

Public Assessment Report
POLIOMYELITIS VACCINE (VERO CELL), INACTIVATED, SABIN STRAINS

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: POLIOMYELITIS VACCINE (VERO CELL), INACTIVATED, SABIN STRAINS
Bentuk sediaan	: Injeksi
Zat aktif	: Tiap 0,5 mL mengandung: - Inactivated purified monovalent bulk of poliomyelitis vaccine (vero cell), Sabin strain type I 15 DU - Inactivated purified monovalent bulk of poliomyelitis vaccine (vero cell), sabin strain type II 45 DU - Inactivated purified monovalent bulk of poliomyelitis vaccine (vero cell), sabin strain type III 45 DU
Kemasan	: Dus, 10 vial @ 0,5 mL Dus, 1 vial @ 0,5 mL
Pendaftar	: PT Jakarta Biopharmaceutical Industry
Produsen	: Beijing Institute of Biological Products Co Ltd, China
Kategori Registrasi	: Registrasi Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan	: <i>This product is indicated for the prevention of poliomyelitis in 2 months and older infants and toddlers</i>
Posologi yang diajukan	: <i>This vaccine will be administered by a healthcare professional, preferably into a muscle (intramuscular route).</i> <i>This injection into a muscle will be preferably performed in the middle of the outer thigh in infants and in the upper part of the arm in toddlers and children.</i> <i>For primary vaccination (first series of vaccination), the first one dose should be injected at the age of 2 months, then two successive doses at an interval of 4-6 weeks. One dose should be injected as a booster at the age of 18 months.</i> <i>This vaccine should be used immediately once open.</i> <i>The immune persistency study of this vaccine has not been conducted.</i>

PENGANTAR

Poliomyelitis Vaccine (Vero Cell), Inactivated, sabin strain adalah vaksin polio inactivated strain sabin type I,II,III. Vaksin IPV adalah salah satu jenis vaksin yang digunakan dalam program imunisasi rutin mulai tahun 2023. Sebelumnya vaksinasi polio menggunakan vaksin polio oral live attenuated. Dalam rangka eradikasi polio, telah dilakukan switching vaksinasi polio dari semula menggunakan Oral Polio Vaksin (OPV) menjadi Inactivated Polio Vaccine (IPV). Vaksin Poliomyelitis Vaccine (Vero Cell), Inactivated, Sabin Strains ini diajukan untuk pencegahan penyakit polio pada bayi dan balita mulai usia 2 bulan. Vaksin ini telah masuk dalam list WHO PQ pada 15 Februari 2022.

ASPEK MUTU

Poliomyelitis vaccine (vero cell), inactivated sabin strain terdaftar dengan bentuk sediaan Larutan injeksi. Zat tambahan yang digunakan adalah 199 medium dan sodium hydroxide. Poliomyelitis vaccine (vero cell), inactivated sabin strain dikemas dalam vial dengan besar kemasan, yaitu Dus, 10 vial @ 0,5 mL dan Dus, 1 vial @ 0,5 mL. Vaksin ini harus disimpan pada suhu 2-8°C.

Zat aktif

Poliomyelitis vaccine (vero cell), inactivated sabin strain adalah produk biologi baru yang berisi zat aktif Poliovirus (inactivated) type I,II,III (sabin) yang diproduksi di Beijing Institute of Biological Products Co Ltd (BIBP), Beijing, China dengan master virus seed dari WHO. Dokumen terkait proses produksi yang diserahkan telah komprehensif dan terperinci. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Zat aktif stabil sampai bulan ke-25 pada suhu penyimpanan 2-8°C.

Obat Jadi

Poliomyelitis vaccine (vero cell), inactivated sabin strain diproduksi dan dikemas oleh Beijing Institute

Biological Products Co Ltd China. Proses produksi dari Formulasi sampai dengan Pengemasan serta *Quality control* dilakukan di fasilitas Beijing Institute Biological Products Co Ltd China. Proses produksi secara umum terdiri atas *Formulasi, Filling, dan Pengemasan*. 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, mencakup proses formulasi, fill finish dan validasi media fill. Hasil validasi menunjukkan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan. Spesifikasi obat jadi telah ditetapkan mengacu pada WHO TRS 993 dan kompendial, mencakup parameter uji, referensi metode uji serta kriteria penerimaannya. Prosedur uji telah divalidasi. Parameter dalam spesifikasi dipilih dengan mempertimbangkan antara lain hasil uji bets yang digunakan dalam uji klinik, data stabilitas jangka panjang, variabilitas proses produksi maupun metode analisis dan data pengembangan proses yang relevant. Data stabilitas Produk jadi Poliomyelitis vaccine (vero cell), inactivated sabin strain mendukung penyimpanan obat jadi selama 24 bulan pada suhu 2°C - 8°C.

