

Public Assessment Report
COVOVAX

INFORMASI PRODUK

Nama Produk : Covovax
Zat aktif : Tiap dosis mengandung
Recombinant spike protein of SARS-CoV-2 virus 5 µg
Bentuk sediaan : Larutan injeksi
Kemasan : Dus, 50 vial @ 5 mL (10 dosis)
Pendaftar : PT. Indofarma
Produsen : Serum Institute of India Pvt. Ltd., India
Kategori registrasi : Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan : *COVOVAX is indicated for active immunization of individuals ≥ 18 years old for the prevention of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2.*
Posologi yang diajukan : *Individuals 18 years of age and older
COVOVAX vaccination course consists of two separate doses of 0.5 ml each.
The second dose should be administered not less than 21 days after the first dose.
It is recommended that individuals who receive a first dose of COVOVAX complete the vaccination course with COVOVAX.*

There are no data available on the interchangeability of COVOVAX with other COVID-19 vaccines to complete the primary vaccination course. Individuals who have received a first dose of COVOVAX should receive the second dose of COVOVAX to complete the vaccination course.

Paediatric population

The safety and efficacy of COVOVAX in children and adolescents (aged < 18 years old) have not yet been established. No data are available.

Elderly population

No dose adjustment is required in elderly individuals ≥ 65 years of age.

Method of administration

COVOVAX is intended for Intramuscular (IM) injection only, preferably in the deltoid muscle.

Do not inject the vaccine intravascularly, subcutaneously or intradermally.

The vaccine should not be mixed in the same syringe with any other vaccines or medicinal products. Do not dilute.

PENGANTAR

Vaksin Covovax akan menjadi Vaksin COVID-19 ke-11 dengan Izin Penggunaan Darurat/*Emergency Use Authorization* (EUA) dari Badan POM. Vaksin Covovax merupakan vaksin dengan teknologi *platform* rekombinan protein subunit glikoprotein *spike* menggunakan vaksin *adjuvant* Matrix-M1.

Vaksin Covovax diproduksi oleh Serum Institute of India Pvt. Ltd., India (SII). Evaluasi aspek keamanan, imunogenisitas, dan efikasi Vaksin Covovax mengacu pada data uji pre-klinik dan uji klinik yang dilakukan di Australia, Amerika Serikat, Meksiko, Inggris (*United Kingdom/UK*), dan Afrika Selatan. Untuk memastikan khasiat dan keamanan Vaksin Covovax telah memenuhi persyaratan evaluasi vaksin yang dikeluarkan oleh *World Health Organization* (WHO), SII juga telah melakukan uji klinik fase 2/3 di India.

Mengingat vaksin ini adalah vaksin baru, maka evaluasi dilakukan terhadap aspek mutu, efikasi dan keamanan. Evaluasi efikasi dan keamanan dilakukan pada data non klinik dan klinik vaksin Covovax.

ASPEK MUTU

Terkait aspek mutu dan pemenuhan Standar CPOB, hasil evaluasi vaksin Covovax mulai dari bahan awal, *bulk* antigen, hingga produk vaksin, termasuk evaluasi terhadap mutu, vaksin Covovax telah memenuhi syarat sesuai standar evaluasi mutu yang berlaku secara Internasional. Standar yang dimaksud antara lain standar dari WHO, *United States Food and Drug Administration* (US-FDA), dan *European Medicines Agency* (EMA).

Zat aktif

Fasilitas produksi di SII India site Hadapsar dan Manjari.

Zat aktif merupakan protein subunit yaitu glikoprotein *spike* (SP yang diekspresikan oleh *Spodoptera frugiperda* (Sf9) insect cells, kemudian membentuk homotrimers dengan teknologi nanopartikel, yang nantinya akan berikatan dengan reseptor human angiotensin-converting enzyme 2 (hACE2).

Proses upstream dilakukan dengan ekspansi Sf9 dengan media bebas serum (SFM), infeksi dengan baculovirus inoculum (BVI) yang mengkode SARS-CoV-2 rS protein, kemudian terjadi ekspresi SARS-CoV-2 rS protein di permukaan sel Sf9.

