

**Public Assessment Report
(Variation)
INLIVE**

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: Inlive
Bentuk sediaan	: Injeksi
Zat aktif	: Inactivated Enterovirus Type 71 480 U
Kemasan	: Dus, 1 prefilled-syringe @ 0,5 ml
Pendaftar	: PT. Kalventis Sinergi Farma, Jakarta
Produsen	: Sinovac Biotech Co., Ltd., Beijing, China
Kategori Registrasi	: Registrasi produk biologi yang sudah terdaftar dengan indikasi dan posologi baru
Indikasi yang diajukan	: <i>[Target Groups for Vaccination]</i> <i>Susceptible people aged from 6 months to 71 months of age.</i> <i>[Therapeutic Indication]</i> <i>Inlive® can induce body to generate immunoreaction against EV71 virus, and can be used to prevent Hand-Foot-Mouth Disease (HFMD) caused by EV71 virus. Inlive® cannot be used to prevent HFMD caused by other enteroviruses (such as CoxA 16, etc.).</i>
Posologi yang diajukan	: <i>Ready to use suspension for intramuscular injection. The preferred site is the deltoid muscle of the upper arm.</i> <i>Schedule and dosage: two doses of 0.5 mL each, at 1-month interval.</i> <i>Booster immunization is not confirmed.</i>

PENGANTAR

Inlive merupakan vaksin Enterovirus tipe 71 yang diinaktivasi, dengan indikasi untuk menginduksi tubuh agar dapat menghasilkan reaksi imun terhadap virus Enterovirus tipe 71 (EV71) sehingga mencegah terjadinya penyakit *Hand, Foot, and Mouth Disease* (HFMD) pada bayi dan anak-anak usia 6 bulan hingga 3 tahun. Inlive telah mendapatkan persetujuan izin edar pada tanggal 17 November 2022 dan saat ini mengajukan perluasan cakupan usia vaksinasi untuk bayi dan anak-anak usia 6 – 71 bulan. Pengajuan ini termasuk ke dalam perubahan indikasi dan posologi, sehingga evaluasi dilakukan terhadap data klinik sesuai dengan indikasi dan posologi yang diajukan.

ASPEK MUTU

Tidak ada data mutu yang diserahkan untuk pengajuan ini.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Tidak ada data non klinik yang diserahkan untuk pengajuan ini.

Studi Klinik

Pengajuan penambahan indikasi dan posologi baru Inlive, yaitu perluasan cakupan usia vaksinasi untuk pencegahan *Hand, Foot, and Mouth Disease* (HFMD) yang disebabkan oleh virus EV71 dari usia 6 bulan – 3 tahun menjadi usia 6 bulan – 71 bulan; serta perubahan informasi penggunaan vaksin Inlive bersama vaksin lain, didukung oleh 3 studi klinik (studi PRO-EV71-3003, PRO-EV71-4003 dan EV10 SN-2019-011), 1 studi observasional, data *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* (PBRER), dan dokumen Perencanaan Manajemen Risiko (RMP).

A. Studi PRO-EV71-3003

Keamanan dan imunogenisitas vaksin Inlive (Enterovirus Type 71 Vaccine, Vero Cell, Inactivated) pada anak usia 36-71 bulan ditunjukkan oleh hasil 1 studi klinik (PRO-EV71-3003):

a. Keamanan

1. AE yang berhubungan dengan vaksin Inlive sebanding antara kelompok uji usia 36-71 bulan dengan kelompok kontrol usia 6-35 bulan (47,00% vs 49,83%, P=0,5135).

2. AE yang berhubungan dengan vaksin studi juga sebanding antara kelompok uji dan kelompok kontrol usia 36–71 bulan (47,00% vs 44,82%, $P=0,6230$)
 3. Reaksi lokal yang paling sering dilaporkan yaitu nyeri, dengan angka kejadian di kelompok uji usia 36–71 bulan vs kelompok kontrol usia 36–71 bulan vs kelompok kontrol usia 6–35 bulan adalah sebesar 9,67 % vs 5,02 % vs 2,34 %. Nyeri di kelompok uji seluruhnya dengan grade 1.
 4. Reaksi sistemik yang paling sering dilaporkan adalah demam dan sebanding antara ketiga kelompok (34,00 % vs 36,45 % vs 35,12 %)
- b. Imunogenisitas pada 30 hari setelah vaksinasi lengkap (hari ke-60):
1. Imunogenisitas vaksin Inlive (2 dosis dengan interval 30 hari) pada anak usia 36-71 bulan non-inferior dari populasi usia 6-35 bulan (yang telah disetujui dan diketahui data efikasinya), dengan perbedaan positive conversion rate -3,05% (95%CI -6,29;-0,25%) dan peningkatan titer GMT dari baseline (GMI) lebih tinggi pada kelompok usia 36-71 bulan dibanding usia 6-35 bulan (48,4 vs 37,8 kali; $P=0,0351$).
 2. Imunogenisitas vaksin Inlive pada anak usia 36-71 bulan non-inferior dari vaksin pembandingan yang disetujui di China (IMB EV71), dengan perbedaan positive conversion rate 9,48% (95%CI 4,92;14,37%) dan nilai GMI lebih tinggi pada vaksin Inlive (48,4 vs 26,3 kali, $P<0,0001$).