Kesimpulan

Berdasarkan data mutu Poliomyelitis vaccine (vero cell), inactivated sabin strain 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 registrasi produk ini didukung oleh studi non klinik, 6 studi klinik, data Periodic Safety Update Report (PSUR) dan dokumen Risk Management Plan (RMP).

STUDI NON KLINIK

Diserahkan studi non-klinik, terdiri dari: studi farmakokinetik, studi toksisitas akut, studi toksisitas berulang, studi anafilaksis sistemik dan studi toleransi lokal dengan ringkasan hasil sebagai berikut.

1. Pada studi farmakodinamik pada Rats menunjukkan bahwa :
 - Formulasi dengan respon imun mendekati kontrol (IPV Salk) adalah : tipe I 15 DU/dose, tipe II 45 DU/dose dan tipe III 35 DU/dose. Formulasi ini gabungan dari low dose (polio tipe I) dan medium dose (Polio tipe II dan III).
 - Tingkat serokonversi setelah injeksi pertama mencapai 70-100%, setelah injeksi kedua meningkat menjadi 100% untuk semua serotipe polio.
2. Studi toksisitas akut pada mencit ICR menunjukkan bahwa pemberian 0,5 mL secara IM atau IV menunjukkan tidak ada abnormalitas.
3. Studi toksisitas berulang pada macaca macularis dengan pemberian 2,5 mL atau 0,5 mL masing masing 5 kali injeksi menunjukkan 2 hewan coba mati pada kelompok yang mendapatkan 2,5 mL vaksin, namun kematian tersebut tidak terkait vaksin
4. Studi anafilaksis sistemik pada Guinea pigs menunjukkan tidak ada reaksi abnormal dan tidak muncul gejala anafilaksis yang terlihat baik pada pemberian vaksin dosis rendah maupun dosis tinggi.
5. Studi toleransi local pada kelinci New Zealand menunjukkan tidak ada eritema, hyperemia, pembengkakan, indurasi,ulkus atau abnormalitas pada tempat injeksi.

STUDI KLINIK

Untuk mendukung keamanan, imunogenisitas pada bayi kung registrasi Poliomyelitis vaccine (vero cell), inactivated sabin strain, diserahkan 1 studi fase I (keamanan, imunogenisitas pada dewasa, anak dan bayi), 1 studi fase II (keamanan, imunogenisitas pada bayi), 1 studi fase III (munogenisitas termasuk persistensi antibodi dan keamanan pada bayi) dan 3 studi fae IV (co-administration DTaP, konsistensi lot, imunisasi sekuensial),

Studi fase I

1. Studi Safety of different dosages of Poliomyelitis Vaccine (Vero Cell), Inactivated, Sabin Strains in adults, children and infants merupakan studi dengan desain single centre, open design yang bertujuan untuk menilai imunogenisitas dan keamanan.
2. Hasil studi menunjukkan bahwa :
 - Imunogenisitas Dewasa, tidak ada perbedaan imunogenisitas antara dosis medium dan dosis tinggi. Anak, respon imun sebanding antara kelompok dosis medium dan dosis tinggi untuk tipe I dan III namun untuk tipe II, dosis medium lebih rendah respon imunnya dibanding dosis tinggi. Bayi, dosis rendah memberikan respon imun yang lebih rendah dibanding dosis medium dan dosis tinggi.
 - Secara umum profil keamanan dapat ditoleransi. AE sebagian besar bersifat ringan-sedang dan

tidak ada SAE terkait vaksin. AE pada dewasa dan anak tidak berbeda antar kelompok dosis. Pada bayi, AE solicited setelah dosis kedua dan ketiga serta AE non-solicited lebih tinggi pada kelompok dosis medium dibanding kelompok dosis rendah dan dosis tinggi.

