

**LEMBAR FAKTA BAGI PENYEDIA LAYANAN KESEHATAN *EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA)* /  
PERSETUJUAN PENGGUNAAN DARURAT VAXZEVRIA**

Badan Pengawas Obat dan Makanan Indonesia (BPOM) telah menerbitkan ***Emergency Use Authorization (EUA)***/Persetujuan Penggunaan Darurat untuk mengizinkan penggunaan VAXZEVRIA untuk keadaan darurat. VAXZEVRIA adalah vaksin yang dapat mencegah terinfeksi COVID-19. Baca Lembar Fakta ini untuk informasi tentang VAXZEVRIA sebelum melakukan vaksinasi.

**Emergency Use Authorization** untuk VAXZEVRIA digunakan untuk imunisasi aktif guna mencegah COVID-19 yang disebabkan oleh SARS-CoV-2, untuk yang berusia 18 tahun ke atas. Penggunaan vaksin ini harus sesuai dengan rekomendasi resmi.

VAXZEVRIA dikontraindikasikan pada orang yang hipersensitif terhadap bahan aktif atau salah satu eksipien sebagaimana tercantum dalam bagian **Komposisi**.

**CARA PEMBERIAN VAKSIN:**

Setiap dosis vaksin 0,5 ml diambil dengan syringe untuk penyuntikan secara intramuskuler. Jangan dikocok vialnya.

Vaksinasi primer dengan VAXZEVRIA terdiri dari dua dosis terpisah, dimana volume setiap dosisnya adalah 0,5 ml. Dosis kedua harus diberikan antara 4 sampai 12 minggu, lebih dianjurkan antara 8 sampai 12 minggu, setelah dosis pertama. (lihat bagian Sifat Farmakodinamik).

Dianjurkan agar penerima dosis pertama VAXZEVRIA menyelesaikan vaksinasinya dengan VAXZEVRIA. (lihat bagian Peringatan khusus dan tindakan pencegahan untuk penggunaan).

**Vaksinasi booster homolog**

Dosis booster (dosis ketiga) sebanyak 0,5 ml dapat diberikan kepada individu yang sebelumnya menerima vaksinasi primer 2 dosis dengan Vaksin VAXZEVRIA. Dosis ketiga harus diberikan setidaknya 6 bulan setelah menyelesaikan rangkaian vaksinasi primer.

**Vaksinasi booster heterolog**

Vaksin COVID-19 AstraZeneca sebanyak 0,5 mL (dosis penuh) diberikan kepada individu yang berusia 18 tahun keatas sebagai dosis booster heterolog setidaknya 6 bulan setelah melengkapi vaksinasi primer dengan vaksin Pfizer.

Populasi lansia: Tidak diperlukan penyesuaian dosis untuk usia ini.

Keamanan dan efikasi VAXZEVRIA pada anak dan remaja (usia <18 tahun) belum dapat dipastikan. Belum ada data untuk kelompok usia ini.

VAXZEVRIA tersedia dalam bentuk larutan injeksi dalam kemasan vial 5 mL. Produk ini tidak mengandung pengawet. Lihat Informasi lengkap pemberian resep EUA untuk dosis, cara pemberian, dan instruksi penyiapannya.

Penyedia layanan kesehatan wajib melaporkan semua kesalahan pengobatan dan **SEMUA KEJADIAN TIDAK DIINGINKAN/ KEJADIAN IKUTAN PASCA IMUNISASI (KIPI)** terkait VAXZEVRIA.

Lembar Fakta ini bisa saja sudah diperbarui. Untuk mengetahui Lembar Fakta terbaru, silahkan melihat [www.pom.go.id](http://www.pom.go.id). Untuk informasi tentang uji klinis yang menguji penggunaan VAXZEVRIA, silahkan melihat [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

## **PETUNJUK PEMBERIAN VAKSIN**

Bagian ini menyediakan informasi penting mengenai penggunaan VAXZEVRIA untuk imunisasi aktif guna mencegah terinfeksi COVID-19 yang disebabkan oleh SARS-CoV-2, pada individu yang berusia 18 tahun ke atas.

Silakan mengacu pada lembar fakta ini untuk informasi tentang penggunaan Vaksin VAXZEVRIA sesuai dengan persetujuan EUA.

### **Komposisi**

Setiap dosis (0,5 mL) mengandung Vaksin COVID-19 (rekombinan ChAdOx1-S\*) partikel virus (vp)  $5 \times 10^{10}$

*\*Rekombinan, adenovirus simpanse defisien replikasi yang pengkode glikoprotein Spike (S) SARS-CoV-2. Diproduksi di sel ginjal embrio manusia hasil modifikasi genetik (Human Embryonic Kidney / HEK) 293.*

Produk ini mengandung organisme hasil modifikasi genetik (GMO).

Vaksin ini berupa larutan injeksi. Larutan tersebut tidak berwarna hingga berwarna sedikit coklat, bening hingga sedikit buram dan bebas partikel dengan pH 6,6.

Eksipien: L-Histidin, L-Histidin hidroklorida monohidrat, Magnesium klorida heksahidrat, Polisorbit 80, Etanol, Sukrosa, Natrium klorida, Dinatrium edetat dihidrat, dan air untuk injeksi (*water for Injection*).

### **Indikasi**

VAXZEVRIA diindikasikan untuk imunisasi aktif guna mencegah terinfeksi COVID-19 yang disebabkan oleh SARS-CoV-2, pada individu yang berusia 18 tahun ke atas.

Penggunaan vaksin ini harus sesuai dengan rekomendasi resmi.

### **Kontraindikasi**

Hipersensitifitas terhadap bahan aktif atau eksipien yang tercantum di bagian Komposisi.

Pasien yang pernah mengalami trombosis vena dan/atau arteri mayor beserta kombinasi trombositopenia setelah vaksinasi dengan vaksin COVID-19 apa pun.

### **Dosis dan Pemberian Vaksin**

Vaksinasi primer VAXZEVRIA terdiri dari dua dosis terpisah masing-masing 0,5 ml. Dosis kedua harus diberikan antara 4 sampai 12 minggu, lebih dianjurkan antara 8 sampai 12 minggu, setelah dosis pertama. (lihat bagian Sifat Farmakodinamik).

Dianjurkan agar penerima dosis pertama VAXZEVRIA menyelesaikan vaksinasinya dengan VAXZEVRIA. (lihat bagian Peringatan khusus dan tindakan pencegahan untuk penggunaan).

### **Vaksinasi booster homolog**

Dosis booster (dosis ketiga) sebanyak 0,5 ml dapat diberikan kepada individu yang sebelumnya menerima vaksinasi primer 2 dosis dengan Vaksin VAXZEVRIA. Dosis ketiga harus diberikan setidaknya 6 bulan setelah menyelesaikan rangkaian vaksinasi primer.

### **Vaksinasi booster heterolog**

Vaksin COVID-19 AstraZeneca sebanyak 0,5 mL (dosis penuh) diberikan kepada individu yang berusia 18 tahun keatas sebagai dosis booster heterolog setidaknya 6 bulan setelah melengkapi vaksinasi primer dengan vaksin Pfizer.

#### Populasi Khusus

##### *Populasi Lansia*

Tidak diperlukan penyesuaian dosis untuk usia ini.

##### *Populasi Anak (Paediatric)*

Keamanan dan efikasi VAXZEVRIA pada anak dan remaja (usia <18 tahun) belum dapat dipastikan. Belum ada data untuk kelompok usia ini.

#### Cara Pemberian Vaksin

VAXZEVRIA hanya disuntikkan secara intramuskuler (IM), lebih dianjurkan disuntikkan pada otot deltoid.

### **INFORMASI PENTING UNTUK PEMBERIAN VAKSIN**

Vaksin harus diperiksa secara visual sebelum diberikan dan dibuang jika terlihat adanya partikel halus atau terlihat perbedaan tampilan dari yang telah ditetapkan. Jangan mengocok vial.

Setiap dosis vaksin 0,5 ml diambil dengan syringe dan selanjutnya disuntikkan secara intramuskular. Gunakan jarum dan syringe steril terpisah untuk setiap penerima vaksin. Setiap vial setidaknya mengandung sejumlah dosis yang tercantum pada vial. Adanya cairan yang tersisa setelah pengambilan dosis terakhir merupakan hal yang normal. Jika menggunakan syringe dan/atau jarum dengan volume yang diatur pas, jumlah cairan yang tersisa pada vial dapat saja cukup digunakan untuk dosis tambahan. Perhatian harus dilakukan untuk memastikan pemberian dosis penuh 0,5 mL. Jika larutan tersisa pada vial tidak cukup untuk satu kali dosis 0,5 ml, larutan tersisa tersebut harus dibuang. Jangan mengumpulkan vaksin sisa berlebih dari beberapa vial.

Vaksin tidak mengandung bahan pengawet. Teknik aseptik harus digunakan untuk pengambilan dosis vaksin untuk disuntikkan.

Setelah pengambilan dosis pertama, gunakan larutan yang tersisa pada vial sesegera mungkin dan maksimal dalam waktu 6 jam setelah pengambilan dosis pertama (dengan syarat larutan tersisa tersebut disimpan pada suhu 2 - 25°C). Buang setiap larutan vaksin yang tidak terpakai.

Untuk memudahkan pelacakan vaksin, nama dan nomor batch produk yang disuntikkan harus dicatat jelas untuk setiap penerima vaksin.

#### Pembuangan

VAXZEVRIA mengandung organisme hasil modifikasi genetik (GMO). Setiap vaksin yang tidak terpakai atau limbahnya harus dibuang sesuai dengan peraturan setempat. Tumpahan vaksin harus didisinfeksi dengan desinfektan antivirus yang sesuai.

### **PERINGATAN KHUSUS DAN TINDAKAN KEHATI-HATIAN SEBELUM PENGGUNAAN**

#### Keterlacakan

Untuk meningkatkan keterlacakan obat produk biologi, nama dan nomor batch produk yang disuntikkan harus secara jelas tercatat.

#### Hipersensitifitas dan anafilaksis

Reaksi hipersensitivitas, termasuk anafilaksis dan angioedema terjadi setelah pemberian Vaxzevria.

Sebagaimana halnya semua vaksin yang disuntikkan, perlakuan dan pengawasan medis yang sesuai harus selalu siap tersedia jika terjadi kasus anafilaksis setelah penyuntikkan vaksin.

Dosis tambahan vaksin tidak boleh diberikan kepada mereka yang pernah mengalami reaksi hipersensitivitas parah terhadap dosis VAXZEVRIA sebelumnya.

#### Penyakit yang sedang diderita saat vaksinasi

Sebagaimana vaksin lainnya, pemberian VAXZEVRIA harus ditunda pada orang yang sedang sakit demam akut berat. Namun demikian, adanya gejala infeksi ringan, seperti flu, dan/atau demam ringan tidak perlu membuat vaksinasi ditunda.

- Gangguan koagulasi *Tromboemboli kombinasi dengan trombositopenia*

Kombinasi trombositopenia yang disertai dengan trombosis termasuk trombosis dengan sindrom trombositopenia (TTS), sangat jarang ditemukan setelah vaksinasi dengan VAXZEVRIA selama penggunaan pasca-otorisasi. Di Inggris dan beberapa negara Eropa, persentase kejadian kombinasi ini tercantum pada **informasi Efek Samping**. Kelainan kombinasi ini muncul sebagai trombosis vena yang lazim ditemukan seperti trombosis vena, paru dan thrombosis arteri. Namun pada kasus yang langka, ditemukan pada tempat yang tidak biasa seperti trombosis sinus vena serebral, trombosis vena splanknikus, yang timbul bersamaan dengan trombositopenia. Sebagian kasus-kasus berakibat fatal. Data global menunjukkan mayoritas kasus-kasus fatal ini terjadi dalam dua puluh satu hari pertama setelah vaksinasi. Tingkat pelaporan setelah dosis kedua lebih rendah dibandingkan setelah dosis pertama. Lihat bagian Kontraindikasi. Profesional kesehatan harus berkonsultasi dengan panduan yang berlaku dan, apabila tersedia dapat memperoleh saran dari spesialis (misalnya, ahli hematologi, spesialis koagulasi) untuk mendiagnosis dan mengobati kondisi ini.

Sementara faktor risiko spesifik untuk tromboemboli dalam kombinasi dengan trombositopenia belum diidentifikasi, kasus telah terjadi pada pasien dengan riwayat trombosis sebelumnya, serta pada pasien dengan gangguan autoimun, termasuk trombositopenia imun. Manfaat dan risiko vaksinasi harus dipertimbangkan pada pasien ini.

- *Trombosis vena dan sinus serebrovaskular tanpa trombositopenia*

Kejadian trombosis vena dan sinus serebrovaskular tanpa trombositopenia telah dilaporkan sangat jarang setelah vaksinasi dengan Vaxzevria, meskipun hubungan sebab akibat belum ditetapkan. Kejadian ini bisa berakibat fatal dan mungkin memerlukan pendekatan pengobatan yang berbeda dari TTS. Profesional kesehatan harus mempertimbangkan dengan panduan yang berlaku.

- *Trombositopenia*

Kasus trombositopenia, termasuk trombositopenia imun (ITP), dilaporkan terjadi setelah vaksinasi dengan Vaxzevria biasanya dalam empat minggu pertama setelah vaksinasi. Sangat jarang hal ini muncul dengan kadar trombosit yang sangat rendah (<20.000 per  $\mu\text{L}$ ) dan/atau berkaitan dengan perdarahan. Beberapa dari kasus ini terjadi pada individu dengan riwayat trombositopenia imun atau trombositopenia. Kasus dengan hasil yang fatal telah dilaporkan. Pada individu dengan riwayat gangguan trombositopenik, seperti trombositopenia imun, risiko berkembangnya kadar trombosit yang rendah harus dipertimbangkan sebelum dilakukan vaksinasi, dan pemantauan trombosit dianjurkan setelah vaksinasi.

Profesional kesehatan harus waspada terhadap tanda dan gejala tromboemboli dan/atau trombositopenia, dan juga koagulopati. Individu yang divaksinasi harus diinstruksikan untuk segera mencari pertolongan medis jika mengalami gejala seperti sakit kepala parah atau terus-menerus, penglihatan kabur, kebingungan, kejang, sesak napas, nyeri dada, pembengkakan kaki, nyeri perut yang terus-menerus, perdarahan spontan, atau memar kulit yang tidak biasa dan atau *petechia* beberapa hari setelah vaksinasi.

Individu yang didiagnosis dengan trombositopenia dalam waktu 21 hari setelah vaksinasi dengan VAXZEVRIA, harus diselidiki secara aktif untuk tanda-tanda trombosis. Demikian pula, individu dengan adanya trombosis dalam waktu 21 hari setelah vaksinasi harus dievaluasi untuk trombositopenia.

Berdasarkan data keamanan penggunaan vaksin VAXZEVRIA di Inggris dan beberapa negara Eropa, trombositopenia disertai dengan trombosis telah terjadi di tempat yang umum dan lebih jarang seperti vena splanknik atau serebral.

Sementara laporan KIPI VAXZEVRIA di Indonesia sampai saat ini belum ada yang terkait dengan trombositopenia yang disertai dengan thrombosis.

#### Risiko perdarahan setelah pemberian injeksi intramuskular

Sebagaimana halnya penyuntikan secara intramuskular lainnya, VAXZEVRIA harus diberikan secara hati-hati pada mereka yang sedang menerima terapi antikoagulan, memiliki trombositopenia, atau gangguan koagulasi darah (seperti hemofilia) karena pendarahan atau memar dapat terjadi pada tempat penyuntikan pada individu-individu ini.

#### Kejadian neurologis

Kejadian yang sangat jarang terkait gangguan demielinasi, termasuk Guillain-Barré syndrome (GBS), dilaporkan setelah vaksinasi dengan Vaxzevria. Hubungan kausal belum ditetapkan.

Seperti vaksin lainnya, manfaat dan potensi risiko vaksinasi dengan Vaxzevria pada tiap perlu dipertimbangkan.

#### Individu dengan gangguan sistem imun (*Immunocompromised*)

Belum diketahui apakah individu dengan gangguan respon imun, termasuk individu yang menerima terapi immunosupresan, akan menghasilkan respon yang sama sebagaimana individu yang imunokompeten terhadap regimen vaksin ini.

#### Jangka waktu dan tingkat perlindungan

Jangka waktu perlindungan belum dapat dipastikan.

Sebagaimana vaksin lainnya, vaksinasi dengan VAXZEVRIA tidak memberikan perlindungan bagi semua penerima vaksin.

#### Penggantian (*Interchangeability*)

Terdapat data keamanan, imunogenisitas, dan efikasi yang terbatas mengenai penggantian Vaxzevria dengan vaksin COVID-19 lainnya. Untuk data yang tersedia mengenai penggunaan Vaxzevria sebagai dosis booster setelah vaksinasi primer dengan vaksin COVID-19 lain (lihat Efek Samping dan Efek Farmakologi).

#### Natrium

Produk ini mengandung kurang dari 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dan pada intinya dianggap bebas dari natrium.

#### Efek terhadap kemampuan mengemudi dan menggunakan mesin

VAXZEVRIA tidak memiliki atau memiliki pengaruh yang dapat diabaikan, terhadap kemampuan mengemudi dan menggunakan mesin. Namun demikian, beberapa efek samping yang disebutkan dalam **bagian Efek Samping** dapat sementara mempengaruhi kemampuan mengemudi atau menggunakan mesin.

### **INTERAKSI OBAT**

Tidak ada studi interaksi obat yang telah dilakukan.

Pemberian VAXZEVRIA secara bersamaan dengan vaksin lain belum pernah diteliti (lihat bagian Sifat Farmakodinamik).

Obat-obatan yang menekan respons imun, seperti: penghambat imunitas, obat-obat kemoterapi, anti metabolit, agen alkilasi, obat-obat sitotoksik, dan kortikosteroid, dapat menurunkan respon imun terhadap vaksin ini.

Untuk pasien yang sedang menjalani terapi obat, disarankan untuk berkonsultasi dengan dokter profesional sebelum menerima vaksin untuk menghindari kemungkinan interaksi obat.

### **KESUBURAN, KEHAMILAN DAN LAKTASI**

#### Kehamilan

Berdasarkan data dari lebih 400 laporan kasus wanita hamil, atau wanita yang hamil setelah menerima VAXZEVRIA tidak menunjukkan pola komplikasi kehamilan, atau janin/neonatal yang tidak biasa. Tidak ada peningkatan resiko kejadian kombinasi thrombosis dengan thrombositopenia pada ibu yang diamati. Studi pada hewan tidak mengindikasikan adanya dampak berbahaya baik secara langsung atau tidak langsung terhadap kehamilan, perkembangan janin, proses kelahiran atau perkembangan anak setelah lahir (lihat bagian Studi Praklinis).

Pemberian VAXZEVRIA dapat dipertimbangan selama kehamilan jika manfaat vaksinasi lebih besar dari potensi risiko.

#### Laktasi

Antibodi anti-SARS-CoV-2 S diekskresikan dalam ASI ibu yang divaksinasi dengan VAXZEVRIA. Dalam penelitian pada hewan, diamati transfer laktasi antibodi anti-SARS-CoV-2 S dari tikus betina ibu ke anak

anjing (lihat bagian Studi Praklinis). Belum diketahui apakah VAXZEVRIA diekskresikan pada ASI. Data non-klinis, klinis dan pasca-pemasaran yang tersedia tidak menunjukkan risiko pada bayi baru lahir/bayi yang disusui.

#### Kesuburan

Studi pada hewan tidak menunjukkan adanya efek vaksin yang berbahaya, baik secara langsung atau tidak langsung, terhadap kesuburan.

### **EFEK SAMPING**

#### Ringkasan keseluruhan profil keamanan

Secara keseluruhan, keamanan VAXZEVRIA didasarkan pada analisa data yang dikumpulkan dari empat uji klinis (COV001, COV002, COV003, and COV005) yang dilakukan di Inggris, Brazil, dan Afrika Selatan pada 24,221 peserta berumur  $\geq 18$  tahun telah dipilih secara acak dan diberi VAXZEVRIA atau larutan kontrol. Dari jumlah tersebut, 12,257 orang menerima setidaknya satu kali dosis VAXZEVRIA dengan nilai median lama pemantauan *placebo-controlled blinded* lanjutan pada kelompok penerima VAXZEVRIA adalah 6.3 bulan. Peserta melanjutkan pemantauan keamanan, baik vaksinasi secara *unblinding* atau *unblinded*, dan dengan pemantauan yang lebih lama  $\geq 12$  bulan (median 13,0 bulan) tersedia untuk 10.247 peserta.

Karakteristik demografis umumnya sama antara para penerima VAXZEVRIA dan penerima larutan kontrol. Secara keseluruhan, di antara para peserta yang menerima VAXZEVRIA, 89.8% berumur 18 s/d 64 tahun dan 10.2% berumur 65 tahun atau lebih. Sebagian besar penerima berkulit Putih (75.5%); 9.8% ras kulit Hitam dan 3.7% dari etnis Asia; 55.8% perempuan dan 44.2% laki-laki.

Efek samping yang paling sering dilaporkan adalah nyeri tekan pada bagian yang disuntik (>60%); sakit pada bagian yang disuntik, sakit kepala, kelelahan (>50%); nyeri otot, malaise (>40%); panas, kedinginan nyeri sendi, mual (>20%). Sebagian besar efek samping yang dialami terasa ringan hingga sedang dalam hal tingkat keparahannya dan biasanya hilang dalam beberapa hari setelah vaksinasi.

Setelah vaksinasi, penerima mungkin mengalami beberapa reaksi yang merugikan yang terjadi pada saat yang bersamaan (misalnya, mialgia/artralgia, sakit kepala, kedinginan, demam, dan malaise). Jika penerima melaporkan gejala yang persisten, penyebab alternatif harus dipertimbangkan.

Jika dibandingkan dengan efek samping yang dilaporkan setelah pemberian dosis pertama, efek samping setelah pemberian dosis kedua lebih ringan dan lebih jarang. Reaksi yang merugikan umumnya lebih ringan dan lebih jarang dilaporkan pada lansia (usia  $\geq 65$  tahun).

Profil keamanan konsisten pada subyek dengan atau tanpa bukti infeksi SARS-CoV -2 sebelumnya.

#### Profil keamanan pada individu penerima booster homolog (dosis ketiga)

Dalam studi D7220C00001, sebanyak 367 peserta sebelumnya telah menerima vaksinasi primer 2 dosis dengan Vaxzevria, dan sebanyak 322 peserta sebelumnya telah menerima vaksinasi primer 2 dosis dengan vaksin mRNA, menerima dosis *booster* tunggal (dosis ketiga) Vaxzevria. Profil keamanan yang diamati pada peserta yang menerima dosis *booster* (dosis ketiga) konsisten dengan profil keamanan Vaxzevria yang telah diketahui. Reaktogenisitas yang diamati pada peserta yang sebelumnya menerima

vaksinasi primer dengan vaksin mRNA serupa dengan reaktogenisitas yang diamati pada peserta yang menerima dosis pertama Vaxzevria dalam studi klinis sebelumnya.

Dalam studi COV001, reaktogenisitas yang diamati pada peserta yang menerima dosis booster (dosis ketiga) setelah vaksinasi primer 2 dosis konsisten dengan profil reaktogenisitas yang diketahui dari VAXZEVRIA, dan lebih rendah setelah dosis ketiga dibandingkan dengan setelah dosis pertama.

Tidak terdapat masalah keamanan baru yang diidentifikasi pada individu yang menerima dosis *booster* Vaxzevria, bila dibandingkan dengan reaksi merugikan yang dilaporkan untuk vaksinasi primer dengan Vaxzevria.

Obat analgesik dan/atau antipiretik (misalnya produk yang mengandung parasetamol) dapat digunakan untuk meredakan gejala dari reaksi merugikan pasca vaksinasi.

#### Profil keamanan pada individu penerima booster heterolog (dosis ketiga) dengan Pfizer sebagai vaksin primer

Pada studi yang membandingkan beberapa vaksin COVID-19 sebagai booster (termasuk Vaksin COVID-19 AstraZeneca) terhadap Vaksin COVID-19 Pfizer atau AstraZeneca sebagai vaksinasi primer (Munro et al. 2021), didapati profil reaksi lokal dan sistemik yang serupa setelah 7 hari vaksinasi, dengan reaksi lokal berupa nyeri lokal serta reaksi sistemik berupa lelah dan sakit kepala yang paling umum dilaporkan. Secara keseluruhan, reaktogenisitas lebih besar pada kelompok usia 30-69 tahun dibandingkan kelompok lansia apapun vaksinasi primernya. Pada kelompok yang diberikan booster Vaksin COVID-19 AstraZeneca dengan Pfizer sebagai dosis primer, sebanyak 38 dari 109 subjek (34.9%) mengalami setidaknya satu efek samping, dimana dengan 5,6% melaporkan malaise sebagai reaksi berat. Reaksi berat lainnya yang dilaporkan sebesar kurang dari 5% dari seluruh subjek dengan kelompok pemberian booster vaksin berbeda.

Untuk itu, dapat disimpulkan bahwa reaksi yang terjadi pasca pemberian dosis *booster* dapat ditoleransi dengan profil keamanan yang serupa dengan vaksinasi primer.

Reaksi merugikan umumnya lebih ringan dan dilaporkan lebih jarang pada orang dewasa yang lebih tua ( $\geq 65$  tahun). Jika diperlukan, obat analgesik dan/atau anti piretik (misalnya produk yang mengandung parasetamol) dapat digunakan untuk meredakan gejala efek samping setelah vaksinasi.

#### Reaksi obat yang merugikan

Efek samping obat (Adverse Drug Reactions/ADR) dikelola oleh MedDRA System Organ Class (SOC). Dalam setiap SOC, istilah-istilah yang dipilih diurutkan berdasarkan banyaknya kejadian yang paling sering terjadi kemudian berdasarkan tingkat keparahan di mana yang paling atas merupakan yang paling parah. Frekuensi kejadian tidak diinginkan didefinisikan sebagai berikut: sangat umum ( $\geq 1/10$ ); umum ( $\geq 1/100$  hingga  $< 1/10$ ); tidak umum ( $\geq 1/1.000$  hingga  $< 1/100$ ); jarang ( $\geq 1/10.000$  hingga  $< 1/1.000$ ); sangat jarang ( $< 1/10.000$ ) dan tidak diketahui (tidak dapat diestimasi dari data yang tersedia); dalam setiap SOC, terminologi disusun berdasarkan penurunan frekuensi dan kemudian dengan penurunan tingkat keseriusan.



**Tabel 1 Reaksi obat yang merugikan<sup>a</sup> berdasarkan analisis data yang dikumpulkan dari COV001, COV002, COV003**

MedDRA SOC	Reaksi Merugikan <sup>b</sup>	Vaxzevria (N= 10,304)	Kontrol <sup>c</sup> (N= 10,141)
Gangguan sistem darah dan limpa	Lymphadenopathy <sup>d</sup>	Tidak umum (0.4%)	Tidak umum (0.5%)
Gangguan metabolisme dan nutrisi	Penurunan nafsu makan	Tidak umum (0.6%)	Tidak umum (0.2%)
Gangguan sistem syaraf	Sakit kepala	Sangat umum (52.6%)	Sangat umum (40.4%)
	Pusing <sup>d</sup>	Umum (1.0%)	Tidak umum (0.9%)
	Somnolen <sup>d</sup>	Tidak umum (0.5%)	Tidak umum (0.4%)
Gangguan gastrointestinal	Mual	Sangat umum (22.2%)	Sangat umum (13.9%)
	Diare <sup>d</sup>	Umum (2.6%)	Umum (2.3%)
	Muntah	Umum (1.7%)	Umum (1.0%)
	Sakit Perut <sup>d</sup>	Umum (1.0%)	Tidak umum (0.8%)
Gangguan kulit dan jaringan subkutan	Hiperhidrosis <sup>d</sup>	Tidak umum (0.5%)	Tidak umum (0.2%)
	Pruritus <sup>d</sup>	Tidak umum (0.4%)	Tidak umum (0.4%)
	Ruam <sup>d</sup>	Tidak umum (0.4%)	Tidak umum (0.4%)
	Urtikaria <sup>d</sup>	Tidak umum (0.1%)	Jarang (<0.1%)
Gangguan muskuloskeletal dan jaringan penyambung	Nyeri otot (Myalgia)	Sangat umum (43.8%)	Sangat umum (23.1%)
	Nyeri sendi (Arthralgia)	Sangat umum (26.4%)	Sangat umum (13.4%)
	Nyeri badan <sup>d</sup>	Umum (1.5%)	Umum (1.1%)

MedDRA SOC	Reaksi Merugikan <sup>b</sup>	Vaxzevria (N= 10,304)	Kontrol <sup>c</sup> (N= 10,141)
Gangguan umum dan kondisi pada tempat penyuntikan	<b>Lokal</b>		
	Nyeri tekan pada bagian yang disuntik	Sangat umum (63.6%)	Sangat umum (40.5%)
	Sakit pada bagian yang disuntik	Sangat umum (54.9%)	Sangat umum (38.4%)
	Hangat pada bagian yang disuntik	Sangat umum (18.4%)	Sangat umum (15.6%)
	Gatal pada bagian yang disuntik (pruritus pada bagian yang disuntik)	Sangat umum (13.2%)	Umum (8.1%)
	Pembengkakan pada bagian yang disuntik	Umum (3.5%)	Umum (1.6%)
	Kemerahan pada bagian yang disuntik (eritema pada bagian yang disuntik)	Umum (3.1%)	Umum (1.4%)
	<b>Sistemik</b>		
	Kelelahan	Sangat umum (53.2%)	Sangat umum (39.1%)
	Malaise	Sangat umum (44.3%)	Sangat umum (21.8%)
	Rasa demam <sup>e</sup> (Pireksia)	Sangat umum (33.4%)	Sangat umum (12.1%)
	Kedinginan	Sangat umum (31.9%)	Umum (9.2%)
	Demam <sup>e</sup> (Pireksia)	Umum (7.8%)	Umum (1.4%)
	Sakit seperti flu <sup>d</sup>	Umum (1.1%)	Tidak umum (0.8%)

<sup>a</sup>Frekuensi kejadian merugikan dilaporkan dari set analisis keamanan di mana subjek menerima dosis yang direkomendasikan (5 × 10<sup>10</sup> vp) sebagai dosis pertama mereka.

<sup>b</sup> Terminologi pelaporan kejadian merugikan yang diperkirakan, di mana istilah pilihan MedDRA yang berlaku diberikan dalam tanda kurung

<sup>c</sup> Kontrol adalah vaksin meningokokus atau larutan garam

<sup>d</sup> Reaksi merugikan yang tidak diperkirakan

<sup>e</sup> Didefinisikan sebagai: Rasa demam, (subjektif) perasaan demam yang dilaporkan sendiri; Demam, (objektif) 38°C/100.4°F.

Kejadian yang sangat jarang yaitu gangguan neuroinflamasi telah dilaporkan terjadi setelah vaksinasi dengan VAXZEVRIA. Hubungan sebab akibat belum dapat dipastikan.

#### *Ringkasan data keamanan dari D8110C00001*

Pengamatan keamanan tambahan Vaxzevria berdasarkan dalam uji klinis fase III acak yang dilakukan di Amerika Serikat, Peru dan Chili. Pada saat analisis, 32.379 peserta berusia ≥18 tahun telah menerima setidaknya satu dosis, termasuk 21.587 pada kelompok Vaxzevria dan 10.792 pada kelompok plasebo.

Karakteristik demografi umumnya serupa di antara peserta yang menerima Vaxzevria dan mereka yang menerima plasebo. Secara keseluruhan, di antara peserta yang menerima Vaxzevria sebanyak 77,6%

berusia 18 hingga 64 tahun dan 22,4% berusia  $\geq 65$  tahun. Tujuh puluh sembilan persen peserta adalah Putih, 8,3% adalah Hitam, 4,4% adalah Asia, 4,0% adalah Indian Amerika atau Penduduk Asli Alaska, 0,3% adalah Penduduk Asli Hawaii atau Kepulauan Pasifik Lainnya, 2,4% dari beberapa ras dan 1,7% tidak dilaporkan atau tidak diketahui; 44,4% adalah perempuan dan 55,6% laki-laki.

Profil keamanan yang diamati dalam studi Fase III ini konsisten dengan analisis kumpulan data dari Inggris Raya, Brasil, dan Afrika Selatan (COV001, COV002, COV003, dan COV005). Reaksi merugikan yang terlihat dalam uji coba Fase III ini diamati pada analisis yang kumpulan data dalam frekuensi yang sama kecuali berikut: demam (pireksia) (0,7%), artralgia (1,1%), kehangatan tempat suntikan ( $<0,1\%$ ) dan pruritus tempat suntikan (0,2%). Reaksi merugikan ini merupakan efek samping yang diminta dalam studi COV001, COV002, COV003, dan COV005 sedangkan studi D8110C00001 tidak memasukkan ini sebagai gejala yang dilaporkan.

#### Ringkasan data pasca pemasaran

Reaksi merugikan berikut telah diidentifikasi selama pasca-pemasaran setelah pelaporan spontan selama penggunaan VAXZEVRIA di seluruh dunia.

*Gangguan sistem darah dan limfatik:* Trombositopenia (frekuensi: sangat jarang). Mayoritas kejadian yang dilaporkan terjadi pada individu berusia 18-59 tahun.

Trombositopenia imun (frekuensi: tidak diketahui).

*Gangguan sistem imun:* Reaksi anafilaksis (frekuensi: tidak diketahui)

*Gangguan sistem saraf:* Paraestesia dan hipoestesia (frekuensi: tidak umum). Banyak dari kejadian ini dilaporkan bersama dengan peristiwa reaktogenisitas.

*Gangguan telinga dan labirin:* Tinnitus (frekuensi: tidak diketahui).

*Gangguan vaskular:* Kombinasi yang sangat jarang dan serius dari trombosis dan trombositopenia termasuk trombosis dengan sindrom trombositopenia (TTS), dalam beberapa kasus disertai dengan perdarahan, telah diamati dengan frekuensi kurang dari 1/100.000. Hal ini termasuk kasus yang muncul sebagai trombosis vena, termasuk pada tempat yang tidak biasa seperti trombosis sinus vena serebral, trombosis vena splanknikus, serta trombosis arteri, bersamaan dengan trombositopenia.

*Gangguan jaringan kulit dan jaringan subkutan:* Angioedema (frekuensi: tidak diketahui), vaskulitis kulit (frekuensi: tidak diketahui).

## **EFEK FARMAKOLOGI**

### **Efek Farmakodinamik**

#### Mekanisme Kerja

VAXZEVRIA merupakan vaksin monovalen yang terdiri dari rekombinan tunggal, vektor adenovirus simpanse defisien replikasi (ChAdOx1) yang mengkode glikoprotein S virus SARS CoV-2. Setelah pemberian vaksin, glikoprotein S virus SARS-CoV-2 dinyatakan secara lokal menstimulasi antibodi netralisasi dan

respon kekebalan sel.

## Studi Non-Klinik

### Studi Toksisitas dan Toleransi Lokal

Dalam studi toksisitas dosis berulang pada tikus, pemberian Vaxzevria secara IM ditoleransi dengan baik. Peradangan sel non-adverse, campuran dan / atau mononuklear diamati pada jaringan subkutan dan otot rangka dari situs administrasi dan saraf siatik yang berdekatan serta secara konsisten ditemukan setelah injeksi vaksin secara IM. Tidak ada temuan di tempat penyuntikan atau saraf siatik pada akhir periode pemulihan, yang menunjukkan pemulihan lengkap dari peradangan terkait Vaxzevria.

### Mutagenisitas dan karsinogenisitas

Vaxzevria merupakan vaksin sehingga studi genotoksisitas (mutagenisitas) dan karsinogenisitas belum dilakukan.

### Toksisitas reproduksi

Studi biodistribusi yang dilakukan pada tikus tidak menunjukkan distribusi yang terukur dari Vaxzevria ke gonad (testis, ovarium) setelah injeksi secara IM.

Dalam studi toksisitas reproduksi dan perkembangan, Vaxzevria tidak menyebabkan toksisitas pada ibu hamil atau perkembangannya setelah paparan selama periode sebelum hamil, kehamilan atau menyusui.

Dalam penelitian ini, vaksin membuat antibodi anti-SARS-CoV-2 S-glikoprotein yang terdeteksi pada ibu berpindah ke janin dan anak anjing, masing-masing menunjukkan adanya transfer plasenta dan air susu.

## STUDI KLINIK

### Imunogenisitas

*Analisis primer data yang dikumpulkan dari COV001, COV002, COV003, dan COV005*

Setelah vaksinasi menggunakan VAXZEVRIA, serokonversi (diukur dengan kenaikan antibodi terikat dengan protein S  $\geq 4$  kali lipat dari sebelum vaksinasi) penerima vaksin dengan seronegatif pada sebelum vaksinasi, terlihat pada  $\geq 98\%$  penerima vaksin pada hari ke-28 setelah dosis pertama dan  $>99\%$  pada hari ke-28 setelah dosis kedua. Antibodi yang terikat dengan protein S lebih tinggi terlihat pada interval dosis yang lebih tinggi (Tabel 2).

Secara umum, tren serupa diamati antara analisa antibodi netralisasi dan antibodi yang terikat dengan protein S. Korelasi antara respon imun dengan perlindungan vaksin belum dipastikan, sehingga tingkat respon imun yang memberikan perlindungan terhadap COVID-19 belum diketahui.

**Tabel 2 Respon antibodi terikat dengan protein S SARS CoV-2 terhadap Vaksin VAXZEVRIA (SDSD)<sup>a</sup>**

Populasi	Data awal	28 hari setelah dosis ke-1	28 hari setelah dosis ke-2
	GMT (95% CI)	GMT (95% CI)	GMT (95% CI)
Keseluruhan	(N=1,538) 57.1 (53.8; 60.6)	(N=1,466) 8,358.0 (7,879.2; 8,866.0)	(N=1,511) 30,599.8 (29,137.1; 32,135.9)

<b>Interval Dosis</b>			
<6 minggu	(N=578) 61.4 (55.3; 68.0)	(N=578) 8,184.5 (7,423.9; 9023.1)	(N=564) 21,384.2 (19,750.7; 23,152.8)
6 – 8 minggu	(N=339) 56.1 (49.6; 63.3)	(N=290) 9,103.9 (8,063.1; 10,279.1)	(N=331) 28,764.8 (25,990.8; 31,834.9)
9 – 11 minggu	(N=331) 53.6 (47.5; 60.4)	(N=309) 8,120.9 (7,100.2; 9,288.4)	(N=327) 37,596.1 (34,494.2; 40,976.8)
≥12 minggu	(N=290) 54.3 (47.6; 61.9)	(N=289) 8,249.7 (7,254.5; 9,381.4)	(N=289) 52,360.9 (47,135.2; 58,165.9)

N = Jumlah subjek dalam setiap kelompok; GMT = Geometric mean titre; CI = Confidence interval; S = Protein Spike

<sup>a</sup> respons imun dievaluasi menggunakan multiplex immunoassay; b Individu seronegatif pada baseline .

Respon imun yang diamati pada peserta vaksinasi dengan satu atau beberapa penyakit penyerta serupa dengan respons imun pada populasi secara keseluruhan.

Tingkat serokonversi yang tinggi diamati pada lansia (berusia ≥65 tahun) setelah dosis pertama SD (97.3% [N=149, 95% CI: 93.3; 99.3] dan dosis kedua yang direkomendasikan (100,0%; [N=156, 95% CI: 97.7; tidak dapat dievaluasi]). Mayoritas orang dewasa yang lebih tua memiliki interval dosis <6 minggu. Peningkatan antibodi pengikat S untuk orang dewasa yang lebih tua dengan interval dosis <6 minggu (28 hari setelah SD kedua: GMT=18,759,6 [N=126, 95% CI: 15,764.8; 22,323,3] sebanding dengan semua peserta yang menerima kedua mereka dosis setelah interval <6 minggu (lihat Tabel 2).

Pada peserta terbukti serologis pernah terinfeksi SARS-CoV-2 pada sebelum vaksinasi (GMT=10,979 [N=36; 95% CI: 6,452.7; 18,680.5]), titer antibodi S mencapai puncak 28 hari setelah dosis ke-1 (GMT=139,010.4 [N=35; 95% CI: 95,429.0; 202,495.1]) tetapi tidak meningkat lebih lanjut setelah dosis kedua.

Respon sel T spesifik protein Spike yang diukur dengan IFN- $\gamma$  enzyme-linked immunospot (ELISpot) assay terbentuk setelah dosis pertama VAXZEVRIA. Respon rata-rata geometrik umumnya serupa di seluruh strata usia dan terlepas dari adanya komorbiditas. Hal ini tidak meningkat lebih lanjut setelah dosis kedua. Sitokin Th1 diinduksi oleh Vaxzevria dengan sel-sel yang mengekspresikan IFN- $\gamma$ , IL-2, dan/atau TNF $\alpha$  yang umumnya serupa antara kategori usia.

**Studi D7220C00001, imunogenisitas dosis penguat setelah vaksinasi primer dengan Vaxzevria atau vaksin mRNA COVID-19**

D7220C00001 adalah studi fase II/III sebagian tersamar ganda, terkontrol aktif di mana 367 peserta berusia ≥18 tahun sebelumnya divaksinasi dengan Vaxzevria, dan 322 peserta berusia ≥18 tahun sebelumnya divaksinasi dengan vaksin mRNA menerima dosis *booster* tunggal Vaxzevria setidaknya 90 hari setelah mereka menerima dosis kedua dari vaksinasi primer. Imunogenisitas dinilai terhadap 342 peserta yang sebelumnya divaksinasi dengan Vaxzevria dan 294 peserta yang sebelumnya divaksinasi

dengan vaksin mRNA, dimana seluruhnya seronegatif pada saat *baseline*. Peserta yang sebelumnya divaksinasi dengan Vaxzevria memiliki usia yang lebih tua, daripada peserta yang sebelumnya divaksinasi dengan vaksin mRNA dimana masing-masing sebesar 45,9% dan 26,9% berusia  $\geq 65$  tahun pada kedua kelompok. Sekitar 47% dari peserta memiliki setidaknya satu komorbiditas yang sudah ada sebelumnya (didefinisikan sebagai BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, penyakit kardiovaskular yang signifikan, penyakit paru-paru kronis, atau diabetes).

Efektivitas Vaxzevria diberikan sebagai dosis *booster* tunggal pada peserta yang sebelumnya divaksinasi dengan Vaxzevria ditunjukkan dengan mengevaluasi non-inferioritas respon imun dari titer antibodi penawar terhadap strain awal, dibandingkan dengan respon yang ditimbulkan oleh vaksinasi primer 2 dosis dalam subset peserta yang dalam studi D8110C00001.

Non-inferioritas untuk rasio GMT ditunjukkan saat membandingkan titer antibodi penetralisir 28 hari setelah dosis booster, dengan titer 28 hari setelah vaksinasi primer (lihat Tabel 3).

**Tabel 3 Titer antibodi penetralisir terhadap strain awal setelah pemberian dosis *booster* dengan Vaxzevria pada peserta yang sebelumnya divaksinasi dengan Vaxzevria**

	28 hari setelah vaksinasi primer dengan Vaxzevria <sup>a</sup>	28 hari setelah dosis <i>booster</i>	Rasio GMT <sup>b</sup>	Memenuhi objektif non-inferioritas (Y/N)
n	508	327	327/508	
GMT <sup>c</sup>	242.80	248.89	1.03	Y <sup>d</sup>
(95% CI)	(224.82, 262.23)	(229.53, 269.89)	(0.92, 1.15)	

n = Jumlah subjek dalam analisis; GMT = rata-rata geometris titer antibodi penetralisir; CI = *confidence interval*; Rasio GMT = Rasio rata-rata geometris titer

<sup>a</sup> Berdasarkan analisis dari kohort peserta yang cocok dalam studi D8110C00001.

<sup>b</sup> GMT 28 hari setelah dosis *booster* hingga GMT 28 hari setelah dosis kedua dari rangkaian vaksinasi primer.

<sup>c</sup> Hasil yang dilaporkan telah disesuaikan menggunakan model ANCOVA termasuk istilah *fixed-effect* untuk rentang kunjungan, waktu sejak vaksinasi sebelumnya (untuk booster), komorbiditas dasar, jenis kelamin, usia, dan efek subjek acak.

<sup>d</sup> Non-inferioritas ditunjukkan jika batas bawah 2 sisi 95% CI rasio GMT kelompok pembandingan dan kelompok referensi  $> 0,67$ .

Vaxzevria juga terbukti efektif untuk memunculkan respons antibodi pada peserta yang sebelumnya menerima vaksinasi primer dengan vaksin mRNA. Pada peserta ini, dosis *booster* tunggal Vaxzevria menghasilkan respons humoral yang meningkat, dengan peningkatan rata-rata geometris (GMFR) sebesar 3,77 (95% CI: 3,26, 4,37) dalam titer antibodi penetralisir terhadap strain awal dari *pre-booster* hingga 28 hari setelah dosis *booster*.

Dosis *booster* dengan Vaxzevria meningkatkan respons humoral pada peserta, dengan bukti serologis infeksi SARS CoV 2 sebelumnya pada *baseline*, dan terhadap semua varian yang dianalisis, yaitu Alpha, Beta, Gamma, Delta, dan Omicron.

#### Imunogenisitas dari dosis booster homolog (dosis ketiga)

COV001 melibatkan 90 peserta berusia 18-55 tahun yang menerima dosis *booster* dengan VAXZEVRIA. Respon antibodi dinilai pada 75 peserta yang telah menerima dua dosis vaksinasi primer dalam interval 8-16 minggu, diikuti dengan dosis booster yang diberikan antara 28-38 minggu setelah dosis kedua. Peningkatan titer antibodi IgG setelah dosis *booster* secara signifikan lebih tinggi daripada setelah dosis

kedua (median total titer IgG adalah 1792 EU [IQR 899–4634] pada 28 hari setelah dosis kedua vs 3746 EU [2047–6420] 28 hari setelah dosis *booster*; perbandingan berpasangan pada 73 peserta yang sampelnya tersedia menggunakan uji peringkat bertanda Wilcoxon;  $p=0,0043$ ).

Median respon meningkat dari 200 *spot forming unit* (SFU) per juta PBMC (IQR 127–389) sesaat sebelum dosis ketiga, menjadi 264 SFU per juta PBMC (131–452) 14 hari setelah dosis ketiga ( $p=0,57$ ), dan menjadi 399 SFU per juta PBMC (314–662) pada 28 hari setelah dosis ketiga ( $p=0,012$ ).

Dalam studi COV-BOOST, peserta yang telah menerima vaksinasi primer AZD1222/ AZD1222 diikuti dengan dosis *booster* AZD1222 memiliki respons humoral berikut:

- Peningkatan konsentrasi rata-rata geometrik (GMC) anti spike IgG SARS-CoV-2 sebesar 2457 ELU/mL dibandingkan baseline 956 ELU/mL dengan rasio rata-rata geometrik (GMR) versus *booster* kontrol sebesar 3,25.
- Peningkatan titer rata-rata geometrik (GMT) antibodi netralisasi terhadap Pseudovirus *wild type* menjadi 193 (NT50) dibandingkan GMT *baseline* 95 (NT50) dengan GMR (terhadap kontrol) sebesar 2,47.
- Peningkatan GMT antibodi netralisasi juga ditunjukkan terhadap Pseudovirus (delta) menjadi 48,9 (NT<sub>50</sub>; GMT *baseline*: 19,3) dan terhadap *live virus* menjadi 346 (GMT *baseline*: 19,3) dengan GMR terhadap kontrol masing-masing adalah 2,58 kali dan 2,57 kali.

Respon imun seluler terdeteksi terhadap:

- Pseudovirus *wild type* menjadi 53,0 *Spot Forming Cells* (SFC)/10<sup>6</sup> PBMC (baseline: 38,7 SFC/10<sup>6</sup> PBMC) dengan *geometric mean fold ratio* (GMFR) 1,24.
- Pseudovirus strain Delta dan Beta dengan:
  - 44,9 SFC/10<sup>6</sup> PBMC (dibandingkan dengan 38,1 (SFC)/10<sup>6</sup> PBMC pada kelompok *booster* kontrol) dengan GMR versus *booster* kontrol yaitu 1,13 untuk Delta.
  - 53 SFC/10<sup>6</sup> PBMC (dibandingkan dengan 50 (SFC)/10<sup>6</sup> PBMC pada kelompok *booster* kontrol) dengan GMR versus *booster* kontrol yaitu 1,03 (Munro et al 2021)."

#### Data imunogenisitas pada individu yang menerima dosis booster heterolog (dosis ketiga) – dengan Pfizer sebagai vaksin primer

Pada studi yang membandingkan beberapa vaksin sebagai booster (termasuk Vaksin COVID-19 AstraZeneca) terhadap dua dosis primer Vaksin COVID-19 Pfizer atau AstraZeneca (Munro et al. 2021), di antara subjek yang menerima dua dosis vaksin primer Pfizer, didapatkan nilai GMR anti-spike IgG yang signifikan pada 28 hari setelah pemberian booster (GMR 5.33, 95% CI 4.23-6.73) dibandingkan kontrol, konsisten dengan hasil uji *pseudotype virus neutralising antibodies* dan *anti-spike IgG*. Nilai GMR yang signifikan juga didapatkan untuk respons imunitas seluler terhadap *wild-type* (2.55, 95% CI 1.64-3.96), delta (2.74, 95% CI 1.85-4.05), dan beta (2.97, 95% CI 1.95-4.51).

## Efikasi

*Analisis primer kumpulan kasus data dari studi COV001/COV002/COV003/COV005*

VAXZEVRIA telah dievaluasi berdasarkan kumpulan data-data dari empat uji klinik *randomized, blinded, controlled studies*: Studi Fase I/II, COV001 (NCT04324606), pada orang dewasa sehat berumur 18 s/d 55 tahun di Inggris; Studi Fase II/III Study, COV002 (NCT04400838), pada orang dewasa berumur ≥18 tahun

(termasuk lansia) di Inggris; Studi Fase III, COV003 (ISRCTN89951424), pada orang dewasa berumur  $\geq 18$  tahun (termasuk lansia) di Brazil; dan Studi Fase I/II, COV005 (NCT04444674), pada orang dewasa berumur 18 tahun s/d 65 tahun di Afrika Selatan. Studi-studi tersebut mengeksklusikan para peserta yang memiliki riwayat anafilaksis atau angioedema; para peserta dengan penyakit jantung, gastrointestinal, hati, ginjal, endokrin/metabolisme dan gangguan syaraf parah dan/atau tidak terkontrol; serta yang memiliki gangguan sistem kekebalan tubuh.

Semua peserta uji klinik direncanakan diamati selama 12 bulan, untuk penilaian keamanan dan efikasi vaksin terhadap COVID-19.

Dalam analisa primer yang dikumpulkan untuk efikasi, para peserta usia  $\geq 18$  tahun menerima dua dosis VAXZEVRIA (N=8,597) atau kontrol (vaksin meningokokus atau larutan garam) (N=8.581). Peserta yang diacak untuk VAXZEVRIA menerima dua dosis standar [SD] ( $5 \times 10^{10}$  vp per dosis) atau satu dosis rendah [LD] ( $2,2 \times 10^{10}$  vp) diikuti oleh satu SD ( $5 \times 10^{10}$  vp), yang diberikan melalui injeksi IM. Secara keseluruhan, sebagian besar peserta (83,8%) menerima dua SD.

Karena keterbatasan logistik, interval antara dosis ke-1 dan dosis ke-2 berkisar antara 3 hingga 28 minggu, dengan 77,0% peserta menerima dua dosis mereka dalam interval 4 hingga 12 minggu.

Demografi sebelum vaksinasi seimbang antara kelompok VAXZEVRIA dan kelompok kontrol. Secara keseluruhan, di antara para peserta yang menerima, 91,8% peserta berumur 18 s/d 64 tahun (dengan 8,2% berumur 65 tahun atau lebih); 56,0% subyek perempuan; 74,9% berkulit Putih, 3,7% ras Asia, dan 10,1% berkulit Hitam. Total 3.056 (35,5%) peserta memiliki setidaknya satu penyakit penyerta (didefinisikan sebagai BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, gangguan kardiovaskular, gangguan pernafasan atau diabetes). Pada saat analisis primer median waktu tindak lanjut pasca dosis ke-1 dan pasca dosis ke-2 yaitu masing-masing 4.7 bulan dan 2.7 bulan.

Penentuan akhir kasus COVID-19 dilakukan oleh komite pengambil keputusan, yang juga menentukan tingkat keparahan penyakit menurut skala perkembangan klinis WHO. Total 332 peserta yang terkonfirmasi terinfeksi virus SARS-CoV-2 (berdasarkan tes amplifikasi asam nukleat) COVID-19 yang terjadi  $\geq 15$  hari setelah dosis kedua dengan setidaknya satu gejala COVID-19 (teramati adanya demam (ditentukan pada angka  $\geq 37.8^\circ\text{C}$ ), batuk, nafas tersengal, kehilangan indra penciuman atau indra perasa) dan tanpa adanya bukti infeksi SARS-CoV-2 sebelumnya. VAXZEVRIA secara signifikan menurunkan kejadian COVID-19 dibandingkan dengan kelompok kontrol (lihat Tabel 4).

**Tabel 4 Efikasi VAXZEVRIA terhadap COVID-19 pada COV001, COV002, COV003, dan COV005<sup>a</sup>**

Populasi	VAXZEVRIA		Control		Efikasi Vaksin % (95% CI)
	N	Jumlah kasus COVID-19 <sup>b</sup> , n (%)	N	Jumlah kasus COVID-19 <sup>b</sup> , n (%)	



<b>Analisis populasi primer</b>					
Keseluruhan (SDSD + LDSD)	8,597	84 (0.98)	8,581	248 (2.89)	66.73 (57.41, 74.01)
<b>Regimen lisensi</b>					
SDSD	7,201	74 (1.03)	7,179	197 (2.74)	63.09 (51.81, 71.73)

N = Jumlah subjek yang termasuk dalam setiap kelompok; n = Jumlah subjek yang memiliki kejadian yang dikonfirmasi; CI = Confidence Interval; LD = Dosis rendah; SD = Dosis standar

<sup>a</sup> Titik akhir studi primer didasarkan pada kasus COVID-19 yang dikonfirmasi pada subjek berusia 18 tahun ke atas yang seronegatif pada baseline, yang telah menerima dua dosis (SDSD atau LDSD) dan dalam studi  $\geq 15$  hari setelah dosis kedua.

<sup>b</sup> SARS-CoV-2 yang dikonfirmasi secara virologis dan setidaknya satu dari gejala berikut: demam objektif (didefinisikan sebagai  $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ ), batuk, sesak napas, anosmia, atau ageusia. Dikonfirmasi oleh komite adjudikasi.

Tingkat proteksi yang diperoleh dari satu dosis SD VAXZEVRIA dinilai dalam analisis eksploratori yang mencakup para peserta yang telah menerima satu dosis SD. Para peserta disensor dari analisis pada titik waktu paling awal setelah menerima dosis kedua atau pada 12 minggu setelah dosis ke-1. Dalam populasi ini, efikasi vaksin dari 22 hari setelah dosis ke-1 adalah 71.42% (95% CI: 51.11; 84.08 [Vaxzevria 18/9,335 vs kontrol 63/9,312]).

Analisis eksplorasi menunjukkan bahwa peningkatan efektivitas vaksin diamati dengan meningkatnya interval dosis, lihat Tabel 5.

**Tabel 5 Efikasi VAXZEVRIA berdasarkan interval dosis<sup>a</sup>**

Interval Dosis	Vaxzevria		Kontrol		Efikasi Vaksin % (95% CI)
	N	Jumlah kasus COVID-19 <sup>b</sup> , n (%)	N	Jumlah kasus COVID-19 <sup>b</sup> , n (%)	
<6 minggu	3,905	35 (0.90)	3,871	76 (1.96)	55.09 (32.99, 69.90)
6-8 minggu	1,124	20 (1.78)	1,023	44 (4.30)	59.72 (31.68, 76.25)
9-11 minggu	1,530	14 (0.92)	1,594	52 (3.26)	72.25 (49.95, 84.61)
$\geq 12$ minggu	2,038	15 (0.74)	2,093	76 (3.63)	79.99 (65.20, 88.50)

N = Jumlah subjek yang termasuk dalam setiap kelompok; n = Jumlah subjek yang memiliki kejadian yang dikonfirmasi; CI = Confidence Interval; LD = Dosis rendah; SD = Dosis standar

<sup>a</sup> Titik akhir studi primer didasarkan pada kasus COVID-19 yang dikonfirmasi pada subjek berusia 18 tahun ke atas yang seronegatif pada baseline, yang telah menerima dua dosis (SDSD atau LDSD) dan dalam studi  $\geq 15$  hari setelah dosis kedua.

<sup>b</sup> SARS-CoV-2 yang dikonfirmasi secara virologis dan setidaknya satu dari gejala berikut: demam objektif (didefinisikan sebagai  $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ ), batuk, sesak napas, anosmia, atau ageusia. Dikonfirmasi oleh panitia adjudikasi.

#### Efikasi terhadap rawat inap COVID-19 di rumah sakit dan penyakit COVID-19 yang parah

VAXZEVRIA mengurangi rawat inap COVID-19 (tingkat keparahan WHO  $\geq 4$ ).

Pada peserta yang telah menerima dua dosis VAXZEVRIA (SDSD + LDSD,  $\geq 15$  hari pasca-dosis 2)

dibandingkan dengan kontrol, terdapat 0 (N=8.597) vs 9 (0,10%; N=8.581) kasus COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Masing-masing sesuai dengan efektivitas vaksin 100% (97,5% CI: 50,19; Tidak Dapat Dievaluasi).

Pada seluruh peserta yang menerima SD sebagai dosis pertama, sejak 22 hari pasca-dosis 1, efektivitas vaksin adalah 100% (97,5% CI: 69,92; Tidak Dapat Dievaluasi) dengan 0 (N=9.335) kasus rawat inap COVID-19 di peserta yang menerima VAXZEVRIA, jika dibandingkan dengan 14 (0,15%, N=9,312) kasus yang dilaporkan untuk kontrol. Dua dari kasus COVID-19 yang dilaporkan untuk kontrol ( $\geq 22$  hari setelah dosis 1) parah (tingkat keparahan WHO  $\geq 6$ ).

#### Efikasi melawan COVID-19 pada subgrup

Para peserta yang memiliki satu atau lebih penyakit penyerta memiliki efikasi vaksin sebesar 62.71% [95% CI: 44.79; 74.82]; 34 (1.11%) vs 93 (3.00%) kasus COVID-19 masing-masing untuk VAXZEVRIA (SDSD + LDS, 15 hari pasca-dosis 2, N=3,056) dan kontrol (N=3,102) mirip dengan efikasi vaksin yang diamati pada populasi secara keseluruhan.

Pada peserta berusia  $\geq 65$  tahun yang telah menerima 2 dosis VAXZEVRIA (SDSD + LDS,  $\geq 15$  hari pasca dosis 2, N=703), terdapat 4 kasus COVID-19 dibandingkan dengan 8 kasus untuk kontrol (N=680), sesuai dengan efikasi vaksin sebesar 51,91% [95% CI: -59,98, 85,54]. Sebagian besar (89,6%) orang dewasa yang lebih tua menerima dosis kedua mereka  $< 6$  minggu setelah dosis yang pertama. Pada orang dewasa yang lebih tua ( $\geq 65$  tahun) yang telah menerima SD sebagai dosis pertama ( $\geq 22$  hari setelah dosis 1), ada 6 kasus COVID-19 untuk VAXZEVRIA (N=945) dibandingkan dengan 13 untuk kontrol (N= 896), dengan 0 vs 2 kasus pada Vaksin COVID-19 AstraZeneca dan kelompok kontrol, masing-masing, menyebabkan rawat inap (tingkat keparahan WHO  $\geq 4$ ).

#### Analisis efikasi dari data D8110C00001

VAXZEVRIA telah dievaluasi berdasarkan analisis dari uji coba Fase III acak, tersamar ganda, terkontrol plasebo yang dilakukan di Amerika Serikat, Peru dan Chili. Percobaan tersebut mengacak 32,451 orang dewasa sehat atau mereka yang memiliki penyakit kronis yang stabil secara medis, berusia  $\geq 18$  tahun. Studi ini mengecualikan peserta dengan penyakit kardiovaskular, gastrointestinal, hati, ginjal, endokrin/metabolik yang parah dan/atau tidak terkontrol, dan penyakit neurologis; serta mereka yang mengalami immunosupresi berat. Semua peserta direncanakan untuk diikuti hingga 1 tahun untuk penilaian kemanjuran terhadap penyakit COVID-19.

Dalam analisis efikasi primer yang diperbarui, 26,212 peserta menerima dua dosis VAXZEVRIA (N=17.662) atau plasebo (N=8,550). Peserta secara acak akan menerima VAXZEVRIA ( $5 \times 10^{10}$  vp per dosis) yang diberikan melalui injeksi IM pada hari ke-1 dan hari ke-29 (-3 hingga +7 hari). Nilai median interval dosis adalah 29 hari dan mayoritas peserta menerima dosis kedua  $\geq 26$  hingga  $\leq 36$  hari (masing-masing 95,7% dan 95,3%) setelah dosis 1.

Demografi baseline seimbang di seluruh kelompok VAXZEVRIA dan plasebo. Dari peserta yang menerima VAXZEVRIA, 79.1% berusia 18 hingga 64 tahun dan 20.9% berusia  $\geq 65$  tahun; 43.8% subjek adalah perempuan. Dari mereka yang diacak, 79.3% adalah ras kulit Putih, 7.9% adalah ras kulit Hitam, 4,2%

adalah ras Asia, 4.2% adalah ras Indian Amerika atau Penduduk Asli Alaska, 0.3% adalah Penduduk Asli Hawaii atau Kepulauan Pasifik Lainnya, dan 2.4% adalah dari beberapa ras (1.7% tidak diketahui atau tidak dilaporkan). Sebanyak 10,376 (58.8%) peserta yang menerima VAXZEVRIA dibandingkan 5,105 (59.7%) yang menerima plasebo memiliki setidaknya satu komorbiditas yang sudah ada sebelumnya. Pada saat analisis median waktu tindak lanjut pasca dosis 2 adalah 61 hari.

Komorbiditas didefinisikan sebagai penyakit ginjal kronis, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), sistem imun yang lebih rendah karena transplantasi organ, riwayat obesitas (BMI > 30), kondisi jantung yang serius, anemia sel sabit, diabetes tipe 1 dan 2, asma, demensia, penyakit serebrovaskular, fibrosis kistik, tekanan darah tinggi, penyakit hati, jaringan parut di paru-paru (pulmonary fibrosis), talasemia, riwayat merokok.

Penetapan akhir kasus COVID-19 dilakukan oleh komite adjudikasi. Sebanyak 203 peserta memiliki SARS-CoV-2 yang dikonfirmasi secara virologis COVID-19 yang terjadi 15 hari setelah dosis kedua dan memenuhi kriteria Kategori A atau Kategori B, dan tidak memiliki bukti sebelumnya tentang infeksi SARS-CoV-2 sebelumnya.

Kategori A: Satu atau lebih dari berikut ini:

- Pneumonia didiagnosis dengan rontgen dada, atau *computed tomography scan*
- Saturasi oksigen  $\leq 94\%$  pada udara ruangan, atau memerlukan inisiasi / peningkatan oksigen tambahan
- Dispnea/sesak napas yang baru atau memburuk

Kategori B: Dua atau lebih dari berikut ini:

- Demam  $> 100^\circ\text{F}$  ( $> 37.8^\circ\text{C}$ ) atau demam
- Batuk baru atau memburuk
- Mialgia/nyeri otot
- Kelelahan yang mengganggu aktivitas hidup sehari-hari
- Muntah dan/atau diare (hanya satu temuan yang dihitung dalam definisi titik akhir)
- Anosmia dan/atau ageusia (hanya satu temuan yang diperhitungkan dalam definisi titik akhir)

Vaxzevria secara signifikan menurunkan kejadian COVID 19 dibandingkan dengan plasebo (lihat Tabel 6).

**Tabel 6. Efikasi VAXZEVRIA terhadap COVID-19<sup>a</sup>**

	Vaxzevria		Plasebo		Efikasi Vaksin % (95% CI)
	N	Jumlah kasus COVID-19 <sup>b</sup> , n (%)	N	Jumlah kasus COVID-19 <sup>b</sup> , n (%)	
<b>Analisis Efikasi Primer Terbaru<sup>c</sup></b>					
Penyakit simtomatik	17,662	73 (0.4)	8,550	130 (1.5)	73.98 (65.34, 80.47)
<b>Analisis Efikasi Sekunder</b>					
Penyakit Bergejala Terlepas dari Bukti Infeksi COVID-19 Sebelumnya	18,563	76 (0.4)	9,031	135 (1.5)	73.68 (65.13, 80.13)
Gejala COVID-19 yang parah atau kritis <sup>d</sup>	17,662	0 (0.0)	8,550	8 (<0.1)	100.0 (71.62, NE) <sup>e</sup>
Kunjungan Unit Gawat Darurat COVID-19	17,662	1 (<0.1)	8,550	9 (0.1)	94.80 (58.98, 99.34)
Respon pasca perawatan untuk antibodi nukleokapsid SARS-CoV-2 <sup>f</sup>	17,662	156 (0.9)	8,550	202 (2.4)	64.32 (56.05, 71.03)

N = Jumlah subjek yang termasuk dalam setiap kelompok; n = Jumlah subjek yang memiliki kejadian yang dikonfirmasi; CI = Confidence Interval;

<sup>a</sup> Berdasarkan kasus COVID-19 yang dikonfirmasi pada subjek berusia 18 tahun ke atas yang seronegatif pada baseline, yang telah menerima dua dosis dan sedang dalam penelitian 15 hari setelah dosis kedua.

<sup>b</sup> SARS-CoV-2 yang dikonfirmasi secara virologi menggunakan kriteria Kategori A dan B.

<sup>c</sup> Analisis utama yang diperbarui mencakup semua kejadian luar biasa.

<sup>d</sup> Berdasarkan COVID-19 yang dikonfirmasi dari laboratorium, ditambah salah satu dari berikut ini: tanda-tanda klinis saat istirahat yang menunjukkan penyakit sistemik yang parah (laju pernapasan  $\geq 30$  napas per menit, denyut jantung  $\geq 125$  denyut per menit, saturasi oksigen  $\leq 93\%$  di udara ruangan di permukaan laut, atau tekanan parsial oksigen terhadap fraksi rasio oksigen inspirasi  $< 300$  mmHg); atau kegagalan pernapasan (didefinisikan sebagai kebutuhan oksigen aliran tinggi, ventilasi non-invasif, ventilasi mekanis, atau oksigenasi membran ekstrakorporeal), bukti syok (tekanan darah sistolik  $< 90$  mmHg, tekanan darah diastolik  $< 60$  mmHg atau membutuhkan vasopresor); atau disfungsi ginjal, hati, atau neurologis akut yang signifikan; atau masuk ke unit perawatan intensif, atau kematian.

<sup>e</sup> 97,5%CI

<sup>f</sup> Negatif pada baseline untuk pengobatan pasca positif dengan intervensi studi.

Dalam analisis efikasi primer yang telah ditentukan sebelumnya, berdasarkan 190 kasus yang diputuskan, terdapat 65 (0.4%) kasus COVID-19 pada peserta yang menerima VAXZEVRIA (N=17,817) dan 125 (1.5%) kasus COVID-19 pada peserta yang menerima plasebo (N=8,589), dengan efikasi vaksin 76.0%, [95% CI 67.6, 82.2].

Ketika insiden kumulatif pelepasan virus diperiksa dengan kasus yang terjadi  $\geq 15$  hari setelah dosis 2, waktu untuk membersihkan SARS-CoV-2 dalam sampel air liur pada peserta VAXZEVRIA lebih pendek (11 vs 16 hari).

#### *Efikasi pada subgroup*

Peserta dengan satu atau lebih penyakit penyerta yang menerima VAXZEVRIA  $\geq 15$  hari pasca dosis 2 memiliki kemanjuran 75.24% (95% CI: 64.18, 82.88) dan peserta tanpa penyakit penyerta memiliki kemanjuran vaksin 71.81% (95% CI: 55.5, 82.14).

Pada peserta berusia  $\geq 65$  tahun yang telah menerima VAXZEVRIA ( $\geq 15$  hari pasca dosis 2 N=3,696), terdapat 5 (0.1%) kasus COVID-19 dibandingkan dengan 14 (0.8%) kasus untuk plasebo (N=1,812), sesuai dengan efikasi vaksin 83,5% [95% CI: 54.17, 94.06].

#### Analisis efikasi yang diperbarui

Dalam analisis tindak lanjut selama 6 bulan, analisis efikasi yang diperbarui dilakukan dengan tambahan kasus COVID-19 terkonfirmasi yang diperoleh selama masa tindak lanjut yang terkontrol oleh plasebo, dengan waktu tindak lanjut rata-rata setelah dosis kedua yaitu 78 hari pada peserta yang menerima Vaxzevria, dan 71 hari pada peserta yang menerima plasebo. Efikasi vaksin terhadap gejala penyakit COVID-19 secara keseluruhan yaitu 66,98% (95% CI: 58,87, 73,50) dengan 141 (0,80%) kasus COVID-19 dilaporkan pada peserta yang telah menerima dua dosis Vaxzevria (N=17.617), dan 184 ( 2,16%) kasus dilaporkan pada peserta yang menerima plasebo (N=8.528). Pada peserta yang berusia  $\geq 65$  tahun terdapat 6 kasus (0,16%) yang dilaporkan pada kelompok Vaxzevria (N = 3.696) dibandingkan dengan 19 kasus (1,05%) pada kelompok plasebo (N = 1.816), sesuai dengan efikasi vaksin sebesar 86,35% (95% CI: 65,79, 94,55).

Pada individu dengan atau tanpa bukti infeksi SARS-CoV-2 sebelumnya, efikasi vaksin terhadap gejala penyakit COVID-19 yaitu sebesar 66,96% (95% CI: 58,94, 73,41) dengan 144 kasus (0,78%) versus 189 kasus (2,11%) COVID -19 pada kelompok Vaxzevria (N=18.450) dan plasebo (N=8.960).

Terhadap penyakit COVID-19 bergejala berat atau kritis, efikasi vaksin adalah 95,69% (95% CI: 66,33, 99,45) dengan 1 kasus (0,01%) dilaporkan pada kelompok Vaxzevria (N=17.617) dan 10 (0,12%) kasus dilaporkan pada kelompok plasebo (N=8.528). Terdapat 2 kasus (0,01%) versus 15 kasus (0,18%) kunjungan gawat darurat terkait COVID-19 pada kelompok Vaxzevria (N=17.617) dan plasebo (N=8.528), sesuai dengan kemanjuran vaksin sebesar 94,17% (95% CI: 74,49, 98,67).

Pencegahan infeksi SARS-CoV-2 (simtomatik dan asimtomatik) dievaluasi dengan munculnya antibodi nukleokapsid SARS-CoV-2  $\geq 15$  hari setelah dosis kedua. Dalam analisis tindak lanjut 6 bulan, terdapat 295 kasus infeksi (1,67%) SARS-CoV-2 pada kelompok Vaxzevria (N=17.617) dan 323 kasus infeksi (3,79%) pada kelompok plasebo (N=8.528), sesuai dengan efikasi vaksin sebesar 61,01% (95% CI: 54,35; 66,70).

#### **KONDISI PENYIMPANAN**

Produk ini tidak mengandung pengawet.

#### Vial multi dosis tersegel

Simpan di lemari es (suhu 2 – 8°C). Jangan dibekukan. Simpan vial di dalam kotak karton kemasan untuk melindunginya dari cahaya.

Informasi berikut dimaksudkan untuk memandu para tenaga kesehatan hanya jika terjadi ekskursi suhu sementara yang tidak terduga. Ini bukan kondisi penyimpanan atau pengiriman yang direkomendasikan.

Masa simpan vial yang belum dibuka mencakup ekskursi suhu tak terduga dari penyimpanan di lemari es (2°C – 8°C) untuk satu periode:

- 12 jam hingga 30°C

- 72 jam hingga -3°C

Vial yang belum dibuka harus selalu dikembalikan ke penyimpanan lemari es (2°C – 8°C) setelah ekskursi suhu yang tidak terduga.

Terjadinya ekskursi suhu yang tidak terduga pada vial yang belum dibuka tidak mempengaruhi bagaimana vial harus disimpan setelah pembukaan pertama (penusukan vial pertama).

Waktu penyimpanan yang disetujui adalah 9 bulan.

#### Setelah segel vial terbuka

Gunakan sesegera mungkin dalam waktu 6 jam.

Vaksin dapat disimpan di suhu 2°C – 25°C selama digunakan.

#### **PETUNJUK BAGI TENAGA KESEHATAN**

Sebagai tenaga kesehatan, Anda harus mengkomunikasikan informasi kepada peserta vaksinasi atau orang tua/pengasuh sesuai dengan “**Informasi Produk untuk Peserta Vaksinasi** (Lembar Fakta untuk Peserta Vaksinasi)” (dan memberikan salinan Lembar Fakta) sebelum peserta vaksinasi menerima VAXZEVRIA, yang meliputi:

1. Bahwa Badan POM telah memberikan izin penggunaan darurat VAXZEVRIA
2. Konsekuensi potensial dari penolakan VAXZEVRIA
3. Potensi manfaat dan risiko VAXZEVRIA yang signifikan, sebagaimana diberikan dalam persetujuan Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA) ini.
4. Produk alternatif yang tersedia beserta manfaat dan risikonya, termasuk uji klinik.

#### **PERSYARATAN WAJIB PEMBERIAN VAXZEVRIA UNTUK DI BAWAH PERSETUJUAN PENGGUNAAN DARURAT:**

A. Untuk mengurangi risiko penggunaan produk dengan izin penggunaan darurat dan untuk mengoptimalkan potensi manfaat VAXZEVRIA, diperlukan hal-hal berikut. Penggunaan VAXZEVRIA dengan izin penggunaan darurat dibatasi untuk hal berikut ini (semua persyaratan harus **dipenuhi**):

1. VAXZEVRIA diindikasikan untuk imunisasi aktif untuk mencegah COVID-19 disebabkan SARS-CoV-2 pada orang usia 18 tahun ke atas.
2. Sebagai tenaga kesehatan, komunikasikan informasi informasi kepada peserta vaksinasi atau orang tua/pengasuh sesuai dengan “**Informasi Produk untuk Peserta Vaksinasi**” sebelum peserta vaksinasi menerima VAXZEVRIA. Tenaga Kesehatan (sejauh dapat dilakukan mengingat keadaan darurat) harus mendokumentasikan dalam rekam medis bahwa peserta vaksinasi telah:
  - a.) Diberikan "**Informasi Produk untuk Peserta Vaksinasi**",
  - b.) Diberitahu tentang alternatif untuk menerima VAXZEVRIA, dan
  - c.) Diberitahu bahwa VAXZEVRIA adalah vaksin yang diizinkan untuk digunakan melalui Persetujuan Penggunaan Darurat.
3. Subjek yang diketahui hipersensitif terhadap bahan apa pun yang terkandung dalam VAXZEVRIA tidak boleh menerima VAXZEVRIA.
4. Tenaga kesehatan yang meresepkan dan/atau penyedia yang ditunjuk bertanggung jawab untuk wajib melaporkan kejadian tidak diinginkan dan kesalahan pemberian setelah

menerima VAXZEVRIA.

5. Tenaga kesehatan yang meresepkan dan/atau penyedia yang ditunjuk bertanggung jawab atas pelaporan wajib dari semua kesalahan pengobatan dan kejadian tidak diinginkan (kematian, kejadian tidak diinginkan serius\*) yang dianggap berpotensi terkait dengan VAXZEVRIA yang terjadi setelah vaksinasi dalam waktu 7 hari kalender sejak awal vaksinasi. Laporan tersebut harus menyertakan pengenal unik dan tulisan "**VAXZEVRIA di bawah Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA)**" di bagian uraian laporan.
  - Kirimkan laporan kejadian tidak diinginkan ke:  
Pusat Farmakovigilans / MESO Nasional  
Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif  
Badan Pengawas Obat dan Makanan <https://e-meso.pom.go.id/ADR>
  - Laporan yang dikirimkan harus mencantumkan, "Penjelasan Peristiwa, Masalah atau Kesalahan Penggunaan Vaksin", pernyataan "**VAXZEVRIA di bawah Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA)**"

\* Kejadian Tidak Diinginkan yang Serius didefinisikan sebagai:

- kematian;
- kejadian yang tidak diinginkan yang mengancam jiwa;
- rawat inap atau perpanjangan rawat inap yang ada;
- ketidakmampuan yang terus-menerus atau signifikan atau gangguan substansial pada kemampuan untuk menjalankan fungsi kehidupan normal;
- kelainan bawaan/cacat lahir;
- intervensi medis atau bedah untuk mencegah kematian, peristiwa yang mengancam jiwa, rawat inap, kecacatan, atau kelainan bawaan.

B. Uji coba fase 3 yang sedang berlangsung di Indonesia dan/atau uji klinik lain di negara lain harus diselesaikan sesuai dengan protokol uji klinik yang disetujui dan hasil uji klinik harus dilaporkan kepada Badan POM.

#### **ALTERNATIF TERSEDIA YANG DISETUJUI**

Terdapat Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA) untuk perawatan COVID-19 lainnya. Tenaga kesehatan harus mengunjungi <https://clinicaltrials.gov/> untuk menentukan apakah pasien memenuhi syarat untuk pendaftaran dalam uji klinik.

#### **KEWENANGAN UNTUK PENERBITAN PERSETUJUAN PENGGUNAAN DARURAT (EUA)**

Pemerintah Indonesia telah menyatakan situasi darurat akibat wabah pandemi COVID-19 yang membenarkan kebutuhan darurat untuk menggunakan VAXZEVRIA sebagai pilihan dalam situasi ini. Menanggapi situasi tersebut, Badan POM telah mengeluarkan Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA) untuk penggunaan produk VAXZEVRIA diindikasikan untuk imunisasi aktif untuk mencegah COVID-19 disebabkan SARS-CoV-2 pada orang usia 18 tahun ke atas.

Sebagai tenaga kesehatan, Anda harus mematuhi persyaratan wajib EUA yang tercantum di atas.

Meskipun data klinis fase 3 masih berlangsung, VAXZEVRIA diindikasikan untuk imunisasi aktif untuk mencegah COVID-19 disebabkan SARS-CoV-2 pada orang usia 18 tahun ke atas, sebagaimana ditentukan dalam Lembar Fakta ini. Anda mungkin dihubungi dan diminta untuk memberikan informasi untuk membantu penilaian penggunaan produk selama keadaan darurat ini. Kejadian tidak diinginkan yang serius terkait penggunaan Vaksin VAXZEVRIA harus dilaporkan ke Badan POM melalui Pusat Farmakovigilans / MESO Nasional, Badan Pengawas Obat dan Makanan online <http://e-meso.pom.go.id/ADR>. Harap sertakan dalam nama bidang, "Jelaskan Peristiwa, Masalah, atau Kesalahan Penggunaan / Pengobatan Produk", pernyataan berikut: **Vaksinasi VAXZEVRIA di bawah Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA).**

EUA untuk Vaksin VAXZEVRIA ini berakhir bila Badan POM menentukan bahwa keadaan EUA sudah berakhir atau ketika ada perubahan dalam status persetujuan produk sehingga EUA tidak lagi diperlukan.

**HARUS DENGAN RESEP DOKTER**

Kemasan:

Vial multidosis: larutan 5 ml dalam vial (kaca bening tipe I) untuk 10 dosis dengan penyumbat karet halobutil dan segel aluminium dengan tutup plastik yang bisa dibuka.

Vial multidosis: larutan 4 ml dalam vial (kaca bening tipe I) untuk 10 dosis dengan penyumbat karet halobutil dan segel aluminium dengan tutup plastik yang bisa dibuka.

Besar kemasan dan produsen

Masa simpan hingga 9 bulan telah dipenuhi oleh manufaktur di bawah ini:

**Dus, 10 Vial @ 5 mL (10 dosis)**

Diproduksi oleh:	Dirilis oleh:	Nomor EUA
CP PHARMACEUTICALS LIMITED, WREXHAM, UNITED KINGDOM	MEDIMMUNE UK LIMITED, LIVERPOOL, UNITED KINGDOM	EUA2158600143A1
SIAM BIOSCIENCE CO., LTD. NONTHABURI, THAILAND	SIAM BIOSCIENCE CO., LTD. NONTHABURI, THAILAND	EUA2159500143A1
CATALENT ANAGNI S.R.L., ITALY  CP PHARMACEUTICALS LIMITED, WREXHAM, UNITED KINGDOM	ASTRAZENECA NIJMEGEN B.V, NETHERLAND	EUA2159200143A1

**Dus, 10 Vial @ 4 mL (8 dosis)**

Diproduksi oleh:	Dirilis oleh:	Nomor EUA
CP PHARMACEUTICALS LIMITED, WREXHAM, UNITED KINGDOM	MEDIMMUNE UK LIMITED, LIVERPOOL, UNITED KINGDOM	EUA2158600143A1
CP PHARMACEUTICALS LIMITED, WREXHAM, UNITED KINGDOM	ASTRAZENECA NIJMEGEN B.V, NETHERLAND	EUA2159200143A1



KINGDOM		
---------	--	--

Diimpor oleh:

**PT AstraZeneca Indonesia, Cikarang, Bekasi, Indonesia**

**FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE  
AUTHORIZATION (EUA) OF VAXZEVRIA**

Badan POM, the Indonesia Food and Drug Administration, has issued an **Emergency Use Authorization (EUA)** to permit the emergency use of VAXZEVRIA. VAXZEVRIA is a vaccine which may prevent from getting COVID-19. Read this Fact Sheet for information about VAXZEVRIA prior to provide vaccination

**The Emergency Use Authorization of the VAXZEVRIA** is indicated for active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2, in individuals 18 years of age and older. The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations.

VAXZEVRIA is contraindicated in person who is Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section **Composition**.

**ADMINISTRATION:**

Each vaccine dose of 0.5 ml is withdrawn into a syringe for injection to be administered intramuscularly. Do not shake the vial.

The VAXZEVRIA primary vaccination course consists of two separate doses of 0.5ml each. The second dose should be administered between 4 and 12 weeks, preferably between 8 and 12 weeks, after the first dose. (see section Pharmacodynamic Properties)

It is recommended that individuals who receive a first dose of VAXZEVRIA complete the vaccination course with VAXZEVRIA. (see section Special warnings and precautions for use).

**Homologous booster vaccination**

A booster dose (third dose) of 0.5 ml may be given to individuals who previously received a 2 dose primary vaccination course with VAXZEVRIA. The third dose should be administered at least 6 months after completing the primary vaccination course.

**Heterologous booster vaccination**

A single full dose of the COVID-19 Vaccine AstraZeneca (0.5 mL) may be administered to individuals 18 years of age and older as a heterologous booster dose at least 6 months after completion of primary vaccination with Pfizer vaccine.

Elderly population: No dosage adjustment is required.

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

VAXZEVRIA is available as a solution for injection packed in a 5 mL vial. This product contains no preservative.

See the Full EUA Prescribing Information for complete dosage, administration, and preparation instructions.

Health care providers must submit a report on all medication errors and **ALL SERIOUS ADVERSE EVENTS** related to VAXZEVRIA.

This Fact Sheet may have been updated. For more recent Fact Sheet [see www.pom.go.id](http://www.pom.go.id) For information on clinical trials that are testing the use of VAXZEVRIA, please see [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

## **INSTRUCTIONS FOR ADMINISTRATION**

This section provides essential information on the use of VAXZEVRIA is for active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2, in individuals 18 years of age and older.

Please refer to this fact sheet for information on use of the VAXZEVRIA under the EUA.

### **Composition**

Each dose (0.5 mL) contains COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S\* recombinant)  $5 \times 10^{10}$  viral particles (vp).

*\*Recombinant, replication-deficient chimpanzee adenovirus vector encoding the SARS-CoV-2 Spike (S) glycoprotein. Produced in genetically modified human embryonic kidney (HEK) 293 cells.*

This product contains genetically modified organisms (GMOs).

The vaccine is a solution for injection. The solution is colourless to slightly brown, clear to slightly opaque and particle free with a pH of 6.6.

Excipients: L-Histidine, L-Histidine hydrochloride monohydrate, Magnesium chloride hexahydrate, Polysorbate 80, Ethanol, Sucrose, Sodium chloride, Disodium edetate dihydrate, and Water for injections.

### **Indication**

VAXZEVRIA is indicated for active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2, in individuals 18 years of age and older.

The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations.

### **Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section **Composition**.

Patients who have experienced major venous and/or arterial thrombosis in combination with thrombocytopenia following vaccination with any COVID-19 vaccine.

### **Dosage and Administration**

The VAXZEVRIA primary vaccination course consists of two separate doses of 0.5ml each. The second dose should be administered between 4 and 12 weeks, preferably between 8 and 12 weeks, after the first dose. (see section Pharmacodynamic Properties)

It is recommended that individuals who receive a first dose of VAXZEVRIA complete the vaccination course with VAXZEVRIA. (see section Special warnings and precautions for use).

### **Homologous booster vaccination**

A booster dose (third dose) of 0.5 ml may be given to individuals who previously received a 2 dose primary vaccination course with VAXZEVRIA. The third dose should be administered at least 6 months after completing the primary vaccination course.

### **Heterologous booster vaccination**

A single full dose of the COVID-19 Vaccine AstraZeneca (0.5 mL) may be administered to individuals 18 years of age and older as a heterologous booster dose at least 6 months after completion of primary vaccination with Pfizer vaccine

### Special populations

#### *Elderly population*

No dosage adjustment is required.

#### *Paediatric population*

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

### Method of administration

VAXZEVRIA is for intramuscular (IM) injection only, preferably in the deltoid muscle.

### **IMPORTANT for Administration**

The vaccine should be inspected visually prior to administration and discarded if particulate matter or differences in the described appearance are observed. Do not shake the vial.

Each vaccine dose of 0.5 ml is withdrawn into a syringe for injection to be administered intramuscularly. Use a separate sterile needle and syringe for each individual. Each vial contains at least the number of doses stated. It is normal for liquid to remain in the vial after withdrawing the final dose. When low dead volume syringes and/or needles are used, the amount remaining in the vial may be sufficient for an additional dose. Care should be taken to ensure a full 0.5 ml dose is administered.

Where a full 0.5 ml dose cannot be extracted, the remaining volume should be discarded. Do not pool excess vaccine from multiple vials.

The vaccine does not contain any preservative. Aseptic technique should be used for withdrawing the dose for administration.

After first dose withdrawal, use the vial as soon as practically possible and within 6 hours (stored at 2°C to 25°C). Discard any unused vaccine.

To facilitate the traceability of the vaccine, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded for each recipient.

### Disposal

VAXZEVRIA contains genetically modified organisms (GMOs). Any unused vaccine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements. Spills should be disinfected with an appropriate antiviral disinfectant.

### **SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS TO USE**

#### Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

#### Hypersensitivity and anaphylaxis

Hypersensitivity reactions including anaphylaxis and angioedema have occurred following administration of Vaxzevria.

Appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of an anaphylactic event following the administration of the vaccine.

An additional dose of the vaccine should not be given to those who have experienced a severe hypersensitivity reaction to a previous dose of VAXZEVRIA.

#### Concurrent illness

As with other vaccines, administration of VAXZEVRIA should be postponed in individuals suffering from

an acute severe febrile illness. However, the presence of a minor infection, such as cold, and/or low-grade fever should not delay vaccination.

### Coagulation disorders

- *Thromboembolism in combination with thrombocytopenia*

A combination of thrombosis and thrombocytopenia including thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS), in some cases accompanied by bleeding, has been observed very rarely following vaccination with VAXZEVRIA during post-authorisation use. The percentage of incidence of this combined disease in United Kingdom and several European countries are presented under the Adverse Reaction Section. This combined disease includes severe cases presenting as venous thrombosis which usually found as venous, lung and artery thrombosis. Nevertheless, rare cases, including unusual sites such as cerebral venous sinus thrombosis, splanchnic vein thrombosis, as well as arterial thrombosis, concomitant with thrombocytopenia. Some cases had a fatal outcome. The majority of these cases occurred within the first twenty-one days following vaccination. The reporting rates after the second dose are lower compared to after the first dose. See section Contraindications. Healthcare professionals should consult applicable guidance and, if available, seek advice from specialists (e.g., haematologists, specialists in coagulation) to diagnose and treat this condition.

Whilst specific risk factors for thromboembolism in combination with thrombocytopenia have not been identified, cases have occurred in patients with a previous history of thrombosis, as well as in patients with autoimmune disorders, including immune thrombocytopenia. The benefits and risks of vaccination should be considered in these patients.

- *Cerebrovascular venous and sinus thrombosis without thrombocytopenia*

Events of cerebrovascular venous and sinus thrombosis without thrombocytopenia have been reported very rarely following vaccination with Vaxzevria, although a causal relationship has not been established. These events can be fatal and may require different treatment approaches than TTS. Healthcare professionals should consult applicable guidance.

- *Thrombocytopenia*

Cases of thrombocytopenia, including immune thrombocytopenia (ITP), have been reported following vaccination with Vaxzevria, typically within the first four weeks after vaccination. Very rarely, these presented with very low platelet levels (<20,000 per  $\mu\text{L}$ ) and/or were associated with bleeding. Some of these cases occurred in individuals with a history of immune thrombocytopenia or thrombocytopenia. Cases with fatal outcome have been reported. In individual with a history of a thrombocytopenic disorder, such as immune thrombocytopenia, the risk of developing low platelet levels should be considered before vaccination and platelet monitoring is recommended after vaccination.

Healthcare professionals should be alert to the signs and symptoms of thromboembolism and/or thrombocytopenia, as well as coagulopathies. Vaccinated individuals should be instructed to seek immediate medical attention if they develop symptoms such as a severe or persistent headaches, blurred vision, confusion, seizures, shortness of breath, chest pain, leg swelling, leg pain, persistent abdominal pain, spontaneous bleeding, or unusual skin bruising and or petechia a few days after vaccination.

Individuals diagnosed with thrombocytopenia within 21 days of vaccination with VAXZEVRIA, should be actively investigated for signs of thrombosis. Similarly, individuals who present with thrombosis within 21 days of vaccination should be evaluated for thrombocytopenia.

According to the safety data of the use of VAXZEVRIA in The United Kingdom and several European countries, thrombocytopenia accompanied with thrombosis has occurred in common and rarer sites such as splanchnic or cerebral veins.

Meanwhile the Adverse Event Following Immunization (AEFI) report of the VAXZEVRIA in Indonesia up to the issuance of this factsheet shows no case related to the thrombocytopenia along with thrombosis.

#### Risk of bleeding with intramuscular administration

As with other intramuscular injections, the vaccine should be given with caution in individuals receiving anticoagulant therapy or those with thrombocytopenia, or any coagulation disorder (such as haemophilia), because bleeding or bruising may occur at injection site in these individuals.

#### Neurological events

Very rare events of demyelinating disorders, including Guillain-Barré syndrome (GBS), have been reported following vaccination with Vaxzevria. A causal relationship has not been established.

As with other vaccines, the benefits and potential risks of vaccinating individuals with Vaxzevria should be considered.

#### Immunocompromised individuals

It is not known whether individuals with impaired immune responsiveness, including individuals receiving immunosuppressant therapy, will elicit the same response as immunocompetent individuals to the vaccine regimen.

#### Duration and level of protection

The duration of protection has not yet been established.

As with any vaccine, vaccination with VAXZEVRIA may not protect all vaccine recipients.

#### Interchangeability

There are limited safety, immunogenicity and efficacy data available regarding the interchangeability of Vaxzevria with other COVID-19 vaccines. For the available data on the use of Vaxzevria as a booster dose following primary vaccination with another COVID-19 vaccine (see Adverse Events and Pharmacological Properties).

#### Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, and is considered to be essentially sodium-free.

#### Effects on ability to drive and use machines

VAXZEVRIA has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, some of the adverse reactions mentioned under **section Adverse Reactions** may temporarily affect the ability to drive or use machines.

### **DRUG INTERACTIONS**

No interaction studies have been performed.

Concomitant administration of VAXZEVRIA with other vaccines has not been studied (see section Pharmacodynamics Properties).

Immunosuppressive drugs, such as: immunity inhibitor, chemotherapy drugs, antimetabolites, alkylating agents, cytotoxic drugs, and corticosteroids, may reduce the body's immune response to this vaccine.

For patients who are receiving drug treatment, it is recommended to consult a professional physician before receiving the vaccine to avoid possible drug interaction.

## **FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION**

### Pregnancy

Data from more than 400 case reports of pregnant women or women who became pregnant after receiving VAXZEVRIA do not suggest unusual patterns of pregnancy complications or foetal/neonatal outcomes. No increased risk of maternal thrombosis in combination with thrombocytopenia has been observed.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryofetal development, parturition or post-natal development (see section Preclinical Studies).

Use of VAXZEVRIA may be considered during pregnancy when the benefits of vaccination outweigh any potential risks.

### Breastfeeding

Anti-SARS-CoV-2 S antibodies are excreted in breast milk of mothers vaccinated with VAXZEVRIA. In animal studies, lactational transfer of anti-SARS-CoV-2 S antibodies from maternal female mice to pups was observed (see section Preclinical Studies). It is unknown whether VAXZEVRIA is excreted in human milk. In animal studies no quantifiable levels of the vaccine were detected in the mammary gland in female mice. Available non-clinical, clinical and post-marketing data do not suggest a risk to breastfed newborns/infants.

### Fertility

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility.

## **ADVERSE REACTIONS**

### Overall summary of the safety profile

#### Primary vaccination course

The overall safety of VAXZEVRIA is based on an analysis of pooled data from four clinical trials (COV001, COV002, COV003, and COV005) conducted in the United Kingdom, Brazil, and South Africa in which 24,221 participants  $\geq 18$  years old were randomised and received either VAXZEVRIA or control. Out of these, 12,257 received at least one dose of VAXZEVRIA with median duration of placebo-controlled blinded follow-up was 6.3 months. Participants continued to be followed for safety regardless of unblinding or receipt of unblinded vaccination, and longer follow-up of  $\geq 12$  months (median 13.0 months) is available for 10,247 participants.

Demographic characteristics were generally similar among participants who received VAXZEVRIA and those who received control. Overall, among the participants who received VAXZEVRIA, 89.8% were aged 18 to 64 years and 10.2% were 65 years of age or older. The majority of recipients were White (75.5%), 9.8% were Black and 3.7% were Asian; 55.8% were female and 44.2% male.

The most frequently reported adverse reactions were injection site tenderness (>60%); injection site pain, headache, fatigue (>50%); myalgia, malaise (>40%); pyrexia, chills (>30%) and arthralgia, nausea (>20%). The majority of adverse reactions were mild to moderate in severity and usually resolved within a few days of vaccination.

Following vaccination, recipients may experience multiple adverse reactions occurring at the same time (for example, myalgia/arthralgia, headache, chills, pyrexia and malaise). If a recipient reports persistent symptoms, alternative causes should be considered

When compared with the first dose, adverse reactions reported after the second dose were milder and reported less frequently. Adverse reactions were generally milder and reported less frequently in older adults ( $\geq 65$  years old).

The safety profile was consistent across participants with or without prior evidence of SARS-CoV-2 infection at baseline.

#### Safety profile in individuals receiving booster dose (third dose)

In study D7220C00001, 367 participants who had previously received a 2 dose primary vaccination course with Vaxzevria, and 322 participants who had previously received a 2 dose primary vaccination course with an mRNA vaccine received a single booster dose (third dose) of Vaxzevria. The safety profile observed in participants who received a booster dose (third dose) was consistent with the known safety profile of Vaxzevria. The reactogenicity observed in participants who had previously received primary vaccination with an mRNA vaccine was similar to the reactogenicity observed in participants receiving a first dose of Vaxzevria in previous clinical studies.

In the COV001 study, the observed reactogenicity in participants who received a booster dose (third dose) following a 2 dose primary vaccination course was consistent with the known reactogenicity profile of VAXZEVRIA and was lower after the third dose compared with after the first dose.

No new safety concerns, as compared with adverse reactions reported for the primary vaccination course with Vaxzevria, have been identified in individuals receiving a booster dose of Vaxzevria.

Analgesic and/or anti-pyretic medicinal products (e.g. paracetamol-containing products) may be used to provide symptomatic relief from post-vaccination adverse reactions.

#### Safety profile in individuals receiving heterologous booster dose (third dose) - with Pfizer as a primary vaccine

In the study comparing several vaccines given as booster dose (including COVID-19 Vaccine AstraZeneca) following two doses of COVID-19 Vaccine Pfizer or AstraZeneca as the primary series (Munro et al., 2021), the profiles of any grade local and systemic reactions within 7 days after all vaccines were similar, with fatigue and headache the most common systemic reactions and pain the most frequent local reaction. Overall, reactogenicity was greater in people aged 30-69 years compared with older participants regardless of the first vaccine received. For participants given COVID-19 Vaccine AstraZeneca as booster to Pfizer as the primary series, 38 (34.9%) out of 109 participants experienced at least one adverse event, with 5.6% reporting malaise as a severe reaction. All the other severe reactions were reported in less than 5% of participants across all vaccine groups.

In conclusion, adverse reactions after booster dose administration were well-tolerated, showing similar safety profile as the primary vaccination.

Adverse reactions were generally milder and reported less frequently in older adults ( $\geq 65$  years old). If required, analgesic and/or anti-pyretic medicinal products (e.g. paracetamol-containing products) may be used to provide symptomatic relief from post-vaccination adverse reactions.

#### Adverse drug reactions

Adverse drug reactions (ADRs) are organised by MedDRA System Organ Class (SOC). Within each SOC, preferred terms are arranged by decreasing frequency and then by decreasing seriousness. Frequencies of occurrence of adverse reactions are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ) and not known (cannot be estimated from available data).

**Table 1 Adverse drug reactions<sup>a</sup> based on an analysis of pooled data from COV001, COV002, COV003, and COV005**



<b>MedDRA SOC</b>	<b>Adverse reaction<sup>b</sup></b>	<b>Vaxzevria (N= 10,304)</b>	<b>Control<sup>c</sup> (N= 10,141)</b>
Blood and lymphatic system disorders	Lymphadenopathy <sup>d</sup>	Uncommon (0.4%)	Uncommon (0.5%)
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	Uncommon (0.6%)	Uncommon (0.2%)
Nervous system disorders	Headache	Very common (52.6%)	Very common (40.4%)
	Dizziness <sup>d</sup>	Common (1.0%)	Uncommon (0.9%)
	Somnolence <sup>d</sup>	Uncommon (0.5%)	Uncommon (0.4%)
Gastrointestinal disorders	Nausea	Very common (22.2%)	Very common (13.9%)
	Diarrhoea <sup>d</sup>	Common (2.6%)	Common (2.3%)
	Vomiting	Common (1.7%)	Common (1.0%)
	Abdominal pain <sup>d</sup>	Common (1.0%)	Uncommon (0.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Hyperhidrosis <sup>d</sup>	Uncommon (0.5%)	Uncommon (0.2%)
	Pruritus <sup>d</sup>	Uncommon (0.4%)	Uncommon (0.4%)
	Rash <sup>d</sup>	Uncommon (0.4%)	Uncommon (0.4%)
	Urticaria <sup>d</sup>	Uncommon (0.1%)	Rare (<0.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle pain (Myalgia)	Very common (43.8%)	Very common (23.1%)
	Joint pain (Arthralgia)	Very common (26.4%)	Very common (13.4%)
	Pain in extremity <sup>d</sup>	Common (1.5%)	Common (1.1%)

MedDRA SOC	Adverse reaction <sup>b</sup>	Vaxzevria (N= 10,304)	Control <sup>c</sup>  (N= 10,141)
General disorders and administration site conditions	<b>Local</b>		
	Injection site tenderness	Very common (63.6%)	Very common (40.5%)
	Injection site pain	Very common (54.9%)	Very common (38.4%)
	Injection site warmth	Very common (18.4%)	Very common (15.6%)
	Injection site itch (Injection site pruritus)	Very common (13.2%)	Common (8.1%)
	Injection site swelling	Common (3.5%)	Common (1.6%)
	Injection site redness (Injection site erythema)	Common (3.1%)	Common (1.4%)
	<b>Systemic</b>		
	Fatigue	Very common (53.2%)	Very common (39.1%)
	Malaise	Very common (44.3%)	Very common (21.8%)
	Feverishness <sup>e</sup> (Pyrexia)	Very common (33.4%)	Very common (12.1%)
	Chills	Very common (31.9%)	Common (9.2%)
	Fever <sup>e</sup> (Pyrexia)	Common (7.8%)	Common (1.4%)
	Influenza-like illness <sup>d</sup>	Common (1.1%)	Uncommon (0.8%)

<sup>a</sup> Frequencies of ADRs are reported from the safety analysis set where participants received the recommended dose ( $5 \times 10^{10}$  vp) as their first dose.

<sup>b</sup> Solicited event reporting terms, where applicable MedDRA preferred terms are given in parentheses

<sup>c</sup> Control was either meningococcal vaccine or saline solution

<sup>d</sup> Unsolicited adverse reaction

<sup>e</sup> Defined as: Feverishness, (subjective) a self-reported feeling of having a fever; Fever, (objective)  $\geq 38^\circ\text{C}/100.4^\circ\text{F}$ .

Very rare events of neuroinflammatory disorders have been reported following vaccination with VAXZEVRIA. A causal relationship has not been established.

#### Summary of safety data from D8110C00001

Additional safety of Vaxzevria was established in a randomised phase III clinical trial conducted in the United States, Peru and Chile. At the time of the analysis, 32,379 participants  $\geq 18$  years old had received at least one dose, including 21,587 in the Vaxzevria group and 10,792 in the placebo group.

Demographic characteristics were generally similar among participants who received Vaxzevria and those who received placebo. Overall, among the participants who received Vaxzevria 77.6% were 18 to 64 years and 22.4% were ≥65 years of age. Seventy-nine percent of the participants were White, 8.3% were Black, 4.4% were Asian, 4.0% were American Indian or Alaska Native, 0.3% were Native Hawaiian or Other Pacific Islander, 2.4% were of multiple races and 1.7% were not reported or unknown; 44.4% were female and 55.6% male.

The safety profile observed in this Phase III study was consistent with pooled analysis of data from the United Kingdom, Brazil and South Africa (COV001, COV002, COV003, and COV005). Adverse reactions seen in this Phase III trial were observed at similar frequencies as seen in the pooled analysis except the following: feverishness (pyrexia) (0.7%), arthralgia (1.1%), injection site warmth (<0.1%) and injection site pruritus (0.2%). These adverse reactions were solicited adverse events in the COV001, COV002, COV003, and COV005 studies whereas the D8110C00001 study did not include these as solicited symptoms to report.

#### Summary of Post Authorization Data

The following adverse reactions have been identified during post-authorisation following spontaneous reporting during worldwide use of VAXZEVRIA.

*Blood and lymphatic system disorders:* Thrombocytopenia (frequency: very rare). The majority of reported events occurred in individuals aged 18-59 years old.

Immune thrombocytopenia (frequency: not known).

*Immune system disorder:* Anaphylactic reaction (frequency: not known)

*Nervous system disorders:* Paraesthesia and hypoaesthesia (frequency: uncommon). Many of these events were co-reported with reactogenicity events.

*Ear and labyrinth disorders:* Tinnitus (frequency: uncommon).

*Vascular disorders:* A very rare and serious combination of thrombosis and thrombocytopenia including thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS), in some cases accompanied by bleeding, has been observed with a frequency less than 1/100,000. This includes cases presenting as venous thrombosis, including unusual sites such as cerebral venous sinus thrombosis, splanchnic vein thrombosis, as well as arterial thrombosis, concomitant with thrombocytopenia.

*Skin and subcutaneous tissue disorders:* Angioedema (frequency: not known), cutaneous vasculitis (frequency: not known).

## **PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **Pharmacodynamic properties**

#### Mechanism of action

VAXZEVRIA is a monovalent vaccine composed of a single recombinant, replication-deficient chimpanzee adenovirus (ChAdOx1) vector encoding the S glycoprotein of SARS- CoV-2. Following administration, the S glycoprotein of SARS-CoV-2 is expressed locally stimulating neutralising antibody and cellular immune responses.

### **Preclinical Studies**

Toxicity and local tolerance studies

In a repeat-dose toxicity study in mice, IM administration of Vaxzevria was well tolerated. Non adverse,

mixed and/or mononuclear cell inflammation was observed in the subcutaneous tissues and skeletal muscle of the administration sites and adjacent sciatic nerve consistent with the anticipated findings after IM injection of vaccines. There were no findings in the administration sites or sciatic nerves at the end of the recovery period, indicating complete recovery of the Vaxzevria related inflammation.

Mutagenicity and carcinogenicity

Vaxzevria is a vaccine, as such, genotoxicity (mutagenicity) and carcinogenicity studies have not been conducted.

Reproductive toxicity

Biodistribution studies conducted in mice did not show measurable distribution of Vaxzevria to the gonads (testes, ovaries) following IM injection.

In a reproductive and development toxicity study, Vaxzevria did not induce maternal or developmental toxicity following maternal exposure during the pre-mating, gestation or lactating periods. In this study, vaccine elicited detectable anti-SARS-CoV-2 S-glycoprotein maternal antibodies were transferred to the fetuses and pups, indicating placental and lactational transfer, respectively.

**CLINICAL STUDIES**

**Immunogenicity**

*Primary analysis of pooled data from COV001, COV002, COV003, and COV005*

Following vaccination with VAXZEVRIA, in participants who were seronegative at baseline, seroconversion (as measured by a  $\geq 4$  fold increase from baseline in S-binding antibodies) was demonstrated in  $\geq 98\%$  of participants at 28 days after the first dose and  $>99\%$  at 28 days after the second. Higher S-binding antibodies were observed with increasing dose interval (Table 2).

Generally similar trends were observed between analyses of neutralising antibodies and S-binding antibodies. An immunological correlate of protection has not been established; therefore the level of immune response that provides protection against COVID-19 is unknown.

**Table 2 SARS CoV-2 S-binding antibody response to VAXZEVRIA (SDSD) <sup>a</sup>**

Population	Baseline <sup>b</sup>	28 days after dose 1	28 days after dose 2
	GMT (95% CI)	GMT (95% CI)	GMT (95% CI)
Overall	(N=1,538) 57.1 (53.8; 60.6)	(N=1,466) 8,358.0 (7,879.2; 8,866.0)	(N=1,511) 30,599.8 (29,137.1; 32,135.9)
<b><i>Dose Interval</i></b>			
<6 weeks	(N=578) 61.4 (55.3; 68.0)	(N=578) 8,184.5 (7,423.9; 9,023.1)	(N=564) 21,384.2 (19,750.7; 23,152.8)
6-8 weeks	(N=339) 56.1 (49.6; 63.3)	(N=290) 9,103.9 (8,063.1; 10,279.1)	(N=331) 28,764.8 (25,990.8; 31,834.9)
9-11 weeks	(N=331) 53.6 (47.5; 60.4)	(N=309) 8,120.9 (7,100.2; 9,288.4)	(N=327) 37,596.1 (34,494.2; 40,976.8)

Population	Baseline <sup>b</sup>	28 days after dose 1	28 days after dose 2
	GMT (95% CI)	GMT (95% CI)	GMT (95% CI)
≥12 weeks	(N=290) 54.3 (47.6; 61.9)	(N=289) 8,249.7 (7,254.5; 9,381.4)	(N=289) 52,360.9 (47,135.2; 58,165.9)

N = Number of subjects included in each group; GMT = Geometric mean titre; CI = Confidence interval; S = Spike

<sup>a</sup> Immune response evaluated using a multiplex immunoassay; <sup>b</sup> Individuals were seronegative at baseline.

The immune response observed in participants with one or more comorbidities was consistent with the overall population.

High seroconversion rates were observed in older adults (≥65 years) after the first SD (97.3% [N=149, 95% CI: 93.3; 99.3]) and the second SD (100.0%; [N=156, 95% CI: 97.7; Not Evaluable]). The majority of older adults had a dose interval of <6 weeks. The increase in S-binding antibodies for older adults with a dose interval of <6 weeks (28 days after second SD: GMT=18,759.6 [N=126, 95% CI: 15,764.8; 22,323.3]) was comparable to all participants who received their second dose after an interval of <6 weeks (see Table 2).

In participants with serological evidence of prior SARS-CoV-2 infection at baseline (GMT=10,979.1 [N=36; 95% CI: 6,452.7; 18,680.5]), S-antibody titres peaked 28 days after dose 1 (GMT=139,010.4 [N=35; 95% CI: 95,429.0; 202,495.1]) but did not increase further after the second dose.

Spike-specific T cell responses as measured by IFN- $\gamma$  enzyme-linked immunospot (ELISpot) assay are induced after a first dose of VAXZEVRIA. Geometric mean responses are generally similar across age strata and regardless of presence of comorbidity. These do not rise further after a second dose. Th1 cytokines are induced by Vaxzevria with cells expressing IFN- $\gamma$ , IL-2, and/or TNF $\alpha$  which are generally similar between age categories.

*Study D7220C00001, immunogenicity of a booster dose following primary vaccination with Vaxzevria or an mRNA COVID-19 vaccine*

D7220C00001 is a phase II/III partially double-blind, active-controlled study in which 367 participants ≥18 years old previously vaccinated with Vaxzevria and 322 participants ≥18 years old previously vaccinated with an mRNA vaccine received a single booster dose of Vaxzevria at least 90 days after receiving the second dose of their primary vaccination course. Immunogenicity was assessed in 342 participants previously vaccinated with Vaxzevria and 294 participants previously vaccinated with an mRNA vaccine, all of whom were seronegative at baseline. Participants previously vaccinated with Vaxzevria were older than participants previously vaccinated with an mRNA vaccine with 45.9% and 26.9% being ≥65 years of age in the two groups, respectively. Approximately 47% of the participants had at least one pre-existing comorbidity (defined as BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>, significant cardiovascular disease, chronic lung disease, or diabetes).

The effectiveness of Vaxzevria administered as a single booster dose in participants previously vaccinated with Vaxzevria was demonstrated by evaluating non-inferiority of the immune response of neutralising antibody titres against the ancestral strain compared to that elicited by a 2-dose primary vaccination course in a subset of matched participants in study D8110C00001.

Non-inferiority for GMT ratio was demonstrated when comparing neutralising antibody titres 28 days after the booster dose to titres 28 days after the primary vaccination course (see Table 3).

**Table 3 Neutralising antibody titres against the ancestral strain following booster dosing with Vaxzevria in participants previously vaccinated with Vaxzevria**

	28 days after primary vaccination course with Vaxzevria <sup>a</sup>	28 days after booster dose	GMT ratio <sup>b</sup>	Met non-inferiority objective (Y/N)
n	508	327	327/508	
GMT <sup>c</sup>	242.80	248.89	1.03	Y <sup>d</sup>
(95% CI)	(224.82, 262.23)	(229.53, 269.89)	(0.92, 1.15)	

n = Number of subjects in analysis; GMT = Geometric mean neutralising antibody titre; CI = Confidence interval; GMT Ratio = Geometric mean titre ratio

<sup>a</sup> Based on analyses from a matched cohort of participants in study D8110C00001.

<sup>b</sup> GMT 28 days after booster dose to GMT 28 days after the second dose of the primary vaccination course.

<sup>c</sup> Reported results have been adjusted using an ANCOVA model including fixed-effect terms for visit window, time since previous vaccination (for booster), baseline comorbidities, sex, age and a random subject effect.

<sup>d</sup> Non-inferiority was demonstrated if the lower limit of the 2-sided 95% CI of the GMT ratio of the comparator group and the reference group is >0.67.

Vaxzevria was also shown to be effective in eliciting antibody responses in participants who had previously received primary vaccination with an mRNA vaccine. In these participants, a single booster dose of Vaxzevria resulted in increased humoral responses, with geometric mean fold rise (GMFR) of 3.77 (95% CI: 3.26, 4.37) in neutralising antibody titres against the ancestral strain from pre-booster to 28 days after the booster dose.

Booster dosing with Vaxzevria increased humoral responses also in participants with serological evidence of prior SARS-CoV-2 infection at baseline, and against all analysed variants, i.e. Alpha, Beta, Gamma, Delta and Omicron.

#### Immunogenicity of booster dose (third dose)

COV001 included 90 participants aged 18-55 years who received a booster dose with VAXZEVRIA. Antibody responses were assessed in 75 participants who had received their two doses of the primary vaccination course within an 8–16 week interval, followed by a booster dose administered between 28-38 weeks after the second dose. Spike IgG antibody titres after the booster dose were significantly higher than after the second dose (median total IgG titre was 1792 EUs [IQR 899–4634] at 28 days after the second dose vs 3746 EUs [2047–6420] 28 days after the booster dose; pairwise comparison in 73 participants for whom samples were available using Wilcoxon signed rank test; p=0.0043).

Median response increased from 200 spot forming units (SFUs) per million PBMCs (IQR 127–389) immediately before the third dose to 264 SFUs per million PBMCs (131–452) 14 days after the third dose (p=0.57), and to 399 SFUs per million PBMCs (314–662) by 28 days after the third dose (p=0.012)

In the COV-BOOST study, participants who had received a primary course of AZD1222/ AZD1222 followed by an AZD1222 booster dose had the following humoral responses:

- An increase in SARS-CoV-2 anti-Spike IgG geometric mean concentration (GMC) of 2457 ELU/mL compared with a baseline of 956 ELU/mL with a geometric mean ratio (GMR) versus control booster of 3.25.

- An increase in neutralizing antibody geometric mean titre (GMT) against wild-type pseudovirus to 193 (NT50) compared with a baseline GMT of 95 (NT50) with a GMR versus control booster of 2.47.
- An increase in neutralizing antibody GMT against pseudovirus (Delta) to 48.9 (NT<sub>50</sub>; baseline GMT: 19.3) and against live virus to 346 (baseline GMT: 19.3), with GMRs versus control booster of 2.58 and 2.57, respectively.

Cellular immune responses were detected against:

- Ancestral strain wild-type pseudovirus to 53.0 spot-forming-cells (SFC)/10<sup>6</sup> peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) (baseline: 38.7 SFC/10<sup>6</sup> PBMCs) with a geometric mean fold ratio (GMFR) versus control booster of 1.24.
- Pseudovirus Delta and Beta variant strains with:
  - 44.9 SFCs/10<sup>6</sup> PBMCs (compared with 38.1 SFCs/10<sup>6</sup> PBMC in the control booster group) with a GMR versus control booster of 1.13 for Delta.
  - 53 SFCs/10<sup>6</sup> PBMCs (compared with 50 SFCs/10<sup>6</sup> PBMCs in the control booster group) with a GMR versus control booster of 1.03 for Beta (Munro et al 2021).

*Immunogenicity data in individuals receiving heterologous booster dose (third dose) - with Pfizer as a primary vaccine*

In the study comparing several vaccines given as booster dose (including COVID-19 Vaccine AstraZeneca) following two doses of COVID-19 Vaccine Pfizer or AstraZeneca as the primary series (Munro et al 2021), among participants primed with two-dose COVID-19 Vaccine Pfizer, significant GMRs for anti-spike 1gG at 28 days post boost were observed (GMR 5.33, 95% CI 4.23-6.73) compared to control, similarly consistent for pseudotype virus neutralising antibodies and anti-spike IgG antibodies. Significant GMRs were also observed for the cellular responses as well against wild-type (2.55, 95% CI 1.64-3.96), delta (2.74, 95% CI 1.85-4.05), and beta (2.97, 95% CI 1.95-4.51).

**Efficacy**

*Primary analysis of cases of pooled data from studies COV001/COV002/COV003/COV005* VAXZEVRIA has been evaluated based on pooled data from four on-going randomised, blinded, controlled studies: a Phase I/II Study, COV001 (NCT04324606), in healthy adults 18 to 55 years of age in the UK; a Phase II/III Study, COV002 (NCT04400838), in adults ≥18 years of age (including the elderly) in the UK; a Phase III Study, COV003 (ISRCTN89951424), in adults ≥18 years of age (including the elderly) in Brazil; and a Phase I/II study, COV005 (NCT04444674), in adults aged 18 to 65 years of age in South Africa. The studies excluded participants with history of anaphylaxis or angioedema; participants with severe and/or uncontrolled cardiovascular, gastrointestinal, liver, renal, endocrine/metabolic disease, and neurological illnesses; as well as those with immunosuppression.

All participants are planned to be followed for up to 12 months, for assessments of safety and efficacy against COVID-19 disease.

In the pooled primary analysis for efficacy, participants ≥18 years of age received two doses of VAXZEVRIA (N=8,597) or control (meningococcal vaccine or saline) (N=8,581). Participants randomised to VAXZEVRIA received either two standard doses [SD] ( $5 \times 10^{10}$  vp per dose) or one low dose [LD] ( $2.2 \times 10^{10}$  vp) followed by one SD ( $5 \times 10^{10}$  vp), administered via IM injection. Overall, the majority of participants (83.8%) received two SD.

Because of logistical constraints, the interval between dose 1 and dose 2 ranged from 3 to 28 weeks, with

77.0% of participants receiving their two doses within the interval of 4 to 12 weeks.

Baseline demographics were well balanced across VAXZEVRIA and control treatment groups. Overall, among the participants who received VAXZEVRIA, 91.8% of participants were 18 to 64 years old (with 8.2% aged 65 or older); 56.0% of subjects were female; 74.9% were White, 10.1% were Black and 3.7% were Asian. A total of 3,056 (35.5%) participants had at least one pre-existing comorbidity (defined as a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, cardiovascular disorder, respiratory disease or diabetes). At the time of primary analysis the median follow-up time post-dose 1 and post-dose 2 was 4.7 months and 2.7 months, respectively.

Final determination of COVID-19 cases were made by an adjudication committee, who also assigned disease severity according to the WHO clinical progression scale. A total of 332 participants had SARS-CoV-2 virologically confirmed (by nucleic acid amplification tests) COVID-19 occurring  $\geq 15$  days post-dose 2 with at least one COVID-19 symptom (objective fever (defined as  $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ ), cough, shortness of breath, anosmia, or ageusia) and were without evidence of previous SARS-CoV-2 infection. VAXZEVRIA significantly decreased the incidence of COVID-19 compared to control (see Table 4).

**Table 4 VAXZEVRIA efficacy against COVID-19 in COV001, COV002, COV003 and COV005<sup>a</sup>**

Population	VAXZEVRIA		Control		Vaccine efficacy % (95% CI)
	N	Number of COVID-19 cases <sup>b</sup> , n (%)	N	Number of COVID-19 cases <sup>b</sup> , n (%)	
<b>Primary analysis population</b>					
Overall (SDSD + LSD)	8,597	84 (0.98)	8,581	248 (2.89)	66.73 (57.41, 74.01)
<b>Licensing regimen</b>					
SDSD	7,201	74 (1.03)	7,179	197 (2.74)	63.09 (51.81, 71.73)

N = Number of subjects included in each group; n = Number of subjects having a confirmed event; CI = Confidence Interval; LD = Low dose; SD = Standard dose

<sup>a</sup> Primary study endpoint was based on confirmed COVID-19 cases in subjects aged 18 years and over who were seronegative at baseline, who had received two doses (SDSD or LSD) and were on-study  $\geq 15$  days post second dose.

<sup>b</sup> Virologically confirmed SARS-CoV-2 and at least one of the following symptoms: objective fever (defined as  $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ ), cough, shortness of breath, anosmia, or ageusia. Confirmed by adjudication committee.

The level of protection gained from one SD of VAXZEVRIA was assessed in an exploratory analysis that included participants who had received one dose of SD. Participants were censored from the analysis at the earliest time point of when they received a second dose or at 12 weeks post-dose 1. In this population, vaccine efficacy from 22 days post-dose 1 was 71.42% (95% CI: 51.11; 84.08 [Vaxzevria 18/9,335 vs control 63/9,312]).

Exploratory analyses showed that increased vaccine efficacy was observed with increasing dose interval, see Table 5.

**Table 5 VAXZEVRIA Efficacy by Dosing Interval<sup>a</sup>**



Dosing interval	Vaxzevria		Control		Vaccine efficacy % (95% CI)
	N	Number of COVID-19 cases <sup>b</sup> , n (%)	N	Number of COVID-19 cases <sup>b</sup> , n (%)	
<6 weeks	3,905	35 (0.90)	3,871	76 (1.96)	55.09 (32.99, 69.90)
6-8 weeks	1,124	20 (1.78)	1,023	44 (4.30)	59.72 (31.68, 76.25)
9-11 weeks	1,530	14 (0.92)	1,594	52 (3.26)	72.25 (49.95, 84.61)
≥12 weeks	2,038	15 (0.74)	2,093	76 (3.63)	79.99 (65.20, 88.50)

N = Number of subjects included in each group; n = Number of subjects having a confirmed event; CI = Confidence Interval; LD = Low dose; SD = Standard dose

<sup>a</sup> Primary study endpoint was based on confirmed COVID-19 cases in subjects aged 18 years and over who were seronegative at baseline, who had received two doses (SDSD or LDSD) and were on-study ≥15 days post second dose.

<sup>b</sup> Virologically confirmed SARS-CoV-2 and at least one of the following symptoms: objective fever (defined as ≥37.8°C), cough, shortness of breath, anosmia, or ageusia. Confirmed by adjudication committee.

#### *Efficacy against COVID-19 hospital admission and severe COVID-19 disease*

VAXZEVRIA reduced COVID-19 hospitalisation (WHO severity grading ≥4).

In participants who had received two doses of VAXZEVRIA (SDSD + LDSD, ≥15 days post-dose 2) as compared to control, there were 0 (N=8,597) vs 9 (0.10%; N=8,581) cases of hospitalised COVID-19, respectively. Corresponding to a vaccine efficacy of 100% (97.5% CI: 50.19; Not Evaluable).

In all participants who received SD as a first dose, as from 22 days post-dose 1, the vaccine efficacy was 100% (97.5% CI: 69.92; Not Evaluable) with 0 (N=9,335) cases of COVID-19 hospitalisation in participants who received VAXZEVRIA, when compared to 14 (0.15%, N=9,312) cases reported for control. Two of the COVID-19 cases reported for control (≥22 days post-dose 1) were severe (WHO severity grading ≥6).

#### *Efficacy against COVID-19 in subgroups*

Participants who had one or more comorbidities had a vaccine efficacy of 62.71% [95% CI: 44.79; 74.82]; 34 (1.11%) vs 93 (3.00%) cases of COVID-19 for VAXZEVRIA (SDSD + LDSD, ≥15 days post-dose 2, N=3,056) and control (N=3,102), respectively; which was similar to the vaccine efficacy observed in the overall population.

In participants ≥65 years old who had received 2 doses of VAXZEVRIA (SDSD + LDSD, ≥15 days post-dose 2, N=703), there were 4 cases of COVID-19 compared to 8 cases for control (N=680), corresponding to a vaccine efficacy of 51.91% [95% CI: -59.98, 85.54]. A large proportion (89.6%) of older adults received their second dose <6 weeks after their first. In older adults (≥65 years old) who had received SD as a first dose (≥22 days post-dose 1), there were 6 cases of COVID-19 for VAXZEVRIA (N=945) compared to 13 for control (N=896), with 0 vs 2 cases in the COVID-19 Vaccine AstraZeneca and control groups, respectively, leading to hospitalisation (WHO severity grading ≥4).

### Analysis of efficacy data from D8110C00001

Vaxzevria has been evaluated based on an analysis from a randomised, double-blinded, placebo-controlled Phase III trial conducted in the United States, Peru and Chile. The trial randomised 32,451 healthy adults or those with medically stable chronic diseases  $\geq 18$  years of age. The study excluded participants with severe and/or uncontrolled cardiovascular, gastrointestinal, liver, renal, endocrine/metabolic disease, and neurological illnesses; as well as those with severe immunosuppression. All participants are planned to be followed for up to 1 year for assessments of efficacy against COVID-19 disease.

In the updated primary efficacy analysis 26,212 participants received two doses of Vaxzevria (N=17,662) or placebo (N=8,550). Participants randomised to Vaxzevria received ( $5 \times 10^{10}$  vp per dose) administered via IM injection on Day 1 and Day 29 (-3 to +7 days). The median dose interval was 29 days and the majority of participants received the second dose  $\geq 26$  to  $\leq 36$  days (95.7% and 95.3%, respectively) after dose 1.

Baseline demographics were balanced across the Vaxzevria and the placebo groups. Of the participants who received Vaxzevria, 79.1% were aged 18 to 64 years and 20.9% were  $\geq 65$  years of age; 43.8% of subjects were female. Of those randomized, 79.3% were White, 7.9% were Black, 4.2% were Asian, 4.2% were American Indian or Alaska Native, 0.3% were Native Hawaiian or Other Pacific Islander, and 2.4% were of multiple races (1.7% were unknown or not reported). A total of 10,376 (58.8%) participants who received Vaxzevria versus 5,105 (59.7%) who received placebo had at least one pre-existing comorbidity. At the time of analysis the median follow up time post-dose 2 was 61 days.

Comorbidity was defined as a chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), lower immune health because of a solid organ transplant, history of obesity (BMI $>30$ ), serious heart conditions, sickle cell disease, type 1 and 2 diabetes, asthma, dementia, cerebrovascular diseases, cystic fibrosis, high blood pressure, liver disease, scarring in the lungs (pulmonary fibrosis), thalassemia, history of smoking.

Final determination of COVID-19 cases was made by an adjudication committee. A total of 203 participants had SARS-CoV-2 virologically confirmed COVID-19 occurring  $\geq 15$  days post second dose and met either the Category A or Category B criteria, and had no prior evidence of a previous SARS-CoV-2 infection

Category A: One or more of the following:

- Pneumonia diagnosed by chest x-ray, or computed tomography scan
- Oxygen saturation of  $\leq 94\%$  on room air or requiring either new initiation or escalation in supplemental oxygen
- New or worsening dyspnoea/shortness of breath

Category B: Two or more of the following:

- Fever  $>100^\circ\text{F}$  ( $>37.8^\circ\text{C}$ ) or feverishness
- New or worsening cough
- Myalgia/muscle pain
- Fatigue that interferes with activities of daily living
- Vomiting and/or diarrhoea (only one finding to be counted toward endpoint definition)
- Anosmia and/or ageusia (only one finding to be counted toward endpoint definition)

Vaxzevria significantly decreased the incidence of COVID-19 compared to placebo (see Table 6).

**Table 6 – Vaxzevria efficacy against COVID-19<sup>a</sup>**

	Vaxzevria		Placebo		Vaccine efficacy % (95% CI)
	N	Number of COVID-19 cases <sup>b</sup> , n (%)	N	Number of COVID-19 cases <sup>b</sup> , n (%)	
<b>Updated Primary Efficacy Analysis<sup>c</sup></b>					
Symptomatic Illness	17,662	73 (0.4)	8,550	130 (1.5)	73.98 (65.34, 80.47)
<b>Key Secondary Efficacy Analyses</b>					
Symptomatic Illness Regardless of Evidence of Prior COVID-19 Infection	18,563	76 (0.4)	9,031	135 (1.5)	73.68 (65.13, 80.13)
Severe or Critical Symptomatic COVID-19 <sup>d</sup>	17,662	0 (0.0)	8,550	8 (<0.1)	100.0 (71.62, NE) <sup>e</sup>
COVID-19 Emergency Department Visits	17,662	1 (<0.1)	8,550	9 (0.1)	94.80 (58.98, 99.34)
Post-treatment response for SARS-CoV-2 Nucleocapsid antibodies <sup>f</sup>	17,662	156 (0.9)	8,550	202 (2.4)	64.32 (56.05, 71.03)

N = Number of subjects included in each group; n = Number of subjects having a confirmed event; CI = Confidence Interval;

<sup>a</sup> Based on confirmed COVID-19 cases in subjects aged 18 years and over who were seronegative at baseline, who had received two doses and were on-study  $\geq 15$  days post second dose.

<sup>b</sup> Virologically confirmed SARS-CoV-2 using the Category A and B criteria.

<sup>c</sup> Updated primary analysis included all outstanding adjudicated events.

<sup>d</sup> Based on laboratory-confirmed COVID-19, plus any of the following: clinical signs at rest indicative of severe systemic illness (respiratory rate  $\geq 30$  breaths per minute, heart rate  $\geq 125$  beats per minute, oxygen saturation  $\leq 93\%$  on room air at sea level, or partial pressure of oxygen to fraction of inspired oxygen ratio  $< 300$  mmHg); or respiratory failure (defined as needing high-flow oxygen, non-invasive ventilation, mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation), evidence of shock (systolic blood pressure  $< 90$  mmHg, diastolic blood pressure  $< 60$  mmHg or requiring vasopressors); or significant acute renal, hepatic, or neurological dysfunction; or admission to an intensive care unit, or death.

<sup>e</sup> 97.5%CI

<sup>f</sup> Negative at baseline to positive post treatment with study intervention.

In the pre-specified primary efficacy analysis, based on 190 adjudicated cases, there were 65 (0.4%) COVID-19 cases in participants receiving Vaxzevria (N=17,817) and 125 (1.5%) COVID-19 cases in participants receiving placebo (N=8,589), with a vaccine efficacy of 76.0%, [95% CI 67.6, 82.2].

When cumulative incidence of viral shedding was examined with cases occurring  $\geq 15$  days post-dose 2, time to clearance of SARS-CoV-2 in saliva samples in Vaxzevria participants was notably shorter (11 vs 16 days).

#### *Efficacy in subgroups*

Participants with one or more comorbidities who received the Vaxzevria  $\geq 15$  days post-dose 2 had an efficacy of 75.24% (95% CI: 64.18, 82.88) and participants without comorbidities had a vaccine efficacy of 71.81% (95% CI: 55.5, 82.14).

In participants  $\geq 65$  years old who had received Vaxzevria ( $\geq 15$  days post-dose 2 N=3,696), there were 5 (0.1%) cases of COVID-19 compared to 14 (0.8%) cases for placebo (N=1,812), corresponding to a vaccine

efficacy of 83.5% [95% CI: 54.17, 94.06].

#### *Updated efficacy analyses*

In the 6-month follow-up analysis, updated efficacy analyses were performed with additional confirmed COVID-19 cases accrued during blinded placebo-controlled follow-up, with a median follow-up time post second dose of 78 days in participants who received Vaxzevria and 71 days in participants who received placebo. Overall vaccine efficacy against symptomatic COVID-19 illness was 66.98% (95% CI: 58.87, 73.50) with 141 (0.80%) cases of COVID-19 reported in participants who had received two doses of Vaxzevria (N=17,617) and 184 (2.16%) cases reported in participants who had received placebo (N=8,528). In participants  $\geq 65$  years old there were 6 (0.16%) cases reported in the Vaxzevria group (N=3,696) compared with 19 (1.05%) cases in the placebo group (N=1,816), corresponding to a vaccine efficacy of 86.35% (95% CI: 65.79, 94.55).

In individuals with or without prior evidence of SARS-CoV-2 infection, vaccine efficacy against symptomatic COVID-19 illness was 66.96% (95% CI: 58.94, 73.41) with 144 (0.78%) versus 189 (2.11%) cases of COVID-19 in the Vaxzevria (N=18,450) and placebo (N=8,960) groups, respectively.

Against severe or critical symptomatic COVID-19 illness, vaccine efficacy was 95.69% (95% CI: 66.33, 99.45) with 1 (0.01%) case reported in the Vaxzevria group (N=17,617) and 10 (0.12%) cases reported in the placebo group (N=8,528). There were 2 (0.01%) versus 15 (0.18%) cases of COVID-19-related emergency department visits in the Vaxzevria (N=17,617) and placebo (N=8,528) groups, respectively, corresponding to a vaccine efficacy of 94.17% (95% CI: 74.49, 98.67).

The prevention of SARS-CoV-2 infection (symptomatic and asymptomatic) was evaluated by the occurrence of SARS-CoV-2 nucleocapsid antibodies  $\geq 15$  days post second dose. In the 6-month follow-up analysis, there were 295 (1.67%) SARS-CoV-2 infections in the Vaxzevria group (N=17,617) and 323 (3.79%) infections in the placebo group (N=8,528), corresponding to a vaccine efficacy of 61.01% (95% CI: 54.35; 66.70).

#### **STORAGE CONDITIONS**

This product contains no preservative.

##### Unopened multidose vial

Store in a refrigerator (2 to 8°C). Do not freeze. Keep vials in outer carton to protect from light.

The following information is intended to guide healthcare professionals only in case of an unforeseen temporary temperature excursion. It is not a recommended storage or shipping condition.

The shelf-life of unopened vials includes the following unforeseen excursions from refrigerated storage (2°C – 8°C) for a single period of:

- 12 hours up to 30°C
- 72 hours down to -3°C

Unopened vials must always be returned to refrigerated storage (2°C – 8°C) following an unforeseen temperature excursion.

The occurrence of an unforeseen temperature excursion for unopened vials does not impact how the vials should be stored after first opening (first vial puncture).

The approved shelf life is 9 months.

##### After first use

Use as soon as practically possible and within 6 hours.

The vaccine may be stored between 2°C and 25°C during the in-use period.

### **INSTRUCTIONS FOR HEALTH CARE PROVIDERS**

As the health care provider, you must communicate to your patient or parent/caregiver information consistent with the “**Informasi untuk Peserta Vaksinasi** (Fact Sheet for Vaccinees and Parents/Caregivers)” (and provide a copy of the Fact Sheet) prior to the patient receiving VAXZEVRIA, including:

1. That the Badan POM has authorized emergency use of VAXZEVRIA
2. The potential consequences of refusing VAXZEVRIA
3. The significant known and potential risks and benefits of VAXZEVRIA, as supplied under this EUA.
4. The alternative products that are available and their benefits and risks, including clinical trials.

### **MANDATORY REQUIREMENTS FOR VAXZEVRIA ADMINISTRATION UNDER EMERGENCY USE AUTHORIZATION:**

- A. In order to mitigate the risks of using this product under EUA and to optimize the potential benefit of VAXZEVRIA, the following items are required. Use of VAXZEVRIA under this EUA is limited to the following (all requirements must be met):
  1. VAXZEVRIA is indicated for active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2, in individuals 18 years of age and older
  2. As the health care provider, communicate to your vaccinees or parent/caregiver information consistent with the “**Informasi untuk Peserta Vaksinasi**” prior to the patient receiving VAXZEVRIA. Health care providers (to the extent practicable given the circumstances of the emergency) must document in the patient’s medical record that the patient/caregiver has been:
    - a) Given the “**Informasi untuk Peserta Vaksinasi**”,
    - b) Informed of alternatives to receiving VAXZEVRIA, and
    - c) Informed that VAXZEVRIA is an unapproved drug that is authorized for use under Emergency Use Authorization.
  3. Subjects with known hypersensitivity to any ingredient of VAXZEVRIA must not receive VAXZEVRIA.
  4. The prescribing health care provider and/or the provider’s designee are/is responsible for mandatory responses to requests from Badan POM for information about adverse events and medication errors following receipt of VAXZEVRIA.
  5. The prescribing health care provider and/or the provider’s designee are/is responsible for mandatory reporting of all medication errors and adverse events (death, serious adverse events\*) considered to be potentially related to VAXZEVRIA occurring after vaccination within 7 calendar days from the onset of the event. The reports should include unique identifiers and the words “**VAXZEVRIA di bawah Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA)**” in the description section of the report.
    - Submit adverse event reports to:  
Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional  
Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif  
Badan Pengawas Obat dan Makanan <https://e-meso.pom.go.id/ADR>

- Submitted reports should include in the field name, “Describe Event, Problem, or Product Use/Medication Error” the statement **“VAXZEVRIA di bawah Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA)”**

\*Serious Adverse Events are defined as:

- death;
- a life-threatening adverse event;
- inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization;
- a persistent or significant incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions;
- a congenital anomaly/birth defect;
- a medical or surgical intervention to prevent death, a life-threatening event, hospitalization, disability, or congenital anomaly.

- B. The on-going phase 3 trial in Indonesia and or other clinical trial in other countries must be completed as required by the approved clinical trial protocol and clinical trial result must be reported to Badan POM accordingly.

#### **APPROVED AVAILABLE ALTERNATIVES**

There are EUAs for other COVID-19 treatments. The health care provider should visit <https://clinicaltrials.gov/> to determine whether the patient may be eligible for enrollment in a clinical trial.

#### **AUTHORITY FOR ISSUANCE OF THE EUA**

Indonesian Government has declared an emergency situation as a result of pandemic outbreak of COVID-19 that justifies the emergency need of using VAXZEVRIA as a treatment option in this situation. In response to that situation, the Badan POM has issued an Emergency Use Authorization (EUA) for the use of VAXZEVRIA is indicated for active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2, in individuals 18 years of age and older.

As a health care provider, you must comply with the mandatory requirements of the EUA listed above.

Although the phase 3 clinical data is still on going, it is reasonable to believe that VAXZEVRIA is effective for active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2, in individuals 18 years of age and older, as specified in this Fact Sheet. You may be contacted and asked to provide information to help with the assessment of the use of the product during this emergency. Serious adverse events related to the use of VAXZEVRIA must be reported to Badan POM through Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional, Badan Pengawas Obat dan Makanan online <http://e-meso.pom.go.id/ADR>. Please include in the field name, “Describe Event, Problem, or Product Use/Medication Error” the following statement: **VAXZEVRIA di bawah Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA).**

This EUA for VAXZEVRIA will end when the Badan POM determines that the circumstances justifying the EUA no longer exist or when there is a change in the approval status of the product such that an EUA is no longer needed.

#### **HARUS DENGAN RESEP DOKTER ON MEDICAL PRESCRIPTION ONLY**

Packaging:

Multidose vial: 5 ml of solution in a 10-dose vial (clear type I glass) with a halobutyl rubber stopper and an aluminium overseal with a plastic flip-off cap.

Multidose vial: 4 ml of solution in a 10-dose vial (clear type I glass) with a halobutyl rubber stopper and

an aluminium overseal with a plastic flip-off cap.

Pack size and manufacturer

The 9 months shelf life applied for following manufacturer:

**Box, 10 Vials @ 5 mL (10 doses)**

Manufactured by:	Released by:	EUA Number:
CP PHARMACEUTICALS LIMITED, WREXHAM, UNITED KINGDOM	MEDIMMUNE UK LIMITED, LIVERPOOL, UNITED KINGDOM	EUA2158600143A1
SIAM BIOSCIENCE CO., LTD. NONTHABURI, THAILAND	SIAM BIOSCIENCE CO., LTD. NONTHABURI, THAILAND	EUA2159500143A1
CATALENT ANAGNI S.R.L., ITALY  CP PHARMACEUTICALS LIMITED, WREXHAM, UNITED KINGDOM	ASTRAZENECA NIJMEGEN B.V, NETHERLAND	EUA2159200143A1

**Box, 10 Vials @ 4 mL (8 doses)**

Manufactured by:	Released by:	EUA Number:
CP PHARMACEUTICALS LIMITED, WREXHAM, UNITED KINGDOM	MEDIMMUNE UK LIMITED, LIVERPOOL, UNITED KINGDOM	EUA2158600143A1
CP PHARMACEUTICALS LIMITED, WREXHAM, UNITED KINGDOM	ASTRAZENECA NIJMEGEN B.V, NETHERLAND	EUA2159200143A1

Imported by:

**PT AstraZeneca Indonesia, Cikarang, Bekasi, Indonesia**