

Public Assessment Report

ZIFIVAX

INFORMASI PRODUK

Nama obat jadi	: Zifivax Larutan
Bentuk sediaan	: Injeksi
Zat berkhasiat	: Setiap dosis (0,5 mL) mengandung Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (CHO cell) 25 µg NCP-RBD*/dose
Kemasan	: Box, @0,5 mL (1 dose) or @ 1,0 ML (2 doses) PT
Pendaftar	: Jakarta Biopharmaceutical Industry
Produsen Status registrasi	: Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical, Hefei, China
Indikasi yang diajukkan	: <i>This vaccine stimulates the body to induce immune response to SARS- CoV-2 for the prevention of COVID-19 in individuals 18 years of age and above</i> <i>The recommended route of administration is intramuscular injection in deltoid muscle in the upper arm. Shake well before injection.</i>
Posologi yang diajukkan	: <i>The Zifivax vaccination series is 3 doses given at 1-month intervals (months 0, 1, and 2), 0.5 mL per dose.</i> <i>Booster dose has not yet been determined.</i>

PENGANTAR

Vaksin Zifivax merupakan vaksin COVID-19 dengan platform rekombinan sub unit protein yang dikembangkan oleh Anhui, China. Protein yang digunakan adalah protein dari glikoprotein spike receptor binding domain (RBD) SARS-CoV-2 yang diekspresikan pada sel rekombinan CHO. Mengingat vaksin Zifivax ini merupakan vaksin baru, maka evaluasi dilakukan secara menyeluruh terhadap data studi-studi non klinik dan data studi-studi klinik.

ASPEK MUTU

Pengantar

Produk jadi Zifivax disediakan dalam bentuk injeksi steril yang ditujukan untuk pemberian intramuskular. Vaksin ini harus disimpan pada suhu 2°C - 8°C. Vaksin dikemas dalam vial yang terbuat dari neutral borosilicate glass tubing dengan bromobutyl rubber stopper. Obat jadi mengandung eksipien yang terdiri atas aluminium hydroxide, sodium chloride, disodium hydrogen phosphate anhydrous, sodium dihydrogen phosphate dan histidine.

Zat Aktif

Bulk zat aktif diproduksi di Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical Co., Ltd., China. Proses produksi bulk zat aktif secara umum terdiri atas cell recovery, cell passage, large- scale culture, centrifugal clarification and depth filtration, ultrafiltration concentration, column chromatography purification, inactivation, nanofiltration dan bulk dispensing. Parameter proses yang kritis, uji IPC dan release telah ditetapkan untuk mengendalikan proses. Kontrol terhadap tahapan kritis dalam proses produksi ditetapkan.

Pembuatan zat aktif dilakukan dengan menyisipkan gen pengkode glikoprotein spike receptor binding domain (RBD) SARS-CoV-2 ke dalam plasmid rekombinan untuk kemudian diperbanyak di dalam sel inang. Sel inang yang digunakan adalah Chinese hamster ovary (CHO). Sel inang diperoleh dari sumber yang teridentifikasi dan digunakan pada tingkat pasase yang telah ditetapkan. Pengujian terhadap MCB dan WCB dilakukan sesuai dengan farmakope Cina.

Intermediate dalam proses pembuatan zat aktif adalah *production harvest, clarified solution concentrate, step 1 column purified solution, step 2 column purified solution,*

inactivated solution, nanofiltration dan *bulk*. Kontrol terhadap intermediate dilakukan. Spesifikasi kontrol proses sudah ditetapkan.

Validasi proses produksi zat aktif terdiri atas validasi terhadap *clarified solution production process* dan *bulk preparation process*. Validasi proses produksi zat aktif menunjukkan kemampuan proses menghasilkan zat aktif dengan kriteria penerimaan yang ditetapkan.

Karakterisasi terhadap zat aktif telah dilakukan secara memadai. Impurities telah diidentifikasi dan kadarnya terkontrol secara memadai baik melalui proses produksi maupun dengan kontrol pada saat pelulusan zat aktif.

Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan mencakup parameter uji, informasi metode uji serta kriteria penerimaan. Informasi prosedur uji diserahkan serta telah divalidasi. Spesifikasi mengacu kepada data pengembangan proses produksi dan monografi farmakope Cina. Data stabilitas yang diserahkan berupa studi stabilitas jangka panjang pada kondisi penyimpanan $-20\pm 2^{\circ}\text{C}$ dan $2-8^{\circ}\text{C}$, studi stabilitas dipercepat pada kondisi penyimpanan $25\pm 2^{\circ}\text{C}$, dan $37\pm 2^{\circ}\text{C}$, studi *repeated freeze-thaw* dan *oscillation*.

Obat jadi

Proses produksi dan pengujian dilakukan di Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical Co., Ltd., Anhui, China. Vaksin diproduksi pada skala 180-550 kg final bulk menghasilkan sekitar 3 juta vial (0,5 mL/vial).

Proses produksi secara umum terdiri atas 2 tahap yaitu formulasi bulk yang difiltrasi steril sebelum dilanjutkan ke tahap filling final bulk ke dalam kemasan primer. Proses produksi diserahkan dengan rincian 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 menggunakan 3 consecutive bets, 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. Parameter dalam spesifikasi dipilih dengan mempertimbangkan antara lain kapabilitas proses, hasil uji bets yang digunakan dalam uji klinik dan hasil validasi proses skala komersial.

Data stabilitas obat jadi mendukung penyimpanan obat jadi selama 12 bulan pada suhu $2-8^{\circ}\text{C}$.

Kesimpulan:

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Studi non klinik vaksin Zifivax terdiri dari 5 studi farmakologi dan 7 toksisitas.

Imunogenisitas

- Studi yang dilakukan pada mencit BALB/c menunjukkan bahwa pemberian vaksin Zifivax dosis 10 mcg dapat meningkatkan antibodi netralisasi virus mulai dari hari ke- 19 setelah vaksin dan mencapai respons tertinggi pada 8 minggu. Antibodi netralisasi yang dihasilkan ini dapat bertahan kadarnya hingga 20 minggu pasca pemberian vaksin.
- *Challenge study* dilakukan pada mencit The C57BL/6 mice yang diberikan vaksin Zifivax 2 kali vaksinasi dengan dosis 10 mcg. Kemudian mencit tersebut di *challenge* dengan virus SARS-CoV-2 pada hari ke-5 setelah pemberian dosis kedua.
- Hasil studi ini menunjukkan bahwa pemberian vaksin dapat menurunkan viral load
- Berdasarkan hasil pengamatan patologi paru dengan HE staining, terlihat adanya perubahan patologis pada pemberian vaksin menjadi sangat ringan dibandingkan dengan pada plasebo.

- *Challenge Study* pada Monyet Rhesus bertujuan untuk menilai efek protektif rekombinan vaksin Zifivax pada hewan model monyet rhesus yang terinfeksi SARS-CoV-2. Hewan uji dibagi dalam 3 kelompok (masing-masing kelompok 3 ekor) untuk menerima vaksin Zifivax dengan dosis 25 mcg (dosis rendah); 50 mcg (dosis tinggi) dan kontrol (adjuvant aluminium). Hewan uji diberikan vaksin sebanyak 3 dosis dengan interval 0, 21 dan 35 hari. Kemudian semua hewan dilakukan *challenge* dengan virus SARS-CoV-2 pada hari ke-14 setelah pemberian dosis ketiga. Dosis virus untuk uji tantang adalah 10^6 TCID₅₀/hewan dan pada hari ke tujuh setelah diberikan virus, hewan dibunuh dan dilakukan observasi.
- Hasil *Challenge Study* pada Rhesus Monyet menunjukkan bahwa penurunan viral load yang bermakna pada kelompok uji terlihat pada hari ke 7 setelah pemberian virus, dimana viral load (berdasarkan Swab tenggorokan) pada dosis rendah (2,31 Log₁₀) dan pada dosis tinggi (3,56 Log₁₀) berbeda bermakna dibandingkan pada kelompok kontrol (5,29 Log₁₀). Hasil pengukuran viral load berdasarkan swab kerongkongan pada dosis rendah, dosis tinggi dan kontrol berturut-turut adalah 0; 6,0 Log₁₀ dan 4,83 Log₁₀.
- Hasil uji patologi menunjukkan bahwa pada kelompok yang mendapatkan dosis rendah, perubahan patologi yang ringan pada semua hewan (3 hewan: Y1, Y2, Y3). Hasil uji patologi menunjukkan bahwa pada kelompok yang mendapatkan dosis tinggi, perubahan patologis ringan pneumonia interstisial tercatat pada 3 hewan (Y4, Y5, Y6, 3/3). Berdasarkan hasil studi ini dapat disimpulkan bahwa dosis tinggi (50 mcg) memberikan efek proteksi yang paling baik dibanding dosis yang lebih tinggi.
- Studi netralisasi antibodi terhadap beberapa varian virus bertujuan untuk melihat efek netralisasi antibodi dan RBD Binding antibody pada 2 jenis vaksin (vaksin Zifivax dan vaksin Sinopharm) terhadap SARS-CoV-2 dari beberapa varians (DG14G dan 501Y.V2)