Studi fase II

1. Studi Clinical trial of sIPV (China 2016-2017) merupakan studi klinik dengan desain *randomized, double-blind and positive control* yang bertujuan untuk menilai *Keamanan dan imunogenisitas vaksin uji yang diberikan pada bayi pada dosis yang berbeda-beda*.
2. Hasil studi menunjukkan bahwa :
 - Imunogenisitas Vaksin uji dosis medium dan tinggi menunjukkan nilai GMT dan fold increase yang lebih baik dibanding vaksin uji dosis rendah dan vaksin pembanding sIPV maupun wIPV.
 - Nilai serokonversi sebanding antara semua kelompok yaitu 96,94 - 100% untuk polio tipe I, 98,99 - 100% untuk polio tipe II dan 100% untuk polio tipe III
 - Profil keamanan secara umum dapat ditoleransi. Kejadian AE solicited secara keseluruhan paling banyak pada kelompok vaksin uji dosis tinggi(92%) kemudian dosis medium (87%), wIPV (85%), dosis rendah (77%) dan sIPV (68%). AE paling banyak dilaporkan adalah demam, iritabilitas dan vomiting. Sebagian besar grade 1-2. AE setelah dosis pertama lebih besar dibanding dosis kedua dan ketiga.
 - Vaksin dosis medium (tipe I 15 DU, tipe II 45 DU dan tipe III 35 DU) memberikan imunogenisitas sebanding dengan dosis tinggi dan lebih baik dibanding vaksin uji dosis rendah dan vaksin pembanding. Serokonversi 100% untuk ketiga serotipe, GMT 2537,91, 527,34 dan 955,75 dan kenaikan GMT dari baseline 179,46 kali, 67,59 kali dan 166.07 kali). Efek samping yang dapat ditoleransi, kejadian efek samping lebih rendah dibanding dosis tinggi.

Studi fase III

1. Studi Clinical Research Report on Safety and Immunogenicity of Poliomyelitis Vaccine (Vero Cell), Inactivated, Sabin Strains (sIPV) in 2-month-old Infants (China, 2016-2017) merupakan studi yang menilai imunogenisitas dan keamanan vaksin yang diberikan pada bayi usia 2 bulan sebagai vaksinasi primer dan booster, dengan desain studi acak, triple blind, non-inferiority trial. Subjek mendapat 3 dosis vaksin primer pada usia 2, 3 dan 4 bulan.
2. Hasil studi menunjukkan :
 - GMT lebih tinggi pada vaksin uji yaitu 4930,67 vs 588,64 (tipe I), 554,15 vs 163,98 (tipe II) dan 1397,96 vs 655,42 (tipe III), $p < 0,0001$.
 - Subjek yang mengalami kenaikan 4 kali lipat lebih baik pada vaksin uji untuk polio tipe I dan II (tipe I 96,23% vs 87,95%, $p < 0,0001$; tipe II 93,83% vs 87,61% $p = 0,0003$). Sementara untuk polio tipe III tidak berbeda bermakna (97,60% vs 96,73%, $p = 0,3719$).
 - Serokonversi pada subjek seronegative saat baseline sebesar 100% (PPS) untuk kedua kelompok, dan pada subjek seropositive sebesar 87,19% - 94,53% vs 73,33% vs 88,89% (PPS).
 - AE tidak berbeda bermakna antar kedua kelompok (84,67% subjek vaksin uji vs 81,33% subjek vaksin pembanding, $p = 0,1441$). AE terkait dengan vaksin lebih banyak pada vaksin uji (70% vs 62%, $p = 0,0042$).
 - Tingkat keparahan solicited AE terkait vaksin sebagian besar grade 1 (45,00% vs 44,00%) dan grade 2 (23,50% vs 17%). Solicited AE grade 3 dialami 1,77% vs 0,83% subjek.
 - AE lokal yang paling banyak dilaporkan yaitu tenderness 4,67% vs 2,50%, kemerahan 3,17% vs 0,83% dan pembengkakan 1,50% vs 0,67%.
 - AE sistemik yang paling banyak dilaporkan yaitu demam (64,50% vs 56,33%), irritability (13,33% vs 11,77%) dan vomit (7,17% vs 6,83%).

