (20,4% vs 14,2%).
- AEs sistemik yang paling sering terjadi adalah fatigue (58,7% vs 65,4%), headache (55,1% vs 58,8%), myalgia (49,1% vs 58,1%), arthralgia (41,3% vs 42,9%), chills (35,3% vs 44,3%), nausea/ vomiting (11,4% vs 19%) dan fever (6,6% vs 15,5%).

2. Imunogenisitas

- Pemberian dosis booster 50 mcg/0,25 mL menunjukkan peningkatan nilai GMT netralisasi. Pada hari ke-29 terjadi peningkatan hingga 12.99 kali dibandingkan baseline (Pseudovirus) dan peningkatan hingga 1,76 kali dibandingkan dengan nilai GMT netralisasi setelah pemberian dosis primer.
- Hasil studi juga menunjukkan peningkatan nilai GMT 17.28 kali dibanding baseline terhadap varian Delta (B.1.617.2) dengan seroresponse dicapai oleh 89.3% subyek.

**Public Assessment Report
(Variation, booster heterologous)**

Moderna Covid-19 Vaccine

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: Moderna Covid-19 Vaccine
Bentuk sediaan	: Injeksi
Zat aktif	: mRNA-1273 (MRNA OF SARS-COV 2 VIRUS SPIKE PROTEIN)
Kemasan	: Dus, 10 vial @ maximum 11 dosis: range 10-11 dosis Dus, 10 vial @ maximum 15 dosis: range 13-15 dosis
Pendaftar	: PT Bio Farma
Produsen	: 1. Catalent Indiana LLC, Bloomington, United States of America 2. Recipharm Monts, Monts, France 3. Rovi Pharma Industrial Services S.A., San Sebastian De Los Reyes, Spain 4. Baxter Pharmaceutical Solutions LLC, Bloomington, United States of America 5. ModernaTX, Inc., Cambridge, United States of America
Kategori Registrasi	: Penambahan posologi baru (booster heterologous)
Indikasi yang disetujui:	: <i>For active immunization to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in individuals 18 years of age and older.</i>
Posologi yang diajukan:	: <i>Booster Dose: A single booster dose of the Moderna COVID-19 Vaccine (0.25 mL) may be administered to individuals 18 years of age and older as a heterologous booster dose following completion of primary vaccination with another authorized or approved COVID-19 vaccine. The dosing interval for the heterologous booster dose is the same as that authorized for a booster dose of the vaccine used for primary vaccination</i>

PENGANTAR

- Vaksin Moderna telah disetujui penggunaan di Indonesia melalui mekanisme EUA pada untuk indikasi vaksinasi aktif 18 ke atas dengan 2 dosis primer (0,5 mL).
- Saat ini pendaftar mengajukan dosis booster (0,25 mL) dengan interval setidaknya 6 bulan setelah penyuntikan kedua
- Posologi yang diajukan (booster homologus) sudah disetujui di US-FDA dan TGA.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Data pendukung yang diserahkan:

1. Studi COV-BOOST

Munro, A. P. S. *et al.* (2021) ‘Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial’, *The Lancet*, 398(10318), pp. 2258–2276

Studi vaksin primer 2 dosis AZ atau Pfizer + booster Moderna – di 18 center di UK yang bertujuan untuk menilai reaktogenitas dan imunogenisitas vaksin.

Periode *enrolment* 1 Juni sampai 30 Juni 2021, data keamanan sampai 19 Agustus 2021. Pemberian vaksin Moderna heterolog 0,5 mL aman dan dapat ditoleransi dengan baik. Vaksin menginduksi respons humoral, fungsional dan imunitas seluler, tetapi belum dapat diketahui sampai kapan antibodi bertahan karena pengamatan baru 1 bulan setelah vaksin.

2. Studi Fase 1/2

Atmar, Robert L et al. "Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations - Preliminary Report." medRxiv : the preprint server for health sciences 2021.10.10.21264827. 15 Oct. 2021, doi:10.1101/2021.10.10.21264827. Preprint: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8528081/pdf/nihpp-2021.10.10.21264827v2.pdf>

Studi vaksin primer Janssen 1 dosis atau Moderna atau Pfizer 2 dosis atau, booster heterolog Moderna di 10 *sites* di US yang bertujuan untuk menilai imunogenisitas dan reaktogenisitas vaksin.

Pemberian booster vaksin Moderna heterolog *full dose* aman dan dapat ditoleransi dengan baik, AE booster heterolog lebih tinggi daripada homologus. Vaksin menginduksi respons humoral, netralisasi dan seluler.

3. Studi Com-COV2

Stuart, A. S. V *et al.* (2022) 'Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial', *The Lancet*. Elsevier Ltd, 399(10319), pp. 36–49

Studi vaksin primer AZ atau Pfizer 1 dosis, booster heterolog Moderna atau Novavax dibandingkan dengan homologus di 9 centres di UK Periode enrolment 19 April – 14 Mei 2021, data keamanan sampai 5 Oktober 2021 bertujuan untuk menilai imunogenisitas dan reaktogenisitas vaksin.