Toksisitas

- Studi toksisitas dosis tunggal yang dilakukan pada tikus SD yang diberikan vaksin Zifivax dosis 2 kali dosis manusia (setara dengan 100 mcg) secara intramuscular menunjukkan tidak ada reaksi abnormal dan perubahan berat badan pada tikus. Terlihat adanya nodul pada lokasi tempat penyuntikan. Penilaian patologi menunjukkan adanya reaksi inflamasi, lymph node hyperplasia, dan lymphatic sinus phagocytosis yang diduga sebagai efek dari adjuvant aluminium. Tidak ada lesi abnormal yang ditemukan pada organ dan jaringan lainnya. Berdasarkan hal ini disimpulkan oleh peneliti bahwa dosis 100 mcg (2 dosis manusia) dapat ditoleransi dengan baik.
- Studi toksisitas dosis berulang pada Cynomolgus monkey yang diberikan vaksin Zifivax dengan dosis 2 kali dosis manusia (100 mcg) secara intramuscular sebanyak 4 kali (Minggu ke-0, 1, 8 dan 10) tidak menunjukkan adanya abnormalitas pada pengamatan umum dan kematian selama studi. Tidak ada tanda-tanda toksisitas pada organ dan jaringan target. Efek yang terlihat adalah reaksi inflamasi yang konsisten dengan studi-studi toksisitas lainnya. NOAEL pada studi ini adalah 2 kali dosis manusia (100 mcg).
- Studi iritasi lokal pada kelinci (New Zealand) yang menerima vaksin Zifivax dengan dosis 2 kali dosis manusia (100 mcg) secara intramuscular menunjukkan adanya reaksi inflamasi akut pada tempat penyuntikan setelah 48 jam pemberian vaksin. Selain itu ditemukan juga myofiber atrophy yang terjadi pada akhir periode recovery. Efek respons stimulus otot ini bersifat ringan dan juga terlihat pada kontrol aluminium. Efek stimulus terhadap otot ini masih terlihat pada 14 hari pasca pemberian vaksin.
- Studi alergi sistemik ini dilakukan pada marmut yang menerima vaksin Zifivax dengan dosis 0,2 dan 1 kali dosis manusia. Studi ini menunjukkan reaksi alergi timbul pada 62,5% hewan yang mendapatkan dosis tinggi (50 mcg), namun tidak ada hewan yang mati pada studi ini. Reaksi alergi sistemik ini tidak terlihat pada kelompok plasebo.
- Studi toksisitas reproduksi dan perkembangan menunjukkan bahwa hanya terdapat 1 hewan yang terlihat ada nodul pada tempat penyuntikan. Tidak ada reaksi toksisitas umum (seperti perubahan berat badan, asupan makanan) pada tikus betina dan tidak

ada reaksi toksisitas pada embryogenesis, pertumbuhan dan perkembangan fetus, morfologi, perkembangan visceral, perkembangan tulang dan indikator pertumbuhan fetus lainnya. Ditemukan adanya peningkatan respons antibodi yang tinggi diakibatkan oleh vaksin ini pada tikus hamil dan antibodi ini dapat menembus barrier plasenta antara ibu dan fetusnya. NOEL vaksin ini adalah 50 mcg (1 kali dosis manusia) pada tikus hamil dan perkembangan embrio-fetal.