Studi fase IV

1. Study of Evaluating the Safety and Immunogenicity of Coadministration of Poliomyelitis Vaccine (Vero Cell), Inactivated, Sabin Strains and Diphtheria, Tetanus and Acellular Pertussis Combined Vaccine, Adsorbed by a Randomized, Controlled and Multi-center Vaccine Trial (China, 2019-2020). Studi ini bertujuan untuk menilai pemberian bersamaan vaksin IPV dan DTaP dengan desain studi *randomized, controlled multi center, open label trial*. Hasil studi menunjukkan bahwa :
 - Respon imun pemberian bersamaan vaksin IPV dengan DTaP sebanding dengan pemberian terpisah.
 - Kejadian AE cenderung lebih tinggi pada kelompok Co-Ad (AE terkait vaksin 44,87%, 32.05% dan 32,02% untuk masing masing kelompok Co-Ad, IPV dan DTaP).
 - AE dapat ditoleransi, sebagian besar AE terkait vaksin grade 1-2, AE grade ≥ 3 dialami 5,98%,

- 1,71% dan 3,95% di masing masing kelompok.
- AE lokal paling banyak dilaporkan yaitu kemerahan dan indurasi, sementara AE sistemik yaitu demam dan diare.
- 2. Study lot to lot consistency yang bertujuan untuk menilai lot to lot consistency pada bayi usia 2 bulan. Desain studi randomized, blinded. Hasil studi menunjukkan bahwa :
 - Imunogenisitas: respon imun ketiga lot sebanding, rasio GMT lot 1 dan lot 2, lot 1 dan lot 3 serta lot 2 dan lot 3 sebesar 1.11 (0.96-1.28), 0.99 (0.85-1.16), dan 0.90 (0.77-1.04). Rasio GMT (95% CI) tersebut diantara 0,67 - 1,5 dan memenuhi kriteria lot-to-lot consistency.
 - Keamanan : profil AE solicited terkait vaksin ketiga lot sebanding yaitu dialami oleh 53.0%, 54.0% dan 52.3% (P=0.919) subjek setelah vaksinasi primer dan 16.4%, 13.1% and 17.4% (P = 0.342) subjek setelah vaksinasi booster. Sebagian besar AE grade 1 dan 2, AE grade 3 dialami <1% subjek. AE lokal yang paling banyak dilaporkan adalah erythema dan AE sistemik yaitu demam.
- 3. Study on Post-marketing Sequential Immunization Schedule of Poliomyelitis Vaccine (Vero Cell), Inactivated, Sabin Strains in A Randomized, Controlled, Multicenter Vaccine Study (China, 2018-2019). Yang bertujuan untuk menilai imunogenisitas dan keamanan regimen imunisasi polio sekuensial IPV-bOPV-bOPV, IPV-IPV-bOPV dan whole-course IPV-IPV-IPV yang diberikan pada bayi $\geq$ 2 bulan (jadwal vaksinasi pada usia 2,3 dan 4 bulan). Dengan Desain studi adalah randomized, controlled, multicenter study. Hasil studi menunjukkan bahwa :
 - Kelompok yang mendapatkan whole course IPV menunjukkan respon imun yang baik (positive rate untuk tipe I, II, III sebesar 100%, 99,49%, 100%, GMT 4476,7 510,2 dan 1091,7 dan GMI 564,4 kali, 60,2 kali dan 211,3 kali) dengan profil keamanan yang dapat ditoleransi.

Periodic Safety Update Report (PSUR) periode 13 September 2021 sampai 12 September 2022

- Ringkasan PSUR sebagai berikut :
 - a. Vaksin ini disetujui pertama kali pada 13 September 2017 di China, kemudian mendapatkan PQ WHO pada 15 Februari 2022.
 - b. Sebanyak 5460 subjek terpapar vaksin ini dalam studi klinik, dan 21 juta terpapar pasca pemasaran.
 - c. Selama periode PSUR ini, terdapat 4526 AEFI yang dilaporkan, 26 serius dan 4536 tidak serius. Sebagian besar AEFI yaitu demam, pembengkakan dan indurasi. 93,37% kasus sembuh/membaik.

