

Public Assessment Report

ROTAVAC

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	Rotavac
Bentuk sediaan	:	Drops
Zat aktif	:	Live attenuated human rotavirus (116E strain) 10 ⁵ FFU/serotipe
Kemasan	:	Dus, 1 vial @ 0,5 mL (1 dosis) + 1 Dropper Dus, 25 vial @ 2,5 mL (5 dosis) + Dus, 25 Dropper Dus, 30 vial @ 5 mL (10 dosis) + Dus, 30 Dropper
Pendaftar	:	PT. Bio Farma
Produsen	:	Bharat Biotech International Limited, India
Kategori Registrasi	:	Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan:	:	<i>ROTAVAC is indicated for active immunization of infants from the age of 6 weeks for the prevention of gastroenteritis due to rotavirus infection when administered as a 3-dose series</i>
Posologi yang diajukan	:	Dosage <i>ROTAVAC should be administered as a 3-dose regimen, 4 weeks apart, beginning at 6 weeks of age. ROTAVAC may be co-administered with other routine childhood immunizations (i.e., Diphtheria, Tetanus and Pertussis (DTwP), Haemophilus Influenzae Type b, Hepatitis B vaccine and Oral Polio Vaccine (OPV)). Based on recommendations from the World Health Organization (Rotavirus vaccines WHO Position Paper, January 2013 in Weekly Epidemiological Report No.5, 2013, 88, 49-64), if the routine childhood immunizations are initiated later than 6 weeks of age and/or at a longer dose interval than 4-weeks, ROTAVAC can still be co-administered with DTwP.</i> ROTAVAC VIAL SHOULD BE FULLY THAWED (TILL LIQUID) PRIOR TO ADMINISTRATION. <i>It is recommended that infants who receive ROTAVAC as the first dose should complete the 3 dose regimen with ROTAVAC. There is no data on safety, immunogenicity or efficacy when ROTAVAC is administered interchangeably with other rotavirus vaccines.</i> Paediatric Population <i>The upper age limit for the 3-dose primary schedule of Rotavirus vaccine should be administered to children by the age of 8 months (34 weeks) (Centre for Disease Control and Prevention, http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/vac-faqs.htm).</i> Method of administration <i>ROTAVAC is for oral use only and SHOULD NOT BE INJECTED.</i> <i>Care should be taken not to contaminate the multi-dose dropper of the vaccine with saliva of the babies. Once opened, multi-dose vials should be kept at 2-8°C and used in the same immunization session (within maximum 6 hours).</i> <i>In case, an incomplete dose is administered (the baby spits up or regurgitates most of the vaccine), a single replacement dose may be administered at the same vaccination visit*. The baby may continue to receive the remaining doses as per schedule. However, in clinical trials, the reported incidence of spitting or vomiting is <0.5%.</i> <i>*) Physician's discretion is advised</i>

PENGANTAR

Rotavac merupakan vaksin rotavirus live attenuated strain 116E produksi Bharat Biotech International Limited, India. Rotavirus digunakan untuk pencegahan diare yang disebabkan rotavirus. Infeksi rotavirus adalah infeksi virus yang menyebabkan peradangan di saluran pencernaan. Infeksi rotavirus menjadi penyebab umum diare pada bayi dan anak-anak, terutama di negara-negara dengan sanitasi lingkungan yang kurang baik.

Untuk registrasi ini, diserahkan dokumen mutu, dokumen non klinik dan dokumen klinik (studi fase I, II, III dan IV).

ASPEK MUTU

Rotavac didaftarkan dengan bentuk sediaan drops, mengandung live attenuated human rotavirus (116E strain) yang ditumbuhkan dalam sel vero. Rotavirus adalah virus RNA untai ganda dari genus Reoviridae. Rotavirus diklasifikasikan dalam sistem klasifikasi ganda berdasarkan dua protein yang terletak pada permukaan virus menjadi tipe G dan P. Berdasarkan nomenklatur ini, Rotavirus 116E diklasifikasikan sebagai serotipe G9P [11]. -

Vaksin Rotavac drops mengandung eksipien yang terdiri atas sukrosa, monokalium glutamate, kalium fosfat monobasa, kalium fosfat dibasa, neomisin sulfat, kanamisin sulfat, kombinasi DMEM glukosa rendah dengan L-glutamine tanpa natrium bikarbonat dengan natrium piruvat dan air untuk injeksi. Vaksin dikemas dalam vial dengan 3 besar kemasan, yaitu Dus, 1 vial @ 0,5 ml (1 dosis) + 1 dropper; Dus, 25 vial @ 2,5 ml (5 dosis) + Dus, 25 dropper dan Dus, 30 vial @ 5 ml (10 dosis) + Dus, 30 dropper. Vaksin ini harus disimpan pada suhu beku (-20 °C). Dapat disimpan hingga enam bulan pada suhu antara 2-8 °C.