Studi Klinik

Terdapat 4 studi klinik yang diserahkan yaitu 3 studi (Fase 1, Fase 2 dan interim Fase 3) pada dewasa usia 18-59 tahun dan 1 studi Fase 1 pada usia 60 tahun atau lebih.

1. Studi Fase 1 (Usia 18 – 59 Tahun)

Studi ini bertujuan untuk menilai keamanan dan imunogenisitas vaksin Zifivax pada dewasa. Studi ini merupakan studi Fase 1 dengan desain multi senter, *randomised controlled trial (RCT)* dengan pembandingan placebo.

Lima puluh subjek yang ikut dalam studi bila memenuhi kriteria inklusi yaitu dewasa sehat usia 18 – 59 tahun, suhu ≤ 37 °C, BMI 18 – 28 kg/m² dan menggunakan kontrasepsi efektif bagi subjek wanita dan pria yang berpotensi hamil;

Demografi dari subjek yang ikut dalam studi ini menunjukkan baseline characteristic yang sebanding antar kelompok. Kisaran usia subjek dalam studi ini adalah 20,9 – 59,7 tahun.

Keamanan

Tidak ada kematian yang dilaporkan selama studi. Dilaporkan satu *Serious Adverse Events (SAE)* yaitu rhabdomyolysis pada satu subjek dari kelompok dosis tinggi. SAE ini terjadi 30 hari setelah pemberian vaksinasi pertama dan dinyatakan oleh peneliti mungkin terkait dengan vaksin (*possibly unrelated*).

Secara keseluruhan *Adverse Events (AE)* yang dilaporkan paling sering terjadi pada kelompok dosis tinggi (90%) diikuti oleh kelompok dosis rendah (75%) dan placebo (70%). AE yang dilaporkan ini umumnya merupakan AE grade 1 dan grade 2.

Imunogenisitas

Euvirus Netralisasi Antibodi (NAb)

Disebutkan dalam laporan bahwa tidak ada subjek dengan nilai netralisasi antibodi (NAb) $\geq 1:4$ pada saat baseline.

Seroconversion rate pada 7 hari setelah pemberian dosis ketiga lebih tinggi pada kelompok dosis tinggi (90%) dibandingkan dosis rendah (75%) berdasarkan analisis *Full Analysis Set (FAS)*, namun terlihat sebanding berdasarkan analisis *Per Protocol Set (PPS)* dan mencapai 100% pada kedua kelompok. Nilai *Geometric Mean Titer (GMT)* terlihat lebih tinggi pada kelompok dosis tinggi dibandingkan kelompok dosis rendah, baik berdasarkan analisis FAS maupun PPS. Kenaikan titer antibodi terhadap baseline pada kelompok dosis tinggi lebih besar dibandingkan dosis rendah (58,9 kali vs 47,2 kali). Tidak ada data NAb pada 1 bulan setelah pemberian dosis ketiga dalam laporan yang diserahkan ke Badan POM.

RBD protein binding antibody

Disebutkan dalam laporan studi bahwa tidak ada subjek yang memiliki RBD protein binding antibody dengan GMT ≥ 11 pada saat baseline.

Seroconversion rate pada 7 hari dan 1 bulan setelah pemberian dosis ketiga sebanding antara dosis besar dan dosis kecil, baik berdasarkan analisis FAS maupun analisis PPS. Nilai GMT pada 1 bulan setelah dosis ketiga lebih tinggi pada kelompok dosis tinggi dibandingkan dosis rendah. Kenaikan titer antibodi terhadap baseline pada kelompok dosis tinggi lebih besar dibandingkan dosis rendah (494 kali vs 504 kali).