B. Studi EV09 PRO-EV71-4003

Hasil studi EV09 PRO-EV71-4003 menunjukkan imunogenisitas dan keamanan pemberian bersamaan vaksin EV71 dengan vaksin HepB dan vaksin MenA non-inferior dibandingkan pemberian vaksin tersebut secara terpisah:

1. Serokonversi antibodi menunjukkan hasil masing-masing untuk EV71 sebesar 98,56% vs 98,61% (perbedaan -0,05%; 95%CI -2,29; 2,20%), HBV sebesar 44,84% vs 44,35% (perbedaan 0,05%; 95%CI -8,66; 9,65%), dan MenA sebesar 27,83% vs 29,17% (perbedaan -1,34%; 95%CI -9,89; 7,22%).
2. Profil efek samping sebanding antara pemberian bersamaan dan terpisah. Efek samping umumnya grade 1 dan 2, yang paling sering dilaporkan adalah kemerahan, indurasi, dan demam

C. Studi EV10 SN-2019-011

Hasil studi EV10 SN-2019-011 menunjukkan imunogenisitas dan keamanan pemberian bersamaan vaksin EV71 dengan vaksin MMR dan vaksin JE non-inferior dibandingkan pemberian vaksin tersebut secara terpisah:

1. Serokonversi antibodi menunjukkan hasil masing-masing pada kedua kelompok, yaitu nAb EV71 97,27% vs 97,32% ($p=1,000$), IgG measles 98,18% vs 99,14% ($p=0,963$), IgG mumps 96,36% vs 93,79% ($p=0,402$), IgG rubella 95,45% vs 94,83% ($p=0,827$), dan nAb JE 81,82% vs 86,21% ($p=0,368$).
2. Kejadian efek samping terlihat lebih tinggi pada pemberian bersamaan (62,60% vs 37,7%) tetapi efek samping yang terjadi umumnya ringan hingga sedang dan tidak ada efek samping serius yang berhubungan dengan vaksinasi. Efek samping yang paling banyak dilaporkan adalah kemerahan, demam dan diare.

D. Studi Observasional

Hasil studi observasional (L Wu, 2024) menunjukkan pemberian bersamaan vaksin EV71 dan vaksin lain (program dan non-program) pada bayi usia 6-11 bulan di China relatif aman dan tidak meningkatkan risiko AE. AE bersifat ringan dan umum terjadi, dan AE serius jarang dilaporkan.

E. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER)*

Data keamanan berdasarkan *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* versi 1,0, periode 17 November 2022 - 16 November 2024 menunjukkan profil keamanan yang dapat diterima. Tidak dilaporkan informasi keamanan baru dan penting yang mempengaruhi keseluruhan profil manfaat-risiko vaksin EV71 dimana manfaat vaksin EV71 masih lebih besar dibandingkan risikonya.

F. *Risk Management Risk (RMP)*

Rencana manajemen risiko berdasarkan *Risk Management Risk (RMP)* versi No. 12, tanggal 6 November 2025, yaitu berupa aktivitas farmakovigilans rutin, dipertimbangkan dapat diterima.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Vaksin Inlive adalah vaksin inaktif yang digunakan untuk mencegah penyakit *Hand, Foot, and Mouth Disease* (HFMD) atau yang dikenal sebagai “Flu Singapura”, khususnya yang disebabkan oleh Enterovirus

71 (EV71). Vaksin ini diproduksi oleh Sinovac Biotech Co., Ltd., Beijing, China dan telah mendapatkan izin penggunaan di Indonesia sejak 17 November 2022.