Risk Management Plan (RMP) tahun 2022

- Ringkasan RMP sebagai berikut :
 - a. Studi non-klinik. Tidak ada Safety findings dari studi non klinik.
 - b. Studi klinik :
 - Populasi yang tidak dinilai dalam studi klinik pre-approval adalah subjek dengan penyakit kronik serius, trombositopenia atau kelainan darah, imunodefisiensi, epilepsy dan penyakit system saraf,
 - Safety concerns:
 - Important identified risk: Reaksi alergi
 - Important Potential risk: Tidak ada
 - Pharmacovigilance Plan meliputi
 - aktivitas farmakovigilans rutin yaitu proses pengumpulan KIPi, deteksi sinyal (dari database, national
 - ADR monitoring system dan literatur), evaluasi dan analisis sinyal. aktivitas farmakovigilans tambahan berupa uji klinik untuk menilai keamanan dan imunogenisitas vaksinasi sekuensial,
 - o Risk minimization measures meliputi update Informasi Produk terhadap safety concern. Tidak ada aktivitas tambahan yang diperlukan.

Hasil evaluasi terhadap studi diatas yaitu:

1. Pengajuan registrasi produk ini didukung oleh studi non klinik, 6 studi klinik, data *Periodic Safety Update Report* (PSUR) dan dokumen *Risk Management Plan* (RMP). Studi klinik yang diserahkan terdiri dari 1 studi fase I, 1 studi fase II, 1 studi fase III (primer dan booster) dan 3 studi fase IV (co-administration dengan DTAP, konsistensi lot klinik dan vaksinasi sekuensial).