Proses downstream dilakukan dengan panen, mikrofilter/sentrifugasi, ekstraksi dengan *detergent treatment* dan klarifikasi dengan filtrasi 0,2 µm. Dilanjutkan dengan proses kromatografi yaitu kromatografi anion exchange (TMAE resin), nanofiltrasi, kromatografi afinitas (Lentil Lectin resin), filtrasi akhir 0,2 µm menghasilkan zat aktif protein SARS-CoV-2 rS yang murni.

Proses karakterisasi dan pemeriksaan pengotoran dilakukan dengan membandingkan dengan produk produksi Novavax Inc, validasi proses dan analisis *bets* dilakukan dengan hasil yang konsisten dan stabil.

Produk Jadi

Vaksin menggunakan adjuvant Matrix-M1 50µg dan bufer sodium phosphate heptahydrate, sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium chloride dan polysorbate 80. Pada proses produksi dilakukan filtrasi 0,2 µm, kemudian pengisian aseptik, dan pengemasan. Validasi proses juga dilakukan dan menunjukkan konsistensi produksi.

Stabilitas vaksin $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ dan $25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\%$ RH ditunjukkan melalui data dalam 3 bulan sehingga data dapat disetujui untuk 6 bulan.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK EFIKASI DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Data non-klinik yang diserahkan adalah imunogenisitas (6 studi), studi efikasi (uji tantang/*challenge*) (6 studi), dan toksisitas (1 studi) pada mencit, tikus, hamster, monyet, baboon yang menerima vaksin + adjuvant, memberikan hasil sebagai berikut:

- Vaksin dengan penambahan adjuvan menginduksi titer antibodi IgG, antibodi fungsional penghambat reseptor hACE2, antibodi netralisasi dan respon sel T yang dibandingkan tanpa adjuvan.
- Uji tantang menunjukkan titer virus tidak terdeteksi di jaringan paru hewan model yang divaksinasi, tidak ada abnormalitas pada pengamatan berat badan, hematologi, kimia darah, suhu, aktivitas hewan model.
- Pemberian 2 dosis vaksin $5\text{ }\mu\text{g}$ + adjuvan Matrix-M $50\text{ }\mu\text{g}$ dengan interval 21 hari menunjukkan potensi efikasi / imunogenisitas dan keamanan yang baik.
- Uji toksisitas pada pemberian 4 dosis vaksin $50\text{ }\mu\text{g}$ + adjuvan Matrix-M $50\text{ }\mu\text{g}$ menunjukkan tidak ada kematian dan vaksin dapat ditoleransi dengan baik. Toksikologi reproduksi dengan pemberian 4 dosis vaksin $5\text{ }\mu\text{g}$ + adjuvan Matrix-M $10\text{ }\mu\text{g}$ menunjukkan potensi keamanan pada janin, dan adanya antibodi maternal.

