

Public Assessment Report
NOVEL ORAL POLIOMYELITIS VACCINE TYPE 2 (NOPV2)

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	Novel Oral Poliomyelitis Vaccine Type 2 (NOPV2)
Bentuk sediaan	:	Drops
Zat aktif	:	Tiap dosis mengandung : Live Attenuated Poliomyelitis virus type 2 (Modified Sabin Strain) lebih besar sama dengan $10^{5.0}$ CCID ₅₀
Kemasan	:	Dus, 10 vial @ 5 mL (50 dosis) + Dus, 10 penetes
Pendaftar	:	PT. Bio Farma, Bandung
Produsen	:	PT. Bio Farma, Bandung
Kategori Registrasi	:	Registrasi obat dengan produk biologi baru
Indikasi yang diajukan	:	<i>nOPV2 is indicated for active immunization in all age groups for emergency use in response to outbreaks caused by Type 2 poliomyelitis virus when and where it is required by the Global Polio Eradication Initiative (GPEI) or WHO.</i>
Posologi yang diajukan	:	<i>nOPV2 must only be administered orally (by mouth). Two drops of this vaccine (1 dose, 0.1 mL containing $\geq 10^{5.0}$ CCID₅₀) are delivered directly into the mouth from the multi-dose vial by dropper or dispenser. Care should be taken not to contaminate a multidose dropper of the vaccine with saliva. Should contact occur, the vial should not be used for subsequent dosing.</i> <i>When administered as part of an outbreak response campaign, two doses are typically administered with 4 weeks between doses.</i> <i>In clinical trials, a single dose, two doses or three doses were administered using a 4-week interval between doses.</i> <i>Once opened, multi-dose vials should be kept between +2°C and +8°C (refer to the section “Special Precautions for Disposal and Other Handling”).</i>

PENGANTAR

Vaksin Novel Oral Poliomyelitis Vaccine Type 2 (NOPV2) sudah disetujui di Indonesia untuk *Emergency Use Authorization (EUA)* pada tanggal 12 November 2020 berdasarkan data mutu lengkap dan data uji klinik hingga fase 2. Pada pengajuan registrasi peralihan dari EUA menjadi NIE ini, diserahkan data mutu (termasuk perubahan prosedur analisis, perpanjangan *shelf life*, dan pencantuman *in-use stability*) serta data uji klinik fase 3. Vaksin ini merupakan satu satunya vaksin poliomyelitis oral (OPV) tipe 2 (novel) yang tersedia di seluruh dunia.

ASPEK MUTU

Produk jadi Novel Oral Poliomyelitis Vaccine Type 2 (NOPV2) disediakan dalam bentuk drops, mengandung lebih besar sama dengan $10^{5.0}$ CCID₅₀ Live Attenuated Poliomyelitis virus type 2

(Modified Sabin Strain). Vaksin ini harus disimpan pada suhu tidak lebih dari -20°C. Drop dikemas dalam vial tipe 1 ukuran 5 mL.

Zat Aktif

Zat aktif dari nOPV2 adalah *monovalent bulk* dari *novel poliomyelitis virus type 2* yang mengandung virus polio serotype 2 yang dilemahkan turunan dari *modified Sabin-2 infectious cDNA clone*. *Working seed virus* poliomyelitis virus type 2 dan *monovalent bulk* nOPV2 diproduksi oleh PT Bio Farma, Bandung. Untuk produksi & pengujian *master seed virus* dilakukan di Intravacc, Belanda, sedangkan produksi & pengujian *master cell bank* dan *working cell bank* untuk sel vero dilakukan di BioReliance Ltd., UK.

Secara garis besar, sebelum proses pembuatan *monovalent bulk* nOPV2, dilakukan persiapan kultur sel vero hingga spesifikasi tertentu kemudian *working seed virus* nOPV2 diinokulasi ke dalam sel vero hingga didapatkan *virus culture fluids* (VCF). VCF kemudian difiltrasi dan dikumpulkan dalam suatu kemasan sebagai *single harvest* dan dilakukan sejumlah pengujian. Proses pembuatan *monovalent bulk* nOPV2 dilakukan dengan memfiltrasi *single harvest* melalui filter ukuran 0,22 mikrometer. Pengujian dilakukan sebelum dan setelah proses filtrasi. Hasil filtrasi ini disebut sebagai *monovalent bulk* nOPV2. Ukuran bets zat aktif skala produksi adalah sebesar 160-200 L. Validasi proses pembuatan zat aktif telah dilakukan dengan menggunakan 3 (tiga) bets zat aktif skala produksi dengan hasil yang memenuhi syarat sesuai parameter validasi yang ditetapkan.

Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan dan data analisis bets pada 3 (tiga) bets zat aktif skala produksi telah menunjukkan hasil yang memenuhi syarat. Metode uji yang digunakan juga sudah tervalidasi dan memenuhi syarat. Sistem kemasan zat aktif telah ditetapkan serta telah dilakukan pengujian kompatibilitas dan studi *leachable/extractable* dengan hasil memenuhi syarat. Sesuai data stabilitas terkini, zat aktif ini stabil selama 36 bulan pada suhu $\leq -60^{\circ}\text{C}$.

Produk jadi

Zat aktif kemudian diformulasi dengan berbagai eksipien hingga menjadi produk jadi Vaksin nOPV2. Proses pembuatan produk jadi dilakukan oleh PT Bio Farma, Bandung, begitu pula dengan proses pengujian produk jadi. Produk jadi mengandung eksipien yang terdiri atas *Basal Medium Eagle* (BME), sukrosa, asam asetat glasial, dan sodium bikarbonat.

Ukuran bets skala produksi produk jadi Vaksin nOPV2 adalah sebesar 400 L. Studi validasi proses pembuatan produk jadi Vaksin nOPV2 telah dilakukan dengan menggunakan 3 (tiga) bets produk jadi skala produksi dengan hasil yang memenuhi syarat sesuai parameter validasi yang ditetapkan. Begitu pula dengan hasil validasi *media fill* yang telah memenuhi syarat. Spesifikasi produk jadi Vaksin nOPV2 telah ditetapkan dan data analisis bets pada 3 (tiga) bets produk jadi Vaksin nOPV2 skala produksi menunjukkan hasil yang memenuhi syarat. Metode uji yang digunakan juga sudah tervalidasi dan memenuhi syarat. Sistem kemasan zat aktif telah ditetapkan serta telah dilakukan pengujian kompatibilitas dan studi *leachable/extractable* dengan hasil memenuhi syarat. Data stabilitas terkini mendukung penyimpanan produk jadi selama 36 bulan pada suhu $\leq -20^{\circ}\text{C}$ dan *in-use stability* hingga 4 minggu pada suhu 2-8°C.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Nonklinik

Tidak dilakukan studi farmakokinetik non-klinik, hal ini dapat dipertimbangkan karena pada umumnya studi farmakokinetik tidak dipersyaratkan untuk vaksin.

Tidak dilakukan studi toksikologi dengan pertimbangan:

- Terbatasnya model hewan uji yang relevan untuk infeksi virus polio oral dan toksikologi pada dosis manusia yang relevan.
- Implikasi etik dalam melakukan studi pada hewan, yang dipertimbangkan tidak menyediakan data atau insight yang bermanfaat.
- Kekuatan data neurovirulensi tersedia pada penelitian dan GMP seed virus dan *bulk*
- Similaritas nOPV2 dengan Sabin-2 yang telah digunakan lama dan memiliki profil keamanan yang dikenal baik.

Studi Klinik

1. Studi klinik fase I (studi M4a) dan fase II (studi M4 dan M5) telah dievaluasi sebelumnya dengan hasil studi klinik fase I (M4a), vaksin nOPV2 dapat ditoleransi. Hasil studi klinik fase II (M4) pada subyek dewasa usia 18-50 tahun menunjukkan 100% *seroprotection rate* pada hari ke-28 setelah pemberian vaksin. Hasil studi klinik fase II (M5) pada anak 1-<5 tahun menunjukkan 100% *seroprotection rate* pada bayi usia 18 minggu menunjukkan *seroprotection rate* berkisar antara 91,8-93,7% pada hari ke- 28 setelah pemberian vaksin.

Hasil studi fase I dan II menjadi dasar pemberian persetujuan EUA vaksin nOPV2 di Indonesia.

