

Public Assessment Report
VARILRIX

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	VARILRIX
Bentuk sediaan	:	Serbuk injeksi + pelarut
Zat aktif	:	Tiap dosis mengandung: Live (attenuated) PKA strain of Varicella-Zooster Virus 2000 PFU
Kemasan	:	Dus, vial @ 0,5 mL (1 dosis) + 1 ampul pelarut @ 0,5 mL
Pemilik Ijin Edar	:	PT. SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Bogor.
Produsen	:	Glaxosmithkline Biologicals SA, Rixensart, Belgium
Kategori Registrasi	:	Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan:	:	<i>Varilrix is indicated for active immunization against varicella of healthy subjects from the age of 12 months of age and older.</i>

Revaccination

The duration of protection of VarilrixTM is unknown at present and the need for booster doses is not defined. However, a boost in antibody levels has been observed in vaccinees following exposure to natural varicella as well as following a booster dose of Varilrix TM administered four to six years post-vaccination.

In a highly vaccinated population, immunity for some individuals may wane due to lack of exposure to natural varicella as a result of shifting epidemiology. Post-marketing surveillance are ongoing to evaluate the need and timing for booster vaccination.

Vaccination with VarilrixTM may not result in protection of all healthy, susceptible children, adolescents and adults.

High-risk patients and healthy close contacts

VarilrixTM is also indicated for active immunisation against varicella of susceptible high-risk patients and their susceptible close contacts.

Susceptible healthy close contacts should be immunised in order to reduce the risk of transmission of virus to high-risk patients. These include parents and siblings of high-risk patients, and medical, paramedical personnel and other people who are in close contact with varicella patients or high risk patients.

The efficacy and the tolerance of the vaccine have not yet been demonstrated in other group like children with immunodeppresion, congenital or acquired or children waiting for transplant.

Posologi yang diajukan	:	Posology
------------------------	---	----------

Children aged from 12 months up to and including 12 years of age should receive a single 0.5 ml dose administered subcutaneously.

Adolescents and adults aged from 13 years and above should receive 0.5 ml administered subcutaneously at the elected date and a second 0.5 ml dose 4 to 8 weeks later.

PENGANTAR

Varilrix merupakan vaksin varicella yang mengandung live attenuated Oka Strain of Varicella Zoster. Vaksin ini digunakan untuk pencegahan varicella pada usia 1 tahun ke atas. Secara epidemiologi, varicella atau cacar air (*chickenpox*) sering terjadi pada anak. Namun, penyakit ini juga dapat terjadi pada orang dewasa. Terdapat

perbedaan epidemiologi infeksi VZV di negara tropis dan di negara beriklim sedang. Negara tropis dan subtropis memiliki insidensi varicella usia dewasa yang lebih tinggi daripada negara beriklim sedang. Di negara beriklim sedang, infeksi VZV meningkat di musim dingin dan di awal musim semi.

ASPEK MUTU

Vaksin Rotarix disediakan dalam bentuk serbuk kering (lyophilized vaccine) dan pelarut suspensi, mengandung tidak kurang dari 2000 PFU Varicella Zoster Virus. Vaksin liofilisasi harus disimpan pada suhu 2-8°C. Obat jadi mengandung eksipien yang terdiri atas asam amino, human albumin, lactosa, mannitol, sorbitol. Pelarut adalah water for injection.

Zat Aktif

Varilrix mengandung Live attenuated Varicella Zoster Virus.. Uraian proses produksi diserahkan dengan rincian dan memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan.

Obat jadi

Varilrix diproduksi dan dikemas oleh GSK Biologicals SA, Belgium. Proses produksi dari formulasi sampai dengan pengemasan serta Quality control dilakukan di fasilitas produksi tersebut. Proses produksi secara umum terdiri atas Formulasi, Pengisian, Labeling, Pengemasan dan Penyimpanan 2-8°C. Uraian proses produksi diserahkan dengan rincian dan memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan, mencakup proses formulasi, fill finish dan validasi media fill. Hasil validasi menunjukkan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan. Spesifikasi obat jadi telah ditetapkan, mencakup parameter uji, referensi metode uji serta kriteria penerimaannya. Prosedur uji telah divalidasi. Parameter dalam spesifikasi dipilih dengan mempertimbangkan antara lain hasil uji beta yang digunakan dalam uji klinik, data stabilitas jangka panjang, variabilitas proses produksi maupun metode analisis dan data pengembangan proses yang relevant. Data stabilitas mendukung penyimpanan obat jadi selama 24 bulan pada suhu 2°C - 8°C (lindungi terhadap cahaya, Jangan dibekukan).