Studi	Uji	Hewan model	Intervensi	Hasil
702-037	Imunogenisitas	Mencit betina BALB/c (<i>Mus musculus</i>) n=69	Ebola Virus Glycoprotein dalam PBS + adjuvant Matrix M1, diberikan terpisah atau campur 1 syringe	Penyuntikan menginduksi antibodi IgG tinggi jika dicampur dalam 1 syringe, atau pada site yang sama
702-089	Imunogenisitas	mencit betina BALB/c (<i>Mus musculus</i>) n= 100	3 jenis konstruk vaksin $1\text{ }\mu\text{g}$, $10\text{ }\mu\text{g}$ dengan/tanpa adjuvant Matrix-M $5\text{ }\mu\text{g}$	BV2365 (Protein hasil konstruk seluruh rantai protein S dengan mutasi putative furin) $10\text{ }\mu\text{g}$ + adjuvan $5\text{ }\mu\text{g}$, 2 dosis interval 14 hari, meningkatkan antibodi IgG, antibodi fungsional (ikatan reseptor hACE2 ke protein SARS-CoV-2 spike)
702-095	Imunogenisitas	mencit betina BALB/c (<i>Mus musculus</i>) n= 15	Vaksin BV2373 $10\text{ }\mu\text{g}$ dengan / tanpa adjuvan Matrix-M $5\text{ }\mu\text{g}$	Vaksin $10\text{ }\mu\text{g}$ + adjuvant $5\text{ }\mu\text{g}$, 2 dosis interval 21 hari, meningkatkan titer antibodi IgG, antibodi fungsional penghambat reseptor hACE2, dan respon sel T yang jauh lebih tinggi dibandingkan tanpa adjuvan
20-304	Imunogenisitas	mencit betina BALB/c (<i>Mus musculus</i>) n= 60	Vaksin BV2373 $1\text{ }\mu\text{g}$, $10\text{ }\mu\text{g}$ dengan / tanpa adjuvan Matrix-M $5\text{ }\mu\text{g}$	Vaksin $10\text{ }\mu\text{g}$ + adjuvant $5\text{ }\mu\text{g}$, 2 dosis interval 21 hari, meningkatkan titer antibodi IgG, antibodi fungsional penghambat reseptor hACE2, dan respon sel T yang lebih tinggi dibandingkan adjuvant alum.
702-087	Imunogenisitas	olive baboons (<i>Papio anubis</i>) n=10	Vaksin BV2373 $1\text{ }\mu\text{g}$, $5\text{ }\mu\text{g}$, $25\text{ }\mu\text{g}$ dengan / tanpa adjuvan Matrix-M $50\text{ }\mu\text{g}$	Vaksin $5\text{ }\mu\text{g}$ + adjuvant $50\text{ }\mu\text{g}$, 2 dosis interval 21 hari, meningkatkan titer antibodi IgG, antibodi fungsional penghambat reseptor hACE2, antibodi netralisasi dan respon sel T tertinggi.