2. Imunogenisitas.

- a. Studi fase I (n=185).
 - i. Studi dilakukan pada dewasa, anak dan bayi dengan 3 kelompok dosis yang berbeda yaitu dosis rendah (10 DU, 22.5 DU, 23 DU) dosis medium (15 DU, 45 DU, 35 DU) dan dosis tinggi (22.5 DU, 90 DU, 52.5 DU). Subjek dewasa dan anak mendapat satu dosis dan subjek bayi mendapat tiga dosis.
 - ii. Hasil studi menunjukkan pada subjek dewasa tidak ada perbedaan imunogenisitas antara kelompok dosis medium dan dosis tinggi. Pada subjek anak imun respon kelompok dosis medium dan dosis tinggi untuk polio tipe I dan II menurun untuk tipe III. Pada kelompok dosis lebih rendah respon imun dibandingkan dosis tinggi. Pada subjek bayi, imun respons kelompok dosis tinggi lebih baik respons imun dibandingkan dosis rendah.
- b. Studi fase II (n=500)
 - i. Studi dilakukan pada bayi usia 2 bulan yang mendapat 3 dosis vaksin uji dosis rendah, medium dan tinggi dan dengan pembanding sIPV (IMB China) dan wIPV (Pasteur).
 - ii. Nilai GMT dan fold increase kelompok vaksin uji lebih baik dibanding kelompok dosis rendah dan kelompok pembanding sIPV (IMB China) dan wIPV (Pasteur).
 - iii. Nilai serokonversi sebanding antara semua kelompok yaitu 96.94 - 100% untuk polio tipe I, 98.99 - 100% untuk polio tipe II dan 100% untuk polio tipe III.
 - iv. Vaksin dosis medium (tipe I 15 DU, tipe II 45 DU dan tipe III 35 DU) memberikan imunogenisitas dibanding dengan dosis tinggi, lebih baik dibanding dosis rendah serta pembanding. Serokonversi kelompok dosis medium sebesar 100% untuk ketiga serotipe, GMT 2537.91, 527.34 dan 955.75 dan kenaikan GMT dari baseline 179.46 kali, 67.59 kali dan 166.07 kali.
- c. Studi fase III – vaksinasi primer (n=1200)
 - i. Studi dilakukan pada bayi usia 2 bulan yang mendapat 3 dosis vaksin uji dosis medium dengan pembanding wIPV (Pasteur).
 - ii. GMT lebih tinggi pada vaksin uji dibandingkan wIPV, yaitu untuk polio tipe I 4930.67 vs 588.64 ($p < .1$), 5541.15 vs 1638.98 ($p < .1$) dan tipe III 9527.96 vs 655.42 ($p < .1$)
 - iii. Fold increase lebih baik pada vaksin uji untuk polio tipe I dan II ($p < .0001$), tipe I 96.23% vs 87.59%, $p < .0001$; tipe II 98.33% vs 87.61% $p < .00003$). Sementara untuk polio tipe III tidak berbeda bermakna (87.60% vs 96.73%, $p > 0.1379$).
 - iv. Serokonversi pada subjek seronegative saat baseline sebesar 100% (PPS) untuk ketiga kelompok, dan pada subjek seropositive sebesar 87.19% - 94.53% vs 73.33% - 88.89% (PPS).
 - v. Non inferioritas dengan pembanding terbukti berdasarkan batas bawah rate differences antara kelompok uji dan kontrol $> -10\%$ untuk parameter: serokonversi pada subjek seronegative sebelum vaksinasi (-2,11, -1,18 dan -0,90 masing masing untuk polio tipe I, II dan III) dan 4-fold increase pada subjek seropositive sebelum vaksinasi (7,40, 7,29, 2,41 masing masing untuk polio tipe I, II dan III).
- d. Studi fase III – vaksinasi booster (n=1147)
 - i. Studi ini mengikutsertakan subjek usia 18 bulan yang telah melengkapi rangkaian vaksinasi primer 3 dosis pada studi fase III – vaksinasi primer.
 - ii. GMT kelompok vaksin uji lebih tinggi dibanding vaksin kontrol baik sebelum booster (tipe I 700,10 vs 149,66; tipe II 1131,83 vs 54,92; tipe III 188,95 vs 107,82) maupun setelah booster (tipe I 9628,25 vs 4988,82; tipe II 17293,62 vs 2395,23; tipe III 7921,75 vs 6359,56, seluruhnya *less than 0,0001*).
 - iii. Peningkatan GMT post booster dibandingkan pre-booster sebesar 13,78 kali (tipe I), 33,23 kali (tipe II), 55,73 kali (tipe III) dan 42,8 vs 59,86 kali (tipe III).
 - iv. Peningkatan GMT post booster dibandingkan post-vaksinasi primer sebesar 1,92 vs 8,38 kali (tipe I), 23,02 vs 14,62 kali (tipe II) dan 5,67 vs 9,68 kali (tipe III).
- e. Studi fase IV
 - i. Studi Co-ad (n=1202, bayi usia 2 bulan) menunjukkan respon imun pemberian bersamaan vaksin IPV dan DTaP sebanding dengan pemberian terpisah.
 - ii. Studi lot-to-lot consistency (n=1200, bayi usia 2 bulan) menunjukkan respon imun antar ketiga lot yang berbeda konsisten ditunjukkan dengan rasio GMT (95% CI) terletak diantara 0,67 – 1,5 dan memenuhi kriteria *lot-to-lot consistency*.