2. Pada pengajuan registrasi perubahan EUA menjadi NIE, diserahkan 1 (satu) studi klinik fase III yang merupakan persyaratan/komitmen pasca EUA, 1 (satu) studi klinik fase II, 1 (satu) studi klinik imunogenisitas pemberian bersamaan nOPV2 + bOPV dan beberapa studi lainnya.

3. Hasil studi klinik fase III di Gambia (studi RCT CVIA-081, n=2307) dan 2 studi klinik di Bangladesh (studi fase II PR-20001, n=220 dan studi imunogenisitas pemberian bersamaan nOPV2 + bOPV pada bayi usia 6 minggu, n=490) menunjukkan efikasi dan keamanan vaksin nOPV2 sebagai berikut:

a. Imunogenisitas

- o Pada bayi usia 18-<52 minggu yang sebelumnya telah mendapat vaksinasi polio *full primary series* bOPV dan *single dose* IPV, pemberian 2 dosis vaksin nOPV2 menunjukkan respon imun terhadap poliovirus tipe 2 yang lebih baik dari vaksin pembanding bOPV (studi CVIA-081, n=2010 vs 335):
 - Angka seroproteksi pada nOPV2 meningkat dari baseline (74,4%) menjadi 85,1% pada 28 hari setelah dosis pertama dan 92,9% pada 28 hari setelah dosis kedua; dibandingkan bOPV(baseline 78,2%) menjadi 73% dan 78,1%.
 - GMFR dari baseline nOPV2 vs bOPV adalah sebesar 10,2 vs 0,9 kali pada 28 hari setelah dosis pertama dan 24,1 vs 1 kali pada 28 hari setelah dosis kedua.
- o Pada anak usia 1-<5 tahun yang sebelumnya menerima sedikitnya 1 dosis vaksin yang mengadung tipe-2 (IPV, trivalent oral poliovirus vaccine [tOPV] atau monovalent oral poliovirus vaccine [mOPV2]), pemberian 2 dosis vaksin nOPV2 menunjukkan respon imun terhadap poliovirus tipe 2 yang lebih baik dari vaksin pembanding bOPV (studi CVIA-081, n=300 vs 300):
 - Angka seroproteksi pada nOPV2 meningkat dari baseline (77,4%) menjadi 90,8% pada 28 hari setelah dosis pertama dan 95,5% pada 28 hari setelah dosis kedua; dibandingkan bOPV(baseline 82%) menjadi 84,7% dan 85,6%.