Kesimpulan studi:

Pada subjek dewasa usia 18-59 tahun, pemberian vaksin Zifivax dosis rendah atau dosis tinggi yang diberikan 3 kali dengan interval pemberian 1 bulan antara masing-masing dosis aman dan dapat ditoleransi. Namun frekuensi AE lebih tinggi pada dosis tinggi.

Profil imunogenisitas humoral menunjukkan seroconversion rate yang sebanding pada dosis rendah maupun dosis tinggi, namun nilai GMT dan kenaikan GMT dari baseline terlihat lebih tinggi pada pemberian dosis tinggi.

2. Studi Fase 1 (usia 60 tahun atau lebih)

Demografi dari subjek yang ikut dalam studi ini menunjukkan baseline characteristic yang sebanding antar kelompok. Kisaran usia subjek dalam studi ini adalah 60,1 – 80,7 tahun.

Keamanan

Tidak ada kematian dan SAE yang dilaporkan selama studi.

Secara keseluruhan AE yang dilaporkan paling sering terjadi pada kelompok dosis tinggi (90%) diikuti oleh kelompok dosis rendah (75%) dan placebo (70%). AE yang dilaporkan ini umumnya merupakan AE grade 1 dan grade 2.

AE unsolicited yang dilaporkan umumnya adalah hasil uji biokimia darah abnormal.

Imunogenisitas

Euivirus Netralisasi Antibodi (NAb)

Disebutkan dalam laporan bahwa tidak ada subjek dengan nilai netralisasi antibodi (NAb) $\geq 1:4$ pada saat baseline.

RBD protein binding antibody

Disebutkan dalam laporan studi bahwa tidak ada subjek yang memiliki RBD protein binding antibody dengan GMT ≥ 11 pada saat baseline.

Kesimpulan:

Pada subjek lansia usia 60 tahun atau lebih, pemberian vaksin Zifivax dosis rendah atau dosis tinggi yang diberikan 3 kali dengan interval pemberian 1 bulan antara masing-masing dosis aman dan dapat ditoleransi. Namun frekuensi AE lebih tinggi pada dosis tinggi.

Profil imunogenisitas humoral menunjukkan seroconversion rate yang sebanding pada dosis rendah maupun dosis tinggi, namun nilai GMT dan kenaikan GMT dari baseline terlihat lebih tinggi pada pemberian dosis rendah.

3. Studi Fase 2

Studi Fase 2 memiliki tujuan untuk menilai keamanan dan imunogenisitas vaksin Zifivax pada dosis rendah dan dosis tinggi, serta pada pemberian 2 vaksinasi dan 3 vaksinasi dibandingkan dengan plasebo.

Hasil:

Baseline karakteristik demografi subjek dalam studi ini sebanding antar kelompok. Kisaran usia subjek dalam studi ini adalah 18,8 – 59,7 tahun.

Keamanan

Berdasarkan cut-off date laporan 21 Oktober 2021, dilaporkan total 742 Adverse events oleh 317 subjek.

Secara keseluruhan, insidens AE yang dilaporkan pada kelompok dosis rendah 2 vaksinasi, dosis tinggi 2 vaksinasi, plasebo 2 vaksinasi, dosis rendah 3 vaksinasi, dosis tinggi 3 vaksinasi dan plasebo 3 vaksinasi berturut-turut adalah 28,67%; 34%; 24,67%;

48%; 43,33%; dan 32,67%, dimana kelompok dengan dosis rendah 3 vaksinasi memiliki insidens yang paling tinggi. AE yang dilaporkan tersebut umumnya merupakan AE grade 1 dan grade 2. Dari laporan AE tersebut, tidak ada laporan kematian atau AE yang menyebabkan keluar dari studi. Terdapat 12 SAE yang dilaporkan oleh 7 subjek, yaitu:

