

Public Assessment Report

AWcorn

INFORMASI PRODUK

- Nama obat : **AWcorn**
Bentuk sediaan : Injeksi
Zat aktif : Tiap 0.5 mL Prefilled Syringe mengandung 15 µg mRNA of SARS-CoV-2Virus S-RBD
- Kemasan : Dus, 1 prefilled syringe @ 0,5 mL
- Pendaftar : PT. Etana Biotechnologies Indonesia Produsen
Produsen : Yuxi Walvax Biotechnology Co., Ltd., China
Kategori Registrasi : Registrasi Obat dengan produk biologi baru
Indikasi yang diajukan : *For active immunization to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in individuals 18 years of age and older*
- Posologi yang diajukan : *- A 2-dose primary series (0.5 mL each) with an interval of 28 days between doses administered intramuscularly into the deltoid muscle of the upper arm in individuals aged 18 years and above;*
- A heterologous booster dose (0.5 mL) administered intramuscularly into the deltoid muscle of the upper arm in individuals aged 18 years and above who have completed the 2-dose primary series with inactivated COVID-19 vaccines at least 6 months ago.

PENGANTAR

AWcorn merupakan vaksin mRNA yang mengkode protein spike receptor-binding domain (RBD). Bulk mRNA dari SARS-CoV-2 merupakan molekul mRNA yang mengkode SARS-CoV-2 spike protein receptor binding domain (S-RBD) melalui proses transkripsi in vitro, reaksi 5'-end capping, dan pemurnian. Bulk diencapsulating dengan lipid nanoparticles (LNP), kemudian ultrafiltrasi dan filtrasi.

ASPEK MUTU

AWcorn merupakan vaksin mRNA yang mengkode protein spike receptor-binding domain (RBD). Bulk mRNA dari SARS-CoV-2 merupakan molekul mRNA yang mengkode SARS-CoV-2 spike protein receptor binding domain (S-RBD) melalui proses transkripsi in vitro, reaksi 5'-end capping, dan pemurnian. Bulk diencapsulating dengan lipid nanoparticles (LNP), kemudian ultrafiltrasi dan filtrasi.

Zat tambahan adalah Cationic Lipid 9001 198.9 µg, Cholesterol 77.65 µg, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (Dspc) 39.15 µg, Peg2000-dmg 18.75 µg, Monobasic Potassium Phosphate 0.10 mg, Disodium Hydrogen Phosphate Dodecahydrate 1.535 mg, Sodium Chloride 4.40 mg, Water For Injection. Vaksin AWcorn didaftarkan dengan bentuk sediaan injeksi yang dikemas dalam prefilled syringe dengan 1 besar kemasan, yaitu Dus, 1 prefilled syringe @ 0,5 mL. Vaksin ini harus disimpan pada suhu Dingin (2°-8°C).

Zat aktif

Bulk mRNA dari SARS-CoV-2 merupakan molekul mRNA yang mengkode SARS-CoV-2 spike protein receptor binding domain (S-RBD) melalui proses transkripsi in vitro, reaksi 5'-end capping, dan pemurnian. Bulk diencapsulating dengan lipid nanoparticles (LNP), kemudian ultrafiltrasi dan filtrasi.

Obat Jadi

Vaksin AWcorn diproduksi oleh Yuxi Walvax Biotechnology Co., Ltd., China. Proses produksi dari Formulasi sampai dengan Pengemasan dilakukan di fasilitas Yuxi Walvax Biotechnology Co., Ltd., China,

Proses produksi secara umum terdiri atas Formulasi, Filtrasi, *Aseptic filling*, *Visual inspection*, *Packaging*, *Release* dan 2°-8°C, Uraian proses produksi diserahkan dengan rincian dan memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan, mencakup proses formulasi, fill finish 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 hasil uji bets yang digunakan dalam uji klinik, data stabilitas jangka panjang, variabilitas proses produksi maupun metode analisis dan data pengembangan proses yang relevant. Data stabilitas Produk jadi Vaksin AWcorna mendukung penyimpanan obat jadi selama 9 bulan ada suhu 2°-8°C.