Studi	Uji	Hewan model	Intervensi	Hasil
702-090	Uji tantang	mencit betina BALB/c (<i>Mus musculus</i>) n= 100	3 jenis konstruk vaksin 1 µg, 10µg dengan/tanpa adjuvant Matrix-M1 5µg	BV2373 (protein S dengan mutasi putative furin dan substitusi 2 proline ke domain HR1) 10µg + adjuvant 5µg, 2 dosis interval 14 hari, meningkatkan antibodi IgG, antibodi fungsional penghambat reseptor hACE2, antibodi netralisasi. Pada uji tantang, titer virus tidak terdeteksi di jaringan paru.
702-092	Uji tantang	mencit betina BALB/c (<i>Mus musculus</i>) n= 100	Vaksin BV2373 0,01 µg, 0,1 µg, 1 µg, 10µg dengan / tanpa adjuvan Matrix-M 5 µg	Vaksin 1 µg dan 10 µg + adjuvant 5 µg, 2 dosis interval 14 hari, meningkatkan titer antibodi IgG, antibodi fungsional penghambat reseptor hACE2, dan antibodi netralisasi tertinggi. Pada uji tantang, berat badan stabil, titer virus tidak terdeteksi di jaringan paru, tidak berpotensi VAERD (<i>vaccine associated enhanced respiratory disease</i>) di histologi paru.
702-093	Uji tantang	golden Syrian hamster (<i>Mesocricetus auratus</i>) n=32	Vaksin BV2373 1 µg, 10µg + adjuvan Matrix-M 15 µg	Vaksin 10 µg + adjuvant 15 µg, 2 dosis interval 14 hari, meningkatkan titer antibodi IgG, antibodi fungsional penghambat reseptor hACE2 tertinggi. Pada uji tantang, perubahan berat badan dan aktivitas pada seluruh kelompok, tetapi penurunan signifikan terjadi pada placebo.
702-094	Uji tantang	Monyet cynomolgus macaque (<i>Macaca fascicularis</i>) n=24	Vaksin BV2373 2,5 µg, 5 µg, 25 µg + adjuvan Matrix-M 25 µg, 50 µg	Vaksin 5 µg + adjuvant 50 µg, 2 dosis interval 21 hari, meningkatkan titer antibodi IgG, antibodi fungsional penghambat reseptor hACE2, antibodi netralisasi. Pada uji tantang, titer virus tidak terdeteksi di jaringan paru.
702-095	Uji tantang	Monyet cynomolgus macaque (<i>Macaca fascicularis</i>) n=24	Vaksin BV2373 5 µg, 25 µg + adjuvan Matrix-M 50 µg	Vaksin 5 µg + adjuvant 50 µg, 2 dosis interval 21 hari, menunjukkan titer antibodi IgG, antibodi fungsional penghambat reseptor hACE2, antibodi netralisasi tertinggi. Pada uji tantang, titer virus tidak terdeteksi di bronchoalveolar lavages dan trakea, sangat rendah di nasal wash. Tidak ada abnormalitas pada pengamatan berat badan, hematologi, reaksi lokal setelah pemberian vaksin, sedangkan perubahan setelah uji tantang adalah penurunan konsumsi makanan, suhu dan terjadi diare, tetapi dikatakan tidak berhubungan.
702-115	Uji tantang	Monyet cynomolgus macaque (<i>Macaca fascicularis</i>) n=6	Vaksin BV2373 5 µg + adjuvan Matrix-M 50 µg	Vaksin 5 µg + adjuvant 50 µg, 2 dosis interval 28 hari, menginduksi titer antibodi IgG, tetapi sangat rendah menginduksi respons sel T. Tidak ada abnormalitas pada pengamatan berat badan dan suhu, hematologi, dan kimia darah setelah pemberian vaksin. Pengamatan baru sampai hari ke 57 (sekitar 1 bulan setelah dosis ke2) (interim analysis).
702-091	Toksistas	Kelinci New Zealand White n=90	Vaksin BV2373 50 µg dengan/tanpa adjuvan Matrix-M 50 µg 4 dosis.	Vaksin dengan / tanpa adjuvan dapat ditoleransi dengan baik, tidak ada kematian, tidak ada abnormalitas pada pemeriksaan fisik, berat badan, konsumsi makanan, suhu, berat organ, dan observasi makroskopik pada nekropsi. Observasi mikroskopik menunjukkan inflamasi minimal pada semua vaksin dengan / tanpa adjuvan.
702-096	Toksistas	Pilot study tikus Sprague Dawley n=8 Main study tikus Sprague Dawley n=150	Vaksin BV2373 10µg + adjuvan Matrix-M 20µg Vaksin BV2373 5µg + adjuvan Matrix-M 10µg	Vaksin 10µg + adjuvant 20µg, 2 dosis interval 14 hari, meningkatkan titer antibodi IgG, dan tidak ada abnormalitas pada pengamatan berat badan, konsumsi makan dan patologi makroskopik Vaksin 5µg + adjuvant 10µg, 2 dosis interval 14 hari, dan tambahan 2 dosis pada D7 dan D15 gestasi, meningkatkan titer antibodi IgG, dan tidak ada abnormalitas pada pengamatan berat badan, konsumsi makan dan patologi makroskopik, tidak ada kematian. Reproductive toxicology: pada janin, ada maternal antibody, tidak ada efek pada bb, tidak ada malformasi pada janin (gross pathology).

Studi Klinik

- Dari aspek khasiat atau efikasi Vaksin Covovax, hasil pengamatan 7 hari setelah pemberian dosis kedua pada dewasa usia 18 tahun atau lebih dengan status imun negatif (seronegatif) berkisar antara 89,7%-90,4% pada semua kasus COVID-19 dengan berbagai tingkat keparahan, sementara pada kasus dengan tingkat keparahan sedang – berat berkisar antara 86,9%-100%. Efikasi vaksin pada kelompok lanjut usia berdasarkan uji klinik fase 3 di Inggris adalah 88,9%. Di samping itu, hasil uji klinik fase 2/3 di India menunjukkan respons imun yang baik dari pengukuran 14 hari setelah pemberian Vaksin Covovax dosis kedua.

