

Public Assessment Report

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. Etana Biotechnologies Indonesia, Jakarta
Produsen	: Sinovac Biotech Co., Ltd., Beijing, China
Kategori Registrasi	: Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan:	: <i>Inlive® can induce body to generate immunoreaction against EV71 virus, and can be used to prevent Hand-Foot-Month Disease (HFMD) caused by EV71 virus. Inlive® cannot be used to prevent HFMD caused by other than EV71 (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 0.5ml each, at 1-month interval.</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) dan dapat digunakan untuk mencegah *Hand-Foot-Mouth Disease* (HFMD) yang disebabkan oleh virus EV71. Mengingat vaksin merupakan produk biologi baru dengan molekul protein yang sangat besar dan kompleks, maka evaluasi vaksin Inlive dilakukan secara menyeluruh terhadap data mutu serta studi non klinik dan klinik sesuai dengan indikasi dan posologi yang diajukan.

ASPEK MUTU

Vaksin Inlive tersedia dalam bentuk cairan injeksi yang dikemas di dalam prefilled syringe. Vaksin Inlive berisi zat aktif Inactivated Enterovirus tipe 71 480 Unit dan zat tambahan berupa *aluminium hydroxide, sodium chloride, disodium hydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate*, dan *water for injection*. Vaksin Inlive tidak mengandung pengawet dan harus disimpan pada suhu 2-8°C terlindung dari cahaya.

Zat Aktif

Secara struktur, Enterovirus tipe 71 berbentuk icosahedral stereo-symmetric spherical tanpa membran lipid. Bulk zat aktif diproduksi di Sinovac Biotech Co., Ltd., Beijing, China. Substrat sel yang digunakan adalah *African green monkey kidney cells (Vero cell lines)*. Proses pembuatan zat aktif telah diuraikan secara memadai dengan diagram alir yang rinci dan jelas. Proses ini mengikuti prosedur standar untuk vaksin yang diinaktivasi, dengan tahapan kultur sel, inokulasi virus, pemanenan, inaktivasi, pemurnian, pengisian dan penyimpanan zat aktif. Parameter proses telah ditetapkan untuk mengendalikan proses produksi. Kontrol terhadap bahan dijelaskan dengan memadai dan disertai dengan CoA. Proses pembuatan telah terbukti konsisten dan memenuhi kriteria penerimaan berdasarkan hasil studi validasi proses menggunakan 5 bets zat aktif dengan kapasitas produksi 15 kg.

Karakterisasi zat aktif telah dilakukan dengan cakupan karakteristik struktural, fisikokimia, aktivitas biologi, kemurnian, dan pengotor. Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan mencakup parameter uji, informasi metode uji serta kriteria keberterimaan. Informasi prosedur uji telah diserahkan dan telah tervalidasi. Data analisis 6 bets zat aktif menunjukkan hasil memenuhi kriteria penerimaan. Berdasarkan hasil uji stabilitas, zat aktif bersifat stabil pada kondisi penyimpanan jangka panjang (2-8°C) selama 4 bulan menggunakan kemasan *disposable system*.

Obat Jadi

Vaksin Inactivated Enterovirus Type 71 memiliki pemerian suspensi berwarna putih susu. Endapan dapat terbentuk namun dapat didispersikan dengan cara digoyang. Saat digoyang, tidak ada gumpalan yang ditemukan. Produk jadi diproduksi oleh Sinovac Biotech Co., Ltd., Beijing, China (sama dengan zat aktif). Proses produksi meliputi tahapan formulasi yaitu pencampuran antara zat aktif dan zat tambahan dengan jumlah tertentu, pengisian ke dalam *prefilled syringe* secara aseptis, pengemasan dan penyimpanan produk jadi. Parameter kontrol proses yang kritis telah diidentifikasi dan disertai rentang penerimaannya. Proses

pembuatan telah terbukti konsisten dan memenuhi kriteria penerimaan berdasarkan hasil studi validasi proses. Proses validasi *aseptic filling* dilakukan dengan menggunakan metode *sterility observational*, *growth promotion test* dan *air tightness test*. Data analisis 3 bets produk jadi menunjukkan hasil yang konsisten dan memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan. Hasil studi stabilitas yang diserahkan dapat mendukung *shelf-life* produk jadi selama 36 bulan pada kondisi penyimpanan 2-8°C.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Klinik

1. Efikasi dan keamanan vaksin Inlive untuk penggunaan pada usia 6 bulan – 3 tahun dengan 2 dosis 400 U interval 1 bulan sesuai indikasi yang diajukan didukung oleh 1 studi fase I (studi EV01, n=169), 1 studi fase II (studi EV02 dan 03, n=540), 2 studi fase III dengan pembanding plasebo (studi EV04, 05, 07, n=10077); dan studi EV06, n=1400) dan 1 studi fase IV (studi EV08, n=117).
2. Hasil studi fase III (EV04 dan 05) yang dilakukan dengan desain *random*, tersamar, dan berpembanding plasebo menunjukkan efikasi vaksin (VE) terhadap penyakit yang berhubungan dengan EV71 (*Hand-Foot-Mouth Disease/HFMD* dan herpangina) sebesar 94,5% (95% CI: 86,5-97,8) pada 1 bulan – 1 tahun setelah dosis kedua, dan VE 94,9% (95%CI: 61,6-99,3) di tahun kedua.
3. Pemberian vaksin Inlive menunjukkan peningkatan titer antibodi yang signifikan dari baseline dan imunogenisitas vaksin bertahan sampai 5 tahun:
 - Hasil studi fase II menunjukkan 98,95% subjek *seropositive* (GMT 252,120 pada 1 bulan setelah dosis kedua dan bertahan sampai 1 tahun dengan (95,83% subjek *seropositive*, GMT 94,72).
 - Hasil studi fase III (EV04, 05, 07) menunjukkan 95,5% subjek mencapai serokonversi 1:8 dan 93,78% subjek mencapai serokonversi 1:16 dengan nilai GMT 165,79 (peningkatan 22,14 kali dari *baseline*) pada 1 bulan setelah dosis kedua dan bertahan sampai 5 tahun.
 - Hasil studi fase III (EV06) menunjukkan 96,72% subjek mencapai serokonversi 1:8 dan 94,15% subjek mencapai serokonversi 1:16 dengan nilai GMT 142,74 (peningkatan 19,38 kali dari *baseline*) pada 1 bulan setelah dosis kedua. Profil imunogenisitas juga menunjukkan konsistensi 3 lot vaksin.
 - Hasil studi fase IV (EV08) menunjukkan 91,5% subjek mencapai serokonversi 1:8 dan 84,6% subjek mencapai serokonversi 1:16 pada 1 bulan setelah dosis kedua dengan nilai GMT 70,9 (kenaikan 14,6 kali dari *baseline*).
4. Data keamanan menunjukkan bahwa vaksin Inlive dapat ditoleransi dengan baik:
 - *Solicited AE* yang dilaporkan terbanyak (>10%) adalah demam (20-44%), diare (12-14%), kemerahan (12%), anoreksia (11,67%).
 - *Unsolicited AE* yang berhubungan dengan vaksin adalah *metabolic and nutritional* (0,1%), *respiratory, thoracic, and mediastinal disorders* (0,38%), *general disorder* (0,1%), demam (1,7%), pneumonia (0,8%), batuk (1,7%), *nasal discharge* (1,7%).
 - SAE yang berhubungan dengan vaksin adalah *non-EV71 positive cases* (4 subjek), *gastrointestinal disorders* (1 subjek), bronchial asthma (1 subjek), pneumonia (1 subjek), bronchitis (1 subjek).

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data mutu, khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi baru Inlive injeksi diterima dengan indikasi dan posologi sebagai berikut:

Indikasi

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 than EV71 (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 0.5ml each, at 1-month interval.