- GMFR dari baseline nOPV2 vs bOPV adalah sebesar 7,4 vs 1,2 kali pada 28 hari setelah dosis pertama dan 12 vs 1,4 kali pada 28 hari setelah dosis kedua.
 - o Pada bayi baru lahir (0-3 hari) yang mendapat 2 dosis vaksin nOPV2 (interval 4 minggu) menunjukkan respon imun terhadap poliovirus tipe 2 yang lebih baik dibanding plasebo (studi PR-20001, n=220 vs 110):
 - Angka serokonversi pada kelompok nOPV2 sebesar 45,7% pada usia 4 minggu, meningkat menjadi 90,3% pada 8 minggu, sedangkan pada plasebo sangat rendah.
 - Angka seroproteksi nOPV2 vs plasebo pada 4 minggu sebesar 90,4% vs 75%; dan pada 8 minggu sebesar 98,6% vs 55,8%. Pemberian vaksin nOPV2 pada bayi baru lahir dapat mempertahankan titer seroproteksi saat lahir yang didapat dari antibodi maternal (angka seroproteksi saat lahir 92,7%)
 - Pemberian 1 dosis vaksin nOPV2 menunjukkan angka seroproteksi yang setara dengan pemberian 2 dosis vaksin nOPV2; walaupun angka serokonversi dan nilai GMT terlihat lebih tinggi pada pemberian 2 dosis dibanding 1 dosis.
 - o Pada bayi usia 6 minggu (42-48 hari) polio vaccine-naive, setelah pemberian vaksin nOPV2 menunjukkan respon imun terhadap type 2 poliovirus:
 - Terjadi peningkatan respon imun (serokonversi untuk poliovirus tipe 2) yang terus meningkat setelah 1 dosis (minggu ke-10; 64%), setelah 2 dosis (minggu ke-14; 86%) dan setelah 3 dosis vaksin (minggu ke-18; 92%).
 - Angka serokonversi untuk polio virus tipe 2 lebih tinggi pada nOPV2 dibandingkan bOPV (64% vs 0 setelah 1 dosis; 86% vs 2% setelah 2 dosis; dan 92% vs 8% setelah 3 dosis).
 - Angka serokonversi lebih tinggi jika nOPV2 diberikan tunggal dibandingkan jika diberikan dalam kombinasi dengan bOPV (64% vs 29% setelah 1 dosis; 86% vs 65% setelah 2 dosis; dan 92% vs 78% setelah 3 dosis).
 - o Data konsistensi imunogenisitas NAb anti-polio tipe 2 antar 3 lot vaksin nOPV2 menunjukkan hasil yang ekivalen.
- b. Keamanan
- o Data keamanan berdasarkan 3 studi klinik yang dievaluasi menunjukkan vaksin nOPV2 relatif aman dan dapat ditoleransi.
 - o Majoritas adverse events (AE) yang dilaporkan adalah derajat ringan, profil AE similar dengan yang telah dilaporkan sebelumnya dan tidak ada jenis AE baru yang dilaporkan.
4. Hasil uji stabilitas genetik pada studi PR-20001 menunjukkan stabilitas genetik strain virus yang ditemukan dalam sampel feses, namun jumlah sampel masih terbatas sehingga masih perlu dilakukan evaluasi lebih lanjut.
5. Belum tersedia data pendukung keamanan vaksin nOPV2 pada wanita hamil dan wanita hamil yang kontak erat dengan anak yang telah divaksinasi nOPV2, sebagaimana persyaratan WHO sebagai komitmen pasca EUL.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Vaksin polio oral (OPV) yang telah tersedia diduga dapat menimbulkan *circulating vaccine derived poliovirus* (cVDPV) karena secara genetik kurang stabil. Oleh karena itu, sebagai tahap awal proses

switching penggunaan vaksin polio dalam rangka eradikasi polio, dilakukan modifikasi genetik pada strain virus OPV agar lebih stabil. Novel Oral Poliomyelitis Vaccine Type 2 (nOPV2) mengandung virus polio serotipe-2 hidup yang dilemahkan yang berasal dari klon cDNA Sabin tipe-2 infeksius yang dimodifikasi dan diperbanyak dalam sel Vero. Vaksin nOPV2 ini dibuat dengan memodifikasi secara genetik virus polio serotipe 2 dari strain Sabin. Vaksin ini merupakan satu satunya vaksin poliomyelitis oral (OPV) tipe 2 (novel) yang tersedia di seluruh dunia.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi nOPV2 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*. Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi nonklinik dan klinik, Vaksin nOPV2 memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut.

a. Efek yang menguntungkan:

1. Pada bayi baru lahir (0-3 hari, n=220) yang mendapat vaksin nOPV2 (interval 4 minggu) menunjukkan seroproteksi sebesar 90,4% (1 dosis) dan 98,6% (2 dosis).
2. Pada bayi usia 6 minggu (42-48 hari, *polio vaccine-naive*), setelah pemberian vaksin nOPV2 menunjukkan serokonversi sebesar 64% setelah 1 dosis dan 86% setelah 2 dosis.
3. Pada bayi usia 18-<52 minggu (n=2010) yang sebelumnya telah mendapat vaksinasi polio *full primary series* bOPV dan *single dose* IPV, pemberian vaksin nOPV2 menunjukkan seroproteksi sebesar 85,1% (setelah 1 dosis) dan 92,9% (setelah 2 dosis), dengan Geometric Mean Fold Ratio sebesar 10,2 dan 24,1 kali.
4. Pada anak usia 1-<5 tahun (n=300) yang sebelumnya menerima sedikitnya 1 dosis vaksin yang mengandung tipe-2 (IPV, trivalent oral poliovirus vaccine [tOPV] atau monovalent oral poliovirus vaccine [mOPV2]), pemberian vaksin nOPV2 menunjukkan seroproteksi sebesar 90,8% (setelah 1 dosis) dan 95,5% (setelah 2 dosis), dengan Geometric Mean Fold Ratio sebesar 7,4 dan 12 kali.
5. Pemberian 1 dosis vaksin nOPV2 menunjukkan angka seroproteksi yang setara dengan pemberian 2 dosis vaksin nOPV2; walaupun angka serokonversi dan nilai GMT terlihat lebih tinggi pada pemberian 2 dosis dibanding 1 dosis.
6. Konsistensi imunogenitas NAb anti-polio tipe 2 dapat ditunjukkan konsisten antar 3 lot vaksin nOPV2.