- Hasil evaluasi secara rinci dari aspek keamanannya, kejadian efek samping yang dilaporkan dari uji klinik Vaksin Covovax umumnya bersifat ringan hingga sedang. Efek samping yang paling sering dilaporkan, antara lain nyeri lokal (23,9% - 32%), *tenderness* (9,9% - 11,4%), sakit kepala (15,5% - 19,9%), kelelahan/*fatigue* (8,7% - 17,9%), nyeri otot/*myalgia* (8,5% - 15,5%), dan demam (3,5% - 14,4%).

Studi	Desain	N Kriteria subjek	Dosis (µg)	Skedul	Pengamatan post dose 2	GMT (EU/mL) (SC%)	GMT IgG (EU/mL) (SC%) 18-59 tahun	GMT (EU/mL) (SC%) >60 tahun	Efikasi (%)	Efikasi subjek naïve (%)	Efikasi subjek sero+ (%)	AE >10% dosis 1, dosis 2 (%)
Fase I/II 2019nCoV-101 Part 1 Australia Interim report D189	<i>first-in-human, randomized, observer-blinded, placebo-controlled trial</i>	131 Dewasa 18-59 tahun Sehat Tidak ada riwayat Covid-19	Vaksin + adjuvan (µg) 25+0 5+50 25+50 placebo 1 dosis 2 dosis	0,21	Imunogenisitas humoral 14 hari, seluler 7 hari Solicited AE 7 hari Unsolicited AE 49 hari. FU 1 tahun		D35= 63160,4 (100%) D189 = 5434,1 (100%)					Lokal 92,3% pain (38,5%, 57,7%), tenderness (65,4%, 80,8%) Sistemik 76,9% headache (23,1%, 46,2%), fatigue (30,8%, 46,2%), malaise (11,5%, 34,6%), joint pain (<10%, 26,9%), dan muscle pain (23,1%, 46,2%) Unsolicited AE berhubungan 26,9% pruritus, penurunan Hb, peningkatan fungsi hati, papule, infeksi saluran nafas atas, sakit kepala (masing-masing 3,8%) Tidak ada kematian
Part 2 Australia US Interim report D35	<i>randomized, placebo-controlled, observer-blinded</i>	1283 Dewasa 18-84 tahun Sehat Tidak ada riwayat Covid-19	Vaksin + adjuvan (µg) 5+50 25+50 placebo 1 dosis 2 dosis booster	0,21 D189 booster / placebo	Imunogenisitas humoral 14 hari, seluler 7 hari Solicited AE 7 hari Unsolicited AE 49 hari. FU 1 tahun	44420,9 (98,3%) naïve 43865,2 (98,7%) sero+ 93360,8 (75%)	65019,1 (99,2%)	28136,6 (97,4%)				Lokal : pain (26,9%, 45,6%), tenderness (48,2%, 65,2%) Sistemik: headache (21,6%, 29,6%), fatigue (23,1%, 35,6%), malaise (12,2%, 26,4%), joint pain (<10%, 14,8%), dan muscle pain (20%, 30,8%). Unsolicited AE berhubungan pruritus (0,6%), lymphadenopathy (0,4%), and pyrexia (0,3%). Tidak ada kematian, tidak ada SAE.
Fase II A/B 2019nCoV-501 South Africa	<i>Randomized, Observer-Blinded, Placebo Controlled</i>	4408 Dewasa 18-<65 tahun (cohort 1&2), 65-<85 (cohort 1) Cohort 1: HIV- Cohort 2: HIV+ Tidak ada riwayat Covid-19	2 dosis interval 21 hari SARS-CoV-2 rS (5 µg) + Matrix-M1 adjuvant (50 µg)	0,21	Efikasi 7 hari, Imunogenisitas humoral 14 hari Solicited AE 7 hari Unsolicited AE 49 hari. FU 1 tahun	46151,1 (98,4%) HIV- 47103,8 (98,5%) HIV+ 31210,8 (96,9%)			49,7% Mod/ sev 40,8% HIV- 54,5% Mod/ sev 45,8%	48,6% (analisis primer) Mod/ sev 37,6% Varian B.1.351 (Beta) 43% HIV- 55,4% Mod/ sev 44,7% Varian B.1.351 (Beta) 51%	54,5% Mod/ sev 55,2% HIV- 52,3% Mod/ sev 51,7%	Naïve: Lokal : pain (27,6%, 26,9%), tenderness (15,9%, 18,1%); Sistemik: headache (17,4%, 15,4%), fatigue (12%, 10%), muscle pain (12,3%, 11,9%). Sero+: Lokal : pain (25,6%, 26,1%), tenderness (17%, 15,6%); Sistemik: headache (17,3%, 13,8%), fatigue (11,6%, 9,3%), muscle pain (10,9%, 11,1%). Unsolicited AE berhubungan sakit kepala (0,8%). Kematian tidak berhubungan.