- *right patella contusion* dinyatakan tidak terkait dengan vaksinasi.
- *right distal radius fracture* dinyatakan tidak terkait dengan vaksinasi.
- *right ureteral calculi with infection* dinyatakan tidak terkait dengan vaksinasi.
- *multiple calculus in both kidneys* dinyatakan tidak terkait dengan vaksinasi.
- *arthritis of both knees* dinyatakan tidak terkait dengan vaksinasi.
- *anterior cruciate ligament of both knee joints* dinyatakan tidak terkait dengan vaksinasi.
- *cough* dinyatakan mungkin terkait dengan vaksinasi
- *acute bronchitis* dinyatakan *unlikely related* dengan vaksinasi.
- *missed abortion* dinyatakan *unlikely related* dengan vaksinasi
- *chest pain* dinyatakan *unlikely related* dengan vaksinasi
- *Acute gastroenteritis* dinyatakan *unlikely related* dengan vaksinasi
- *fracture of the basal part of the fifth left metatarsal* dinyatakan tidak terkait dengan vaksinasi.

Imunogenisitas

Euivirus Netralisasi Antibodi (NAb)

Disebutkan dalam laporan bahwa tidak ada subjek dengan nilai netralisasi antibodi (NAb) $\geq 1:4$ pada saat baseline.

Seroconversion rate pada pengamatan 14 hari setelah dosis terakhir terlihat lebih tinggi pada kelompok yang mendapatkan dosis rendah dibandingkan pada kelompok yang mendapatkan dosis tinggi. Hal ini terlihat konsisten baik pada pemberian 2 kali vaksinasi maupun 3 kali vaksinasi. Bila dibandingkan seroconversion rate antar pemberian 2 vaksinasi dengan 3 vaksinasi terlihat seroconversion rate pada pemberian 3 vaksinasi lebih tinggi dibandingkan pada pemberian 2 vaksinasi.

Hasil pengukuran GMT juga menunjukkan hasil yang serupa dengan pengukuran seroconversion rate, dimana GMT pada pemberian dosis rendah lebih tinggi dibandingkan dengan GMT pada pemberian dosis tinggi. Begitu juga dengan GMT pada 3 vaksinasi lebih tinggi dibandingkan pada 2 vaksinasi.

RBD protein binding antibody

Disebutkan dalam laporan bahwa jumlah subjek dengan nilai RBD protein binding antibody ≥ 11 pada saat baseline pada kelompok low-dose 2-vaccination group, kelompok high-dose 2-vaccination, kelompok placebo 2-vaccination, kelompok low-dose 3- vaccination, kelompok high-dose 3-vaccination dan kelompok placebo 3-vaccination berturut-turut adalah 2,00%; 2,00%; 2,00%; 3,33%; 3,33%; dan 4,00%.

Hasil pengukuran RBD binding antibody serupa dengan hasil pengukuran NAb, baik untuk seroconversion rate maupun GMT.

Kesimpulan studi:

Pemberian vaksin Zifivax dosis rendah atau dosis tinggi, baik yang diberikan 2 kali maupun 3 kali dengan interval pemberian 1 bulan antara masing-masing dosis, semuanya menunjukkan profil keamanan yang dapat ditoleransi dengan baik. Namun demikian diantara berbagai jenis dosis dan frekuensi pemberian vaksin tersebut, frekuensi AE paling tinggi ditunjukkan pada pemberian dosis rendah 3 vaksinasi.

Hasil pengukuran imunogenisitas humoral menunjukkan respons imunogenisitas yang paling tinggi ditunjukkan pada pemberian Zifivax dosis rendah dengan 3 kali vaksinasi.

4. Studi Fase 3

Studi ini bertujuan untuk menilai efikasi, imunogenisitas dan keamanan vaksin Zifivax pada subjek dewasa sehat usia 18 tahun atau lebih. Studi ini merupakan studi multicenter RCT yang melibatkan 28.500 subjek sehat dari China.

Hasil:

Laporan interim studi Fase 3 dibuat berdasarkan analisis data dengan cut-off date 30 Juni 2021. Dari 28.500 subjek yang ikut dalam studi (14.251 subjek mendapatkan vaksin dan 14.249 subjek mendapatkan plasebo), 28.470 subjek sudah mendapatkan vaksinasi pertama (vaksin: 14.238, Plasebo: 14.232), 21.508 subjek sudah mendapatkan dosis kedua (vaksin: 10.739, Plasebo: 10.769), dan 16966 subjek sudah mendapatkan imunisasi lengkap (vaksin: 8.490, Plasebo: 8.476).