b. Efek yang tidak menguntungkan

1. Efek samping non serius dan memiliki dampak klinis minimal diantaranya sakit kepala, *myalgia, URTI, upper respiratory tract infection, abnormal crying, loss of appetite, drowsiness, vomiting, mild diarrhoea, mild nasopharyngitis, irritability*.
2. Efek samping yang memiliki dampak klinis namun terjadi dengan frekuensi yang rendah yaitu diare dan demam.
3. Risiko efek samping yang potensial terjadi yaitu reaksi anafilaksis, *meningitis aseptic, Acute*

disseminated encephalomyelitis (ADEM), Guillain-Barré syndrome (GBS), Transverse myelitis, Vaccine-associated paralytic polio – VAPP, Vaccine-derived poliovirus – VDPV.

4. Vaksin ini tidak diteliti pada ibu hamil dan *immunocompromised*, karena itu risiko penggunaan vaksin pada populasi ini tidak diketahui.
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan
 1. Hasil uji stabilitas genetik pada studi PR-20001 menunjukkan stabilitas genetik strain virus yang ditemukan dalam sampel feses, namun jumlah sampel masih terbatas sehingga masih perlu dilakukan evaluasi lebih lanjut.
 2. Belum tersedia data pendukung keamanan vaksin nOPV2 pada wanita hamil dan wanita hamil yang kontak erat dengan anak yang telah divaksinasi nOPV2, sebagaimana persyaratan WHO sebagai komitmen pasca EUL.

Kesimpulan manfaat-risiko

Data khasiat dan keamanan menunjukkan adanya efek yang menguntungkan dan efek yang tidak menguntungkan, dimana vaksin nOPV2 memberikan efek menguntungkan yang lebih signifikan dibandingkan efek tidak menguntungkan. Data uji klinik menunjukkan vaksin memberikan respon imun yang baik, dan dari data keamanan diketahui vaksin relatif aman dan dapat ditoleransi dengan mayoritas adverse events (AE) termasuk derajat ringan. Tidak ada efek samping serius yang ditimbulkan pasca pemberian vaksinasi nOPV2. Secara umum tidak terdapat permasalahan dengan aspek mutu maupun GMP. Konsistensi imunogenisitas dapat ditunjukkan konsisten antar 3 lot vaksin yang diuji. Dengan demikian, vaksin nOPV2 ini menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan polio tipe 2. Risiko penggunaan vaksin minimal, dapat diprediksi dan tidak ada isu keamanan baru. Secara keseluruhan kajian risiko-manfaat menunjukkan hasil positif dan vaksin dapat digunakan untuk mendukung eradicasi polio secara global.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data mutu, khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi peralihan dari EUA menjadi NIE untuk vaksin Novel Oral Poliomyelitis Vaccine Type 2 **diterima** dengan indikasi dan posologi sebagai berikut:

Indication

nOPV2 is indicated for active immunization in all age groups for emergency use in response to outbreaks caused by Type 2 poliomyelitis virus when and where it is required by the Global Polio Eradication Initiative (GPEI) or WHO.

Dosage and Administration

nOPV2 must only be administered orally (by mouth). Two drops of this vaccine (1 dose, 0.1 mL containing $\geq 10^{5.0}$ CCID50) are delivered directly into the mouth from the multi-dose vial by dropper or dispenser. Care should be taken not to contaminate a multidose dropper of the vaccine with saliva. Should contact occur, the vial should not be used for subsequent dosing.

When administered as part of an outbreak response campaign, two doses are typically administered with 4 weeks between doses.

In clinical trials, a single dose, two doses or three doses were administered using a 4-week interval between doses.

Once opened, multi-dose vials should be kept between +2°C and +8°C (refer to the section “Special Precautions for Disposal and Other Handling”).