3. Keamanan

- a. Studi fase I

- i. Secara umum profil keamanan dapat ditoleransi. AE sebagian besar bersifat ringan-sedang dan tidak ada SAE terkait vaksin.
- ii. AE pada dewasa dan anak tidak berbeda antar kelompok dosis.
- iii. Pada bayi, AE solicited setelah dosis kedua dan ketiga serta AE non-solicited lebih tinggi pada kelompok dosis medium dibanding kelompok dosis rendah dan dosis tinggi.
- b. Studi fase II
 - i. Kejadian AE solicited secara keseluruhan paling banyak pada kelompok vaksin uji dosis medium dibandingkan dengan kelompok sIPV (IMB China) dan wIPV (Pasteur).
 - ii. AE paling banyak dilaporkan adalah demam, iritabilitas dan muntah. Sebagian besar grade 1–2. AE setelah dosis pertama lebih besar dibanding dosis kedua dan ketiga.
- c. Studi fase III – vaksinasi primer
 - i. AE tidak berbeda bermakna antar kedua kelompok (84,67% subjek vaksin uji vs 81,33% subjek vaksin pembandingan, $p=0,1414$). AE terkait dengan vaksin lebih banyak pada vaksin uji (70% vs 62%, $p=0,0002$).
 - ii. Tingkat keparahan solicited AE terkait vaksin sebagian besar grade 1 (45,00% vs 44,00%) dan grade 2 (23,50% vs 17%). Solicited AE grade 3 dialami 1,17% vs 0,83% subjek.
 - iii. AE lokal yang paling banyak dilaporkan yaitu tenderness 4,67% vs 2,50%, kemerahan 3,17% vs 0,83% dan pembengkakan 1,50% vs 0,67%. AE sistemik yang paling banyak dilaporkan yaitu demam (64,50% vs 56,33%), iritabilitas (13,33% vs 11,77%) dan muntah (1,17% vs 0,83%).
 - iv. SAE dilaporkan pada masing-masing vaksin sebanyak 13 vs 12 kasus, terbanyak diare (6 vs 6 kasus), upper respiratory infections (2 vs 2 kasus).
- d. Studi fase III – vaksinasi booster
 - i. AE sebanding antara kedua kelompok (32,08% vs 32,98%) dengan AE solicited 27,00% vs 27,92% dan AE unsolicited 9,76% vs 10,82%.
 - ii. AE terkait vaksin 21,91% vs 25,13%, seluruhnya merupakan AE solicited. Sebagian besar AE grade 1 dan 2. AE grade 3 dilaporkan sebanyak 0,87% vs 0,17%.
- e. Studi fase IV. Studi pemberian bersamaan dengan vaksin DTaP menunjukkan:
 - i. Kejadian AE cenderung lebih tinggi pada kelompok Co-Ad dibanding kelompok IPV dan DTaP (AE terkait vaksin 44,87%, 32,05% dan 32,02% untuk masing-masing kelompok Co-Ad, IPV dan DTaP).
 - ii. AE dapat ditoleransi, sebagian besar AE terkait vaksin grade 1–2, AE grade 3 dialami 5,98%, 1,71% dan 3,95% di masing-masing kelompok.
 - iii. AE lokal paling banyak dilaporkan yaitu kemerahan dan indurasi, sementara AE sistemik yaitu demam dan diare.
- f. **Studi lot-to-lot consistency** menunjukkan profil keamanan antar ketiga lot sebanding.
 - i. AE solicited dialami oleh 53,0%, 45,0% dan 52,3% ($p=0,919$) subjek setelah vaksinasi primer dan 16,4%, 13,9% dan 17,4% ($p=0,342$) subjek setelah vaksinasi booster.
 - ii. Sebagian besar AE grade 1 dan 2. AE grade 3 dialami <1% subjek.
- g. **PSUR (13 September 2021 – 12 September 2022)** menunjukkan subjek terpapar vaksin dilaporkan sebanyak 5460 subjek pada uji klinik dan 21 juta subjek pada post market. Selama periode PSUR ini, terdapat 4526 Adverse Event Following Immunization (AEFI) yang dilaporkan, 26 serius dan 4536 tidak serius. Sebagian besar AEFI yaitu demam, pembengkakan dan indurasi. 93,37% kasus sembuh/membaik.
- h. Dokumen RMP tahun 2022 menunjukkan: Risiko penting yang teridentifikasi yaitu reaksi alergi. Tidak ada risiko penting potensial yang berhubungan dengan vaksin. Pharmacovigilance Plan meliputi aktivitas farmakovigilans rutin yaitu proses pengumpulan dan analisa KPI serta aktivitas farmakovigilans tambahan berupa uji klinik untuk menilai keamanan dan imunogenisitas vaksinasi sekuensial,

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Poliomyelitis Vaccine (Vero Cell), Inactivated, sabin strain adalah vaksin polio inactivated strain sabin type I,II,III. Vaksin IPV adalah salah satu jenis vaksin yang digunakan dalam program imunisasi rutin mulai tahun 2023. Poliomyelitis Vaccine (Vero Cell), Inactivated, sabin strain dikemas dalam vial dengan besar