Efikasi

Efikasi Primer

Efikasi vaksin berdasarkan penghitungan jumlah kasus COVID-19 mulai 7 hari setelah mendapatkan vaksinasi lengkap adalah 81,71%.

Efikasi Sekunder

- Efikasi terhadap COVID-19 dalam berbagai keadaan mulai 7 hari setelah mendapatkan sekurang-kurangnya 1 kali vaksinasi, Vaccine Efficacy (VE) = 44,61 (95% CI: 34,19 – 53,48)
- Efikasi terhadap COVID-19 dalam berbagai keadaan setelah mendapatkan sekurang-kurangnya 1 kali vaksinasi, Vaccine Efficacy (VE) = 40,59 (95% CI: 30,16 – 49,55)
- Efikasi terhadap COVID-19 dalam berbagai keadaan mulai 14 hari setelah mendapatkan vaksinasi lengkap, Vaccine Efficacy (VE) = 81,4% (95% CI: 72,17 – 87,96).

- d. Efikasi terhadap COVID-19 dalam berbagai keadaan mulai 14 hari setelah mendapatkan sekurang-kurangnya 1 kali vaksinasi, Vaccine Efficacy (VE) = 49,69 (95% CI: 39,54 – 58,25)

Keamanan

Berdasarkan laporan interim studi Fase 3 disebutkan tidak ada laporan kematian. Dilaporkan terdapat 5 SAE pada laporan interim ini, yaitu 3 SAE (2 hipersensitivitas dan 1 gangguan saluran cerna) pada kelompok vaksin dan 2 SAE (hipersensitivitas) pada kelompok plasebo.

Secara keseluruhan insidens adverse events pada kelompok vaksin sebanding dengan pada kelompok plasebo (38,09% vs 37,21%, $p=0,1351$). Tingkat keparahan AE yang dilaporkan umumnya grade 1 dan grade 2.

AE lokal yang paling sering dilaporkan pada kelompok vaksin adalah nyeri pada tempat suntikan (15,58%).

AE sistemik yang paling sering dilaporkan pada kelompok vaksin adalah sakit kepala (12,12%), kelelahan (7,84%), demam (7,67%), myalgia (5,62%), batuk (4,43%), mual (3,47%), dan diare (2,41%).

Dalam laporan keamanan yang disampaikan tidak ada analisis keamanan pada sub grup lansia usia 60 tahun atau lebih.

Kesimpulan:

Data interim studi Fase 3 menunjukkan vaksin Zifivax yang diberikan 3 kali dalam interval 1 bulan, memiliki efikasi vaksin yang baik (81,71% setelah 7 hari vaksinasi lengkap dan 81,4% setelah 14 hari vaksinasi lengkap) dan keamanannya dapat ditoleransi dengan baik.

Berdasarkan hasil evaluasi dari studi-studi non klinik dan studi-studi klinik dapat disimpulkan hal-hal berikut:

1. Keamanan

Berdasarkan studi klinik fase 1, 2 dan 3, pemberian vaksin secara umum vaksin dapat ditoleransi. AEs lokal yang paling sering terjadi pada kelompok vaksin adalah nyeri pada tempat suntikan (15,58%) dan AEs sistemik yang paling sering adalah sakit kepala (12,12%), kelelahan (7,84%), demam (7,67%), myalgia (5,62%), batuk (4,43%), mual (3,47%), dan diare (2,41%) dengan tingkat keparahan grade 1 dan 2. Namun tidak tersedia data keamanan pada sub populasi lansia usia 60 tahun atau lebih.

2. Imunogenisitas

- a. Hasil studi klinik fase 1 dan 2 pada populasi dewasa usia 18 – 59 tahun menunjukkan respons imunogenisitas pada 14 hari setelah vaksinasi lengkap dengan respon tertinggi ditunjukkan pada pemberian Zifivax dosis rendah dengan 3 kali vaksinasi, berdasarkan pengukuran antibodi netralisasi dengan *seroconversion rate* dan GMT adalah 83,22% dan 102,5; serta pengukuran RBD binding protein antibody dengan *seroconversion rate* dan GMT adalah 99,31% dan 1782,26.
- b. Respons imunogenisitas pada manula usia 60 tahun atau lebih hanya ditunjukkan pada studi fase 1 dengan total subjek 50 orang, juga menunjukkan respons imunogenisitas..