Pemberian booster vaksin Moderna heterolog aman dan dapat ditoleransi dengan baik, AE booster heterolog lebih tinggi daripada homologus. Vaksin menginduksi respons humoral, fungsional dan seluler non inferior daripada pemberian vaksin homologus.

4. Studi efektivitas

Nordström, P., Ballin, M. and Nordström, A. (2021) 'Effectiveness of heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA prime-boost vaccination against symptomatic Covid-19 infection in Sweden: A nationwide cohort study', *The Lancet Regional Health - Europe*, 11, pp. 1–7

Studi vaksin primer AZ, booster heterolog Moderna di Swedia.

Tidak ada AE thromboembolic pada pemberian heterolog Chad / mRNA-1273, sedangkan pada homologus terdapat AE thromboembolic walau sangat rendah.

Hasil evaluasi terhadap studi klinik atas:

1. Studi COV-BOOST yang menggunakan vaksin primer 2 dosis vaksin AstraZeneca atau Pfizer dengan *booster* vaksin Moderna (*full dose*) menunjukkan hasil sebagai berikut:

- a. peningkatan antibodi humoral, antibodi netralisasi dan antibodi seluler yang terlihat lebih baik dari kontrol vaksin meningokokus konjugat quadrivalen dan *booster* heterolog lain pada subjek *naïve*.
- b. Secara umum AEs yang dilaporkan tampak sebanding antar kelompok.

2. Studi fase 1/2 yang menggunakan vaksin primen Janssen 1 dosis atau vaksin Moderna/Pfizer 2 dosis dengan *booster* vaksin Moderna (*full dose*) menunjukkan hasil sebagai berikut:

- a. Pada 28 hari setelah *booster* heterolog Moderna menunjukkan peningkatan antibodi netralisasi (*International Units/ml for 50% neutralization, IU50/ml*) menjadi 431,65 IU50/mL (Janssen+Moderna) dan 495,72 IU50/mL (Pfizer+Moderna).

- b. Pada 28 hari setelah *booster* heterolog Moderna menunjukkan peningkatan antibodi netralisasi (*serum inhibitory dilution required to achieve 50 neutralization / ID50*) (*Geometric Mean Fold Rise / GMFR*) terhadap varian D614G sebesar 45 kali dari baseline (Janssen+Moderna) dan 21 kali (Pfizer+Moderna); Delta sebesar 35 kali dari baseline (Janssen+Moderna) dan 24 kali (Pfizer+Moderna); varian Beta sebesar 32 kali dari baseline (Janssen+Moderna) dan 23 kali (Pfizer+Moderna).
 - c. Pada 28 hari setelah *booster* heterolog Moderna menunjukkan peningkatan antibodi IgG (*Arbitrary Units* (AU/mL) terhadap varian WA-1 sebesar 49 kali dari baseline (Janssen+Moderna) dan 15 kali (Pfizer+Moderna); Delta sebesar 23 kali dari baseline (Janssen+Moderna) dan 6 kali (Pfizer+Moderna); varian Beta sebesar 58 kali dari baseline (Janssen+Moderna) dan 17 kali (Pfizer+Moderna).
 - d. Profil AE yang dilaporkan terlihat sebanding antara kelompok heterolog Pfizer+Moderna dan homologus Moderna+Moderna. Sedangkan heterolog Janssen+Moderna menunjukkan persentase AE yang lebih sedikit. Persentase AE tinggi >50% adalah sakit kepala, *malaise/fatigue, myalgia*, dan nyeri/*tenderness* lokal.
3. Mengingat studi yang diserahkan menggunakan *booster* vaksin Moderna *full dose*, sedangkan dosis yang diajukan untuk *booster* heterolog adalah *half-dose*, maka persetujuan terhadap *booster* heterolog vaksin Moderna *half-dose* didasarkan pada hal-hal sebagai berikut:
- a. *Reliance* kepada negara referensi (US dan Australia) yang telah menyetujui penggunaan *booster* heterolog vaksin Moderna *half-dose*.
 - b. Data pada *booster* homolog vaksin Moderna *half-dose* yang menunjukkan hasil yang tidak berbeda jauh dengan *booster* heterolog.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Moderna Covid-19 Vaccine terbatas pada kondisi wabah pandemi **diterima dengan posologi** sebagai berikut:

Heterologous Booster Dose:

A single half booster dose of the Moderna COVID-19 Vaccine (0.25 mL) may be administered to individuals 18 years of age and older as a heterologous booster dose at least 6 months after completion of primary vaccination with AstraZeneca, Pfizer or Janssen vaccine