ASPEK KHASIAT KEAMANAN

STUDI NONKLINIK

Studi Nonklinik yang diserahkan adalah studi efikasi dan imunogenisitas pada hamster yang dichallenge (2 studi), studi imunogenisitas pada monyet (2 studi), toksisitas pada mencit, kelinci dan marmot (4 studi) yang menerima vaksin mRNA.

Kesimpulan data non klinik:

- Vaksin dapat menginduksi respons imun, tidak ada kematian pada hewan, dan memberi perlindungan pada hewan yang diinfeksi oleh virus (challenge) (penurunan viral load pada monyet tidak proporsional dengan peningkatan dosis).
- Pemilihan dosis pada tahap uji klinik mempertimbangkan dosis pada uji non klinik yaitu dosis pada mencit 2 dan 30 µg (1 dosis), 2 dan 10 µg (2 dosis) menginduksi antibodi dan memberikan proteksi, dosis pada monyet 200 dan 2000 µg (1 dosis), 50 dan 200 µg (2 dosis), 100 dan 1000 µg (3 dosis) yang diasumsikan 10 kali dosis manusia aman.

STUDI KLINIK

Terdapat 5 Studi klinik yang diserahkan sebagai berikut :

1. Uji Klinik Fase IB (ChiCTR2000039212) dengan jumlah subjek total 120
2. Uji Klinik Fase II (ChiCTR2100041855) dengan jumlah subjek total 420
3. Uji Klinik Fase III (NCT04847102) dengan jumlah subjek total 28.000
4. Uji Klinik Fase IIIB Booster (ChiCTR2100053551) dengan jumlah subjek total 1400
5. Uji Klinik Fase III Booster (ChiCTR2100053701) dengan jumlah subjek total 300

Hasil evaluasi terhadap studi di atas sebagai berikut:

1. Imunogenisitas
 - a. Antibodi netralisasi terhadap SARS-CoV-2 live virus diamati tertinggi pada vaksin dengan kekuatan 15 µg dibanding kekuatan lain yaitu 5 mcg, 10 mcg, 20 mcg dan 25 mcg.
 - b. Terdapat peningkatan titer antibodi humoral dan seluler 28 hari setelah vaksinasi kedua dosis 15 mcg dengan 95% dan 71,67% subjek serokonversi terhadap antibodi netralisasi SARS-Cov-2 live virus dan titer antibodi netralisasi 132,5 dan 19,6 9 (studi fase Ib dan II).
 - c. Pemberian booster heterologus menunjukkan titer antibodi yang lebih tinggi dibandingkan vaksin dari platform inaktivasi, subjek serokonversi 97,25% (studi ARCov-006 dan 007) dan titer antibodi netralisasi live virus terhadap SARS-CoV-2 wild type 28 hari setelah booster mencapai 106,0 (studi ARCov-006) dan 242,4 (studi ARCov-007).
2. Efikasi
 - a. Efikasi vaksin terhadap Omicron di Indonesia (VE) sebesar 26,93% (any severity) dan 71,17% (moderate).
 - b. Berdasarkan perhitungan ekstrapolasi fase III, efikasi vaksin terhadap wild type sebesar 83,58%. Sementara berdasarkan perhitungan data titer antibody fase Ib, efikasi vaksin terhadap wild type mencapai 91,5%. Namun nilai efikasi wild type yang akan dicantumkan dalam factsheet adalah 83,58% mengingat metode ekstrapolasi paling mendekati dengan rekomendasi WHO yang mempersyaratkan meta-analisis data-data efektivitas vaksin untuk ekstrapolasi efikasi.
3. Keamanan
 - a. Profil keamanan secara keseluruhan dapat ditoleransi.
 - b. Tidak ada kematian berhubungan dengan vaksin, hanya 3 SAE berhubungan dengan vaksin dan sembuh (fase III, skin mass / erythema multiforme), serta profil
 - c. Kejadian Adverse Events solicited yang lebih dari 10%:
 - Berdasarkan studi fase I (n=20), fase II (n=120) dan booster (n=200) yaitu demam ~90%, nyeri pada tempat penyuntikan ~70%, sakit kepala ~45%, fatigue ~40%, myalgia 15-25%, chills, bengkak, pruritus ~10%.

- Berdasarkan studi fase III (n=4536) dan booster (n=700) yaitu demam ~40%, nyeri pada tempat penyuntikan, fatigue, myalgia ~20%, sakit kepala ~30%, chills~35%.