Fase III 2019nCoV-301 US Mexico	<i>Randomized, Observer-Blinded, Placebo Controlled</i>	29949 Dewasa ≥18 tahun Sehat Tidak ada riwayat Covid-19	2 dosis interval 21 hari SARS-CoV-2 rS (5 µg) + Matrix-M1 adjuvant (50 µg)	0,21	Efikasi 7 hari Imunogenisitas Solicited AE 7 hari Unsolicited AE 49 hari. FU 1 tahun	51419,6 (97,1%) Naïve 48918 (97,3%) Sero+ 119620,4 (92,9%)	66762,7 (97,9%) Naïve 63890,4 (98%) Sero+ 121290,7 (96,2%) (18-64 tahun)	39464,6 (96,3%) Naïve 37594,3 (96,6%) Sero+ 116955 (87,5%) (65-84 tahun)		90,4% 91,5% (18-64 tahun) 57,46% (65-84 tahun) Mod/ sev 100% VoC/ Vol 93,18%	Lokal : pain (34,37%, 59,67%), tenderness (52,29%, 73,42%) Sistemik: headache (24,93%, 44,45%), fatigue (25,63%, 49,51%), malaise (14,72%, 38,94%), joint pain (<10%, 22,22%), muscle pain (22,7%, 48,08%), nausea/vomiting (<10%, 11,26%). Unsolicited AE berhubungan sakit pada tempat penyuntikan (6,2%), fatigue (3,54%), sakit kepala (2,66%), myalgia (2,95%), pruritus (1,48%), malaise (1,18%). Kematian tidak berhubungan.
--	---	---	--	------	--	---	---	---	--	--	--