Zat aktif

Bulk zat aktif live attenuated human rotavirus (116E strain) diproduksi di Bharat Biotech International Ltd, India. Secara garis besar, proses produksi bulk zat aktif terdiri atas revival sel dari vero MWCB, ekspansi sel vero sebanyak 3 kali, pencucian vero sel monolayer dengan DPBS, Infeksi virus Rotavirus 116E yang telah dicairkan, Single Harvest Rotavirus 116E, dan Freezing bulk pada suhu -70°C ± 5°C selama 2-5 hari dan ditransfer ke warehouse dengan suhu -25°C ± 5°C. Tidak ada proses inaktivasi atau detoksifikasi mengingat ROTAVAC mengandung live attenuated virus. Tidak ada proses purifikasi, mengingat supernatan telah difiltrasi dengan filter ukuran 0.8 mcm dan 0.45 mcm untuk menghilangkan sel dan debris sel. Parameter proses yang kritis, uji IPC dan release telah ditetapkan untuk mengendalikan proses. Kontrol terhadap tahapan kritis dalam proses produksi ditetapkan. Pembuatan MCB dan WCB dilakukan dengan proses produksi yang dijelaskan dengan rincian yang memadai dan dengan pengujian yang mengikuti persyaratan WHO. Trypsin yang digunakan dalam proses pembuatan Rotavirus 116E live bulk berasal dari babi (porcine origin). Hal ini telah dibuktikan oleh certificate of origin Trypsin.

Kontrol terhadap tahapan kritis dan intermediate dilakukan dengan memadai. Validasi proses produksi zat aktif dilakukan dengan menggunakan 3 batch skala produksi 165 L dan 3 batch skala produksi 275 L dengan hasil yang menunjukkan kemampuan proses produksi menghasilkan zat aktif dengan kriteria penerimaan yang ditetapkan. Karakterisasi terhadap zat aktif telah dilakukan secara memadai sesuai dengan ICH Q6B dan WHO TRS 941 Annex 3. Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan mencakup parameter uji, informasi metode uji serta kriteria penerimaan. Informasi prosedur uji diserahkan serta telah divalidasi. Data stabilitas yang diserahkan adalah studi stabilitas pada kondisi penyimpanan -20°C ± 5°C selama 36 bulan untuk skala produksi 275 L dan kondisi penyimpanan -70°C ± 5°C selama 60 bulan untuk skala produksi 165 L.

Obat Jadi

Proses produksi dilakukan di fasilitas yang sama dengan zat aktif yaitu Bharat Biotech International Ltd, India seperti yang tercantum di bagian informasi produk.

Proses produksi secara umum terdiri atas tahap preparasi larutan eksipien, filtrasi dan transfer larutan eksipien, formulasi, transfer filling vessel, filling dan sealing, inspeksi visual, labelling, dan packaging. 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 betas yang digunakan dalam uji klinik, data stabilitas jangka panjang,

variabilitas proses produksi maupun metode analisis dan data pengembangan proses yang relevant. Data stabilitas yang diserahkan terdiri dari stabilitas diperpanjang dengan penyimpanan suhu - 20 °C ± 5°C hingga 72 bulan untuk beberapa batch pengembangan dan hingga 60 bulan untuk batch skala komersial serta stabilitas dipercepat dengan penyimpanan 5°C ± 3°C selama 6 bulan. Data stabilitas Produk jadi Rotavac mendukung penyimpanan obat jadi selama 60 bulan pada suhu - 20 °C ± 5°C.

Kesimpulan:

Dari aspek mutu, Rotavac dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Studi dilakukan pada Harlan Sprague Dawley Rats dan New Zealand White Rabbits. Studi menunjukkan :

- Studi pada tikus menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan pada clinical changes nad toxicity