

Public Assessment Report
(Variation, Heterologous Booster Dose)
ZIFIVAX

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: Zifivax
Bentuk sediaan	: Injeksi
Zat aktif	: Tiap mL mengandung: Recombinant protein ncp-rbd of sars cov-2 virus 0,050
Pendaftar	: mg PT Jakarta Biopharmaceutical Industry
Produsen	: Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical Co.,Ltd, Hefei, China
Kategori Registrasi	: Penambahan posologi baru
Indikasi yang disetujui	: <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>
Posologi yang diajukan	: <i>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. In recent studies, Zifivax can be used as heterologous booster dose in people who have received two doses of inactivated COVID-19</i>

PENGANTAR

- Vaksin Zifivax telah disetujui penggunaan di Indonesia melalui mekanisme EUA untuk indikasi vaksinasi aktif 18 tahun ke atas dengan 3 dosis primer.
- Saat ini pendaftar mengajukan dosis booster heterologus untuk vaksin *inactivated* dengan interval 6
– 8 bulan setelah vaksinasi primer

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi 1. Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (CHO Cell) A Brief Summary Report on the Clinical Study of Heterologous Booster Immunization (N=360)

Merupakan studi klinik dengan desain *single center and open-label* yang bertujuan untuk menilai imunogenisitas dan keamanan vaksin Zifivax sebagai dosis booster heterologous pada subyek yang telah menerima 2 dosis vaksin Covid-19 *inactivated*.

Studi 2. Humoral immunogenicity and reactogenicity of CoronaVac or ZF2001 booster after two doses of inactivated vaccine, Cell Research (2021) 0:1 – 3 (N=164)

Studi dengan desain *single-center, open-label, randomized controlled clinical trial* pada tenaga kesehatan di Beijing Ditan Hospital yang telah menerima 2 dosis CoronaVac interval 28 hari, mendapatkan booster CoronaVac atau Zifivax atau placebo 4–8 bulan setelahnya. Studi ini bertujuan untuk menilai imunogenisitas 14 hari setelah pemberian dosis booster.

Studi 3. Recombinant protein subunit vaccine booster following two-dose inactivated vaccines dramatically enhanced anti-RBD responses and neutralizing titers against SARS-CoV-2 and Variants of Concern, Cell Research (2021) 0:1–4

Merupakan studi klinik dengan desain *prospective, open-label study, single center* di Huashan Hospital, National Medical Center for Infectious Diseases (NMCID), Shanghai, China untuk mengeksplorasi keamanan dan imunogenisitas vaksin Zifivax sebagai dosis booster dengan jarak 4-8 bulan setelah dosis primer *inactivated whole-virion vaccines (CoronaVac or BBIBP-CorV)* pada subyek sehat.

Hasil evaluasi terhadap studi-studi di atas:

1. Keamanan. Secara umum pemberian dosis booster vaksin Zifivax dapat ditoleransi baik reaksi lokal maupun sistemik.
2. Imunogenisitas.
 - a. Studi 1:

Pemberian dosis booster Zifivax dengan interval 3-4 bulan, 6-8 bulan, 11-13 bulan terhadap subyek yang telah mendapatkan dosis primer Sinovac (n=120) atau Sinopharm (n=120) menunjukkan:

 - Peningkatan seropositive rate dan titer antibodi netralisasi 14 hari post-booster namun data tersebut adalah data gabungan dari subyek yang menerima dosis primer Sinovac (n=120) atau Sinopharm (n=120), tidak tersedia data subgroup analisis berdasarkan vaksin primer.
 - Hasil subgroup analisis berdasarkan interval pemberian booster menunjukkan hasil yang lebih baik untuk kelompok dengan interval booster 6-8 bulan setelah dosis primer kedua.
 - b. Studi 2:

Pemberian dosis booster Zifivax (n=81) atau CoronaVac (n=41) dengan interval 4-8 bulan terhadap subyek yang telah mendapatkan dosis primer Sinovac menunjukkan:

 - Pemberian dosis booster Zifivax (n=81) atau CoronaVac (n=41) dengan interval 4-8 bulan setelah menerima dosis booster Sinovac pada 14 hari post-booster menunjukkan peningkatan antibodi netralisasi terhadap berbagai varian yang lebih tinggi pada kelompok yang menerima booster Zifivax dibanding booster CoronaVac (dibandingkan masing-masing baseline).
 - Prototype: 33,9x vs 23,3x
 - Beta: 44,5x vs 18,6x
 - Gamma: 32,7x vs 23,8x
 - Delta: 39,1x vs 18,4x
 - Hasil subgroup analisis berdasarkan interval pemberian booster, booster Zifivax dengan interval 4-5 bulan menunjukkan peningkatan titer antibodi netralisasi yang lebih besar dibandingkan interval 6-8 bulan untuk semua varian prototype.
 - c. Studi 3:

Pemberian dosis booster Zifivax dengan interval 4-8 minggu terhadap subyek yang telah mendapatkan dosis primer Sinovac (n=2) atau Sinopharm (69) menunjukkan:

 - Interval pemberian dosis primer (3-8 minggu) tidak sesuai dengan interval vaksin primer yang disetujui di Indonesia, yaitu 14 atau 28 hari untuk Sinovac dan 21-28 hari untuk Sinopharm.
 - Tidak tersedia data subgroup analisis berdasarkan interval dosis booster.
 - Peningkatan titer antibodi netralisasi yang signifikan dibandingkan baseline atau dibandingkan data titer setelah vaksinasi primer inactivated untuk varian: Wuhan-Hu-1, B.1.1.7, B.1.351. P.1 dan B.1.617.2.
 - Peningkatan antibody total anti-RBD dan anti-RBD IgG juga ditunjukkan pada pengamatan hari ke-14 dan masih bertahan hingga hari ke-28.

KEPUTUSAN

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

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.

In recent studies, Zifivax can be used as heterologous booster dose in people who have received two doses of inactivated COVID-19 Vaccine (Sinovac or Sinopharm) 6-8 months prior in people aged 18 years and above.