Vaksin Inlive telah disetujui untuk usia 6 bulan hingga 3 tahun, dan saat ini diajukan perluasan cakupan usia menjadi 6 – 71 bulan dengan efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- **Aspek yang menguntungkan:**

1. Data imunogenisitas vaksin Inlive pada anak usia 36 – 71 bulan menunjukkan hasil yang baik (non inferior) dari usia 6 – 35 bulan dan vaksin pembanding IMB EV71, dengan:
 - a. perbedaan positive conversion rate sebesar -3,05% (95%CI -6,29;-0,25%) dan peningkatan titer GMT dari baseline (GMI) yang lebih tinggi pada usia 36-71 bulan dibanding usia 6-35 bulan (48,4 vs 37,8 kali; $P=0,0351$).
 - b. perbedaan positive conversion rate 9,48% (95%CI 4,92;14,37%) dan nilai GMI lebih tinggi pada vaksin Inlive dibanding vaksin IMB EV71 (48,4 vs 26,3 kali, $P<0,0001$).
2. Data imunogenisitas (serokonversi antibodi) pemberian bersamaan vaksin EV71 (Inlive) + vaksin HepB + vaksin MenA atau vaksin EV71 (Inlive) + vaksin MMR + vaksin JE non-inferior dibandingkan pemberian vaksin-vaksin tersebut secara terpisah.
3. Pemberian bersamaan vaksin EV71 dan vaksin lain (program dan non-program) pada bayi usia 6-11 bulan di China relatif aman dan tidak meningkatkan risiko AE.
4. Data keamanan pasca pemasaran (PBRER) hingga November 2024 juga menunjukkan profil keamanan yang dapat diterima. Tidak ada efek samping baru dan penting yang mempengaruhi keseluruhan profil manfaat-risiko vaksin.

- **Aspek yang tidak menguntungkan:**

1. Vaksinasi Inlive pada anak usia 36 – 71 bulan menunjukkan AE yang sebanding dengan usia 6 - 35 bulan ($P=0,5135$) dan sebanding dengan vaksin IMB EV71 ($P=0,6230$).
2. Reaksi lokal yang paling sering dilaporkan yaitu nyeri dengan grade 1.
3. Reaksi sistemik yang paling sering dilaporkan adalah demam dan sebanding antara ketiga kelompok
4. Pemberian vaksin EV71 (Inlive) + vaksin HepB + vaksin MenA menunjukkan profil efek samping yang sebanding antara pemberian bersamaan dan terpisah, dengan tingkat keparahan grade 1 dan 2, serta yang paling sering dilaporkan adalah kemerahan, indurasi dan demam.
5. Pemberian vaksin EV71 (Inlive) + vaksin MMR + vaksin JE menunjukkan kejadian efek samping yang lebih tinggi pada pemberian bersamaan dibanding pemberian terpisah (62,60% vs 37,7%) tetapi umumnya ringan hingga sedang dan tidak ada efek samping serius yang berhubungan dengan vaksinasi. Efek samping yang paling banyak dilaporkan adalah kemerahan, demam dan diare.

- **Ketidakpastian dan keterbatasan:**

1. Tidak ada data khasiat dan keamanan pada usia di bawah 6 bulan dan di atas 71 bulan.

Kesimpulan Manfaat-Risiko:

Secara keseluruhan, vaksin Inlive menunjukkan kemanfaatan dan keamanan untuk pencegahan terhadap penyakit *Hand, Foot, and Mouth Disease* (HFMD) yang disebabkan oleh virus Enterovirus tipe 71 (EV71) pada bayi dan anak-anak usia 6 – 71 bulan. Vaksin Inlive untuk usia 36 - 71 bulan memberikan respon imun yang non inferior dengan vaksin Inlive untuk usia 6 - 35 bulan dan vaksin pembanding IMB EV71 untuk usia 36 – 71 bulan serta profil keamanannya sebanding dan dapat ditoleransi dengan efek samping *solicited* ringan hingga sedang. Risiko penggunaan vaksin Inlive dipertimbangkan minimal (risiko minor) dan tidak ada isu keamanan baru. Pemberian vaksin Inlive bersama vaksin lain tidak menunjukkan interferensi respon imun, dengan risiko keamanan yang dapat ditoleransi. Dengan demikian, vaksin Inlive untuk usia 6 – 71 bulan dipertimbangkan memiliki manfaat yang lebih besar dibanding risikonya.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan bahwa:

1. Perluasan cakupan usia vaksinasi Inlive injeksi menjadi 6 bulan - 71 bulan diterima sesuai indikasi dan posologi yang diajukan.
2. Perubahan informasi terkait penggunaan vaksin Inlive bersama vaksin lain pada bagian Interaksi Obat diterima sesuai perubahan yang diajukan.

Indikasi yang disetujui:

[Target Groups for Vaccination]

Susceptible people aged from 6 months to 71 months of age.

[Therapeutic Indication]

Inlive® can induce body to generate immunoreaction against EV71 virus, and can be used to prevent Hand-Foot-Mouth Disease (HFMD) caused by EV71 virus. Inlive® cannot be used to prevent HFMD caused by other enteroviruses (such as CoxA 16, etc.).

Posologi

Ready to use suspension for intramuscular injection. The preferred site is the deltoid muscle of the upper arm.

Schedule and dosage: two doses of 0.5 mL each, at 1-month interval.

Booster immunization is not confirmed.