3. Efikasi

- a. Berdasarkan studi klinik fase 3, efikasi vaksin yang dihitung mulai 7 hari setelah mendapatkan vaksinasi lengkap adalah 81,71% (efikasi primer) dan yang dihitung mulai 14 hari setelah mendapatkan vaksinasi lengkap adalah 81,4% (efikasi sekunder), namun tidak diinformasikan *median follow-up time* untuk pengukuran interim efikasi mengingat sesuai pedoman WHO, dipersyaratkan minimum *median follow-up* efikasi interim adalah 3 bulan dan berdasarkan pedoman US- FDA dipersyaratkan minimum *median follow-up* adalah 2 bulan.
- b. Efikasi vaksin berdasarkan sub grup analisis: untuk populasi dewasa usia 18-59 tahun sebesar 81,51%, lansia usia 60 tahun ke atas sebesar 87,58%. Efikasi vaksin untuk subgroup senter uji klinik di Indonesia adalah 79,88%, juga belum tersedia

- informasi mengenai *median follow-up time*.
- c. Vaksin juga menunjukkan efikasi terhadap varians virus SARS-CoV-2: Alfa: 92,93%; Gamma: 100%; Delta: 77,47% dan Kappa: 90,0%

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Vaksin Zifivax merupakan vaksin COVID-19 dengan platform rekombinan sub unit protein. Protein yang digunakan adalah protein dari glikoprotein spike receptor binding domain (RBD) SARS-CoV-2 yang diekspresikan pada sel rekombinan CHO. Zifivax disediakan dalam bentuk injeksi steril yang ditujukan untuk pemberian intramuskular. Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi Zifivax telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk vaksin yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan shelf-life. Vaksin ini harus disimpan pada suhu 2°C - 8°C.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi non klinik dan klinik, vaksin Zifivax memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- a. Aspek yang menguntungkan:
 - i. Berdasarkan hasil studi klinik fase 3 pada populasi usia >18 tahun atau lebih, efikasi Vaksin Zifivax terhadap COVID-19 dalam berbagai keadaan mulai 14 hari setelah mendapatkan vaksinasi lengkap sebesar 81,4%.
 - ii. Vaksin Zifivax melengkapi ketersediaan Vaksin COVID-19 saat masa pandemi.
- b. Aspek yang tidak menguntungkan :
 - i. Kejadian efek samping solicited lokal yang terjadi antara lain nyeri pada tempat suntikan (15,58%).
 - ii. Kejadian efek samping solicited sistemik antara lain sakit kepala (12,12%), kelelahan (7,84%), demam (7,67%).
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan :
 - i. Belum tersedia data keamanan pada Anak-anak.
 - ii. Belum tersedia data penggunaan sebagai vaksin booster.
- d. Kesimpulan evaluasi risiko-manfaat:

Secara keseluruhan vaksin ini menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan infeksi virus COVID-19 pada dewasa sebagai vaksinasi primer. Risiko keamanan penggunaan vaksin minimal, dapat diprediksi dan tidak ada *issue* keamanan baru.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Zifivax terbatas pada kondisi wabah pandemi **diterima dengan perbaikan indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication

This vaccine stimulates the body to induce immune response to SARS-CoV-2 for the prevention of COVID-19 in individuals 18 years of age and above.

Dosis dan Pemberian

Dosage and Administration

The recommended route of administration is intramuscular injection in deltoid muscle in the upper arm. Shake well before injection.

The Zifivax vaccination series is 3 doses given at 1-month intervals (months 0, 1, and 2), 0.5 mL per dose.

Booster dose has not yet been determined.

Special Populations

Paediatric population

The safety and efficacy of Zifivax in children under 18 years of age have not yet been established. No data is available.