kemasan, yaitu Dus, 10 vial @ 0,5 mL dan Dus, 1 vial @ 0,5 mL. Vaksin ini harus disimpan pada suhu 2-8°C.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi Poliomyelitis Vaccine (Vero Cell), Inactivated, sabin strain 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.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi klinik, Poliomyelitis Vaccine (Vero Cell), Inactivated, sabin strain memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- Aspek yang menguntungkan:
 - i. Pada subjek bayi, dosis medium (15 DU, 45 DU, 35 DU) dan dosis tinggi (22,5 DU, 90 DU, 52,5 DU) lebih baik respon imunnya dibanding dosis rendah (10 DU, 22,5 DU, 23 DU).
 - ii. Pemberian vaksinasi primer memberikan GMT lebih tinggi pada vaksin uji dibandingkan kontrol yaitu 4930,67 vs 588,64 (tipe I), 554,15 vs 163,98 (tipe II) dan 1397,96 vs 655,42 (tipe III), p less than 0,0001. 4-fold increase lebih baik pada vaksin uji untuk polio tipe I dan II (tipe I 96,23% vs 87,95%, $p < 0,0001$, tipe II 93,83% vs 87,61% $p = 0,0003$). Sementara untuk polio tipe III tidak berbeda bermakna (97,60% vs 96,73%, $p = 0,3719$). Serokonversi pada subjek seronegative saat baseline sebesar 100% (PPS) untuk kedua kelompok, dan pada subjek seropositive sebesar 87,19% - 94,53% vs 73,33% - 88,89% (PPS)
 - iii. Pemberian vaksinasi booster GMT kelompok vaksin uji lebih tinggi dibanding vaksin kontrol baik sebelum booster (tipe I 700,10 vs 149,66: tipe II 131,83 vs 54,92 ; tipe III 188,95 vs 107,82) maupun setelah booster (tipe I 9628,25 vs 4938,82 l tipe II 7293,62 vs 2395,23 ; tipe III 7921,75 vs 6359,56, p seluruhnya less than 0,0001). Peningkatan GMT post booster dibandingkan pre-booster sebesar 13,8 vs 33,23 kali (tipe I), 55,75 vs 43,53 kali (tipe I) dan 42,8 vs 59,86 kali (tipe II). Peningkatan GMT post booster dibandingkan post-vaksinasi primer sebesar 1,92 vs 8,38 kali (tipe I), 13,22 vs 14,62 kali (tipe II) dan 5,67 vs 9,68 kali (tipe III).
- Aspek yang tidak menguntungkan :
 - i. Kejadian AE solicited secara keseluruhan paling banyak pada kelompok vaksin uji dosis tinggi (92%) kemudian dosis medium (87%), wIPV (85%), dosis rendah (77%) dan sIPV (68%).
 - ii. AE lokal yang paling banyak dilaporkan yaitu tenderness 4,67% vs 2,50%, kemerahan 3,17% vs 0,83% dan pembengkakan 1,50% vs 0,67%. AE sistemik yang paling banyak dilaporkan yaitu demam (64,50% vs 56,33%), iritabilitas (13,33% vs 11,77%) dan muntah (7,17% vs 6,83%)
- Ketidakpastian dan keterbatasan :
 - Tidak ada studi pada anak diatas usia 18 bulan.

Kesimpulan Manfaat-Risiko:

Secara keseluruhan produk ini menunjukkan kemanfaatan pada bayi usia 2 bulan dan balita usia 18 bulan untuk pencegahan polio. Kejadian efek samping yang terjadi umumnya ringan sampai sedang dan Risiko keamanan penggunaan minimal, dapat diprediksi dan tidak ada *issue* keamanan baru.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data mutu, khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi **Poliomyelitis Vaccine (Vero Cell), Inactivated, sabin strain**, injeksi untuk infus **diterima dengan perbaikan indikasi dan posology** , sebagai berikut:

Indikasi

This product is indicated for the prevention of poliomyelitis in infants from 2 months and toddlers aged 18 months

Posologi

This vaccine will be administered by a healthcare professional, preferably into a muscle (intramuscular route). This injection into a muscle will be preferably performed in the middle of the outer thigh in infants and in the upper part of the arm in toddlers. For primary vaccination (first series of vaccination), the first one dose should be injected at the age of 2 months, then two successive doses at an interval of 4-6 weeks. One dose should be injected as a booster at the age of 18 months. This vaccine should be used immediately once open. The immune persistence study of this vaccine has not been conducted.