Studi	Desain	N Kriteria subjek	Dosis (µg)	Skedul	Pengamatan post dose 2	GMT (EU/mL) (SC%)	GMT IgG (EU/mL) (SC%) 18-59 tahun	GMT (EU/mL) (SC%) >60 tahun	Efikasi (%)	Efikasi subjek naïve (%)	Efikasi subjek sero+ (%)	AE >10% dosis 1, dosis 2 (%)
Fase III 2019nCoV-302 UK	Randomized, Observer-Blinded, Placebo Controlled	15187 Dewasa 18-84 tahun Sehat Tidak ada riwayat Covid-19	2 dosis interval 21 hari SARS-CoV-2 rS (5 µg) + Matrix-M1 adjuvant (50 µg)	0,21	Efikasi 7 hari, Imunogenisitas humoral 14 hari Solicited AE 7 hari Unsolicited AE 49 hari. FU 1 tahun	46679,3 (98,9%) Naïve 44229,9 (99,1%) Sero+ 125489,8 (95,7%)	50659,6 (98,8%) (18-64 tahun)	37494,5 (99,2%) (65-84 tahun)		89,7% 89,8% (18-64 tahun) 88,9% (65-84 tahun) Mod/ sev 86,9% varian B.1.1.7 UK (Kent) (Alfa) 86,3% strain ancestral (Wuhan) 96,4%		Lokal : pain (30,7%, 51,9%), tenderness (54,9% %, 76,6%) Sistemik: headache (24,5%, 40,7%), fatigue (20,5%, 41%), malaise (11,6%, 31,5%), joint pain (<10%, 17,1%), muscle pain (22,3%, 41,1% %) Unsolicited AE berhubungan sakit (1,1%). Kematian tidak berhubungan. Profil keamanan pada yang menerima vaksin influenza terlihat tinggi pada reaksi lokal.
Fase II / III India Fase II	Randomized 3:1, observer- blind, controlled	1600 Dewasa ≥18 tahun Sehat Tidak ada riwayat Covid-19 Fase II n=200	2 dosis interval 21 hari Covovax vs. placebo	0,21	Safety FU 6 bulan				14 hari post dose 2 tidak ada kasus			sakit pada tempat penyuntikan (20%), pyrexia (8,7), sakit kepala (8%), malaise (6%), pain (6%), fatigue (1,3%), asthenia (0,7%), pain in extremity (0,7%), atralgia (0,7%)
Fase III		Fase III n=1400 940 safety cohort 460 imuno- genisi- tas	Covovax vs. Novavax	0,21	Imunogenisitas Solicited AE 7 hari FU 6 bulan	143506,4 (92,9%)			14 hari post dose 2 tidak ada kasus			Lokal : pain (23,9%, 32%), tenderness (9,9%, 11,4%) Sistemik: headache (15,5%, 19,9%), fatigue (8,7%, 17,9%), myalgia (8,5%, 15,5%), demam (3,5%, 14,4%) Tidak ada kematian, SAE tidak berhubungan dengan vaksin.

Evaluasi Khasiat dan Keamanan

Studi fase 3 Covovax di India dengan desain random, komparatif, *observer-blind* (imunogenisitas n=450) menunjukkan non inferioritas Covovax vs. Novavax berdasarkan pengamatan titer antibodi IgG anti-Spike (S) protein 14 hari setelah vaksinasi kedua, ditunjukkan oleh batas bawah 95% CI rasio GMT sebesar 0,79. Data ini juga didukung oleh pengamatan imunogenisitas berikut:

- a. Berdasarkan pengukuran titer antibodi netralisasi SARS-CoV-2, 92,5% subjek Covovax vs. 98,1% subjek Novavax serokonversi pada 14 hari setelah dosis kedua, kenaikan pra-post vaksinasi kedua sebesar 58,2 kali (GMT 3590,8 [1/dil]) vs. 62,8 kali (GMT 3970,1 [1/dil]).
- b. Berdasarkan pengukuran titer antibodi IgG anti protein S berdasarkan stratifikasi usia :
 - 18-59 tahun (n=433) = 142984,1 vs. 156694,4 EU/mL
 - >60 tahun (n=17) = 158450,4 vs. 84005,2 EU/mL

KEPUTUSAN

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

Indication

COVOVAX is indicated for active immunization of individuals ≥ 18 years old for the prevention of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2.

Dosage and Administration

Individuals 18 years of age and older

COVOVAX vaccination course consists of two separate doses of 0.5 ml each.

The second dose should be administered not less than 21 days after the first dose.

It is recommended that individuals who receive a first dose of COVOVAX complete the vaccination course with COVOVAX.

There are no data available on the interchangeability of COVOVAX with other COVID-19 vaccines to complete the primary vaccination course. Individuals who have received a first dose of COVOVAX should receive the second dose of COVOVAX to complete the vaccination course.

Paediatric population

The safety and efficacy of COVOVAX in children and adolescents (aged < 18 years old) have not yet been established. No data are available.

Elderly population

No dose adjustment is required in elderly individuals ≥ 65 years of age.

Method of administration

COVOVAX is intended for Intramuscular (IM) injection only, preferably in the deltoid muscle.

Do not inject the vaccine intravascularly, subcutaneously or intradermally.

The vaccine should not be mixed in the same syringe with any other vaccines or medicinal products. Do not dilute.