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Awcorna merupakan vaksin mRNA yang mengkode protein spike receptor-binding domain (RBD). Bulk mRNA dari SARS-CoV-2 merupakan molekul mRNA yang mengkode SARS-CoV-2 spike protein receptor binding domain (S-RBD) melalui proses transkripsi in vitro, reaksi 5'-end capping, dan pemurnian. Bulk diencapsulating dengan lipid nanoparticles (LNP), dan diproses lebih lanjut untuk menghasilkan produk jadi vaksin.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, pembuatan zat aktif yang dimulai dari *master cell bank* dan produk jadi Awcorna telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan awal, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk vaksin yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan shelf-life, dan menghasilkan bets yang konsisten. Parameter kritis dan atribut mutu kritis ditetapkan dan dimonitor selama validasi dan proses pembuatan. Hasil pengujian memenuhi spesifikasi yang ditetapkan. Masa kadaluarsa produk telah dibuktikan dengan hasil studi stabilitas yang menunjukkan kestabilan mutu produk selama penyimpanan.

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

- a. Aspek yang menguntungkan
 - i. Vaksin dapat memberikan respon imun yang baik yaitu:
 - Vaksin dapat menginduksi respons imun dan dapat memberi perlindungan pada hewan yang diinfeksi oleh virus (challenge).
 - Terdapat peningkatan titer antibodi humoral dan seluler 28 hari setelah vaksinasi kedua dosis 15 mcg dengan 95% dan 71,67% subjek serokonversi terhadap antibodi netralisasi SARS-Cov-2 live virus dan titer antibodi netralisasi 132,5 dan 19,6 9 (studi fase Ib dan II).
 - Pemberian booster heterologus menunjukkan titer antibodi yang lebih tinggi dibandingkan vaksin dari platform inaktivasi.
 - Efikasi vaksin terhadap wild type sebesar 83,58% memenuhi persyaratan yang ditetapkan.
 - ii. Vaksin ini diperlukan untuk melengkapi vaksin Covid-19 di Indonesia, merupakan vaksin dengan platform mRNA yang dapat disimpan pada suhu 2-8°C dimana rantai dingin pada suhu tersebut sudah tersedia di seluruh wilayah Indonesia.
 - iii. Profil keamanan secara keseluruhan dapat ditoleransi.
 - iv. Tidak ada kematian berhubungan dengan vaksin.
- b. Aspek yang tidak menguntungkan
 - i. Terdapat 3 SAE yang berhubungan dengan vaksin, namun dapat disembuhkan.
 - ii. Efek samping yang paling sering dilaporkan setelah vaksinasi primer adalah demam, nyeri di tempat suntikan, sakit kepala, fatigue, nyeri otot, pembengkakan, dan mual dengan derajat keparahan mayoritas ringan-sedang.
 - iii. Efek samping yang paling sering dilaporkan setelah vaksinasi *booster* adalah demam, sakit kepala, fatigue, diikuti dengan menggigil, nyeri otot, nyeri sendi, mual, muntah diare, ruam dan nyeri di tempat suntikan diikuti oleh pembengkakan di tempat suntikan, pruritus dan eritema dengan derajat keparahan mayoritas ringan-sedang.
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan
 - i. Tidak ada studi yang mendukung penggunaan vaksin pada usia di bawah 18 tahun.

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Secara keseluruhan vaksin Awcorna menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan virus SARS-Cov-2. Risiko penggunaan vaksin minimal, dapat diprediksi dan tidak ada issue keamanan baru. **Dengan demikian dipertimbangkan manfaat vaksin Awcorna lebih besar daripada risikonya, sehingga dapat digunakan sebagai salah satu vaksin untuk penanggulangan pandemic COVID-19.**

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Awcora diterima dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication

For active immunization to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in individuals 18 years of age and older.

Posology

- *A 2-dose primary series (0.5 mL each) with an interval of 28 days between doses administered intramuscularly into the deltoid muscle of the upper arm in individuals aged 18 years and above;*
- *A heterologous booster dose (0.5 mL) administered intramuscularly into the deltoid muscle of the upper arm in individuals aged 18 years and above who have completed the 2-dose primary series with inactivated COVID-19 vaccines at least 6 months ago.*