Kesimpulan

Dari aspek mutu, produk Varilrix dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Studi Non Klinik menunjukkan tidak ada issue keamanan

Studi Klinik

Dilakukan studi klinik dengan ringkasan sebagai berikut:

Efikasi / imunogenisitas:

- Pada subjek usia 10-30 bulan, efikasi vaksin terhadap varicella klinis (> 30 vesikel) sebesar 100% dengan masa pengamatan 29,3 bulan. Efikasi terhadap varicella (any case, pasien memiliki setidaknya 1 vesikel) mencapai 88%.
- Pada subjek 12 bulan – 12 tahun, seroconversion rate >98% pada 6 minggu setelah vaksinasi. Antibodi bertahan sampai 7 tahun setelah vaksinasi.
- Pada subjek 13 tahun ke atas, seroconversion rate 100% pada 6 minggu setelah vaksinasi dosis kedua. Antibodi bertahan hingga 1 tahun setelah vaksinasi.
- Pada subjek high risk, seroconversion rate mencapai 80%.

Keamanan:

- Efek samping lokal yang paling banyak dilaporkan yaitu nyeri dan kemerahan.
- Efek samping sistemik yang paling banyak dilaporkan yaitu demam.
- Kejadian efek samping setelah dosis kedua lebih rendah dibandingkan setelah dosis pertama.
- Kejadian efek samping pada populasi high-risk bersifat ringan dan sementara.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Vaksin Rotarix disediakan dalam bentuk serbuk kering (lyophilized vaccine) dan pelarut suspensi, mengandung

tidak kurang dari 2000 PFU Varicella Zoster Virus. Vaksin liofilisasi harus disimpan pada suhu 2-8°C. Obat jadi mengandung eksipien yang terdiri atas asam amino, human albumin, lactosa, mannitol, sorbitol. Pelarut adalah water for injection.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi varilrix telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk vaksin yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan shelf-life, dan konsisten antar batchnya. Masa kadaluarsa produk telah dibuktikan dengan hasil studi stabilitas yang menunjukkan kestabilan kualitas produk selama penyimpanan hingga 24 bulan pada suhu 2-8°C.

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

a) Aspek yang menguntungkan:

- Seroconversion rate diatas 90% kecuali untuk populasi high risk yaitu 80%.
- Efikasi vaksin terhadap varicella klinik (pasien memiliki setidaknya 30 vesikel) mencapai 100%, dan terhadap varicella any cases mencapai 88%.
- Profil keamanan secara umum dapat ditoleransi.

b) Aspek yang tidak menguntungkan

1. Efikasi lebih rendah pada populasi high risk.
2. Kejadian efek samping yang banyak dilaporkan setelah vaksinasi yaitu nyeri dan kemerahan.

c) Ketidakpastian dan keterbatasan

1. Data pada populasi high risk masih terbatas, belum ada data pada anak dengan gangguan sistem imun, atau anak yang akan menjalani transplantasi organ.
2. Belum ada data keamanan pada subjek hamil dan menyusui.

Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:

Vaksin Rotarix menunjukkan manfaat signifikan dalam pencegahan varicella. Keamanan yang baik dengan efek samping yang sebagian besar ringan hingga sedang namun masih ada beberapa hal yang perlu diperhatikan seperti penggunaan pada populasi high risk.

Dengan demikian, Varilrix direkomendasikan untuk pencegahan varicella pada usia mulai 12 bulan.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data mutu, khasiat dan keamanan di atas, maka registrasi produk biologi baru Rotarix Injeksi **diterima** dengan indikasi dan posologi sebagai berikut:

Indikasi:

Varilrix is indicated for active immunization against varicella of healthy subjects from the age of 12 months of age and older.

Revaccination

The duration of protection of VarilrixTM is unknown at present and the need for booster doses is not defined. However, a boost in antibody levels has been observed in vaccinees following exposure to natural varicella as well as following a booster dose of Varilrix TM administered four to six years post-vaccination.

In a highly vaccinated population, immunity for some individuals may wane due to lack of exposure to natural varicella as a result of shifting epidemiology. Post-marketing surveillance are ongoing to evaluate the need and timing for booster vaccination.

Vaccination with VarilrixTM may not result in protection of all healthy, susceptible children, adolescents and adults.

High-risk patients and healthy close contacts

VarilrixTM is also indicated for active immunisation against varicella of susceptible high-risk patients and their susceptible close contacts.

Susceptible healthy close contacts should be immunised in order to reduce the risk of transmission of virus to high-risk patients. These include parents and siblings of high-risk patients, and medical, paramedical personnel and other people who are in close contact with varicella patients or high risk patients.

The efficacy and the tolerance of the vaccine have not yet been demonstrated in other group like children with immunodepression, congenital or acquired or children waiting dfor transplant.

Posologi:

Posology

Children aged from 12 months up to and including 12 years of age should receive a single 0.5 ml dose administered subcutaneously.

Adolescents and adults aged from 13 years and above should receive 0.5 ml administered subcutaneously at the elected date and a second 0.5 ml dose 4 to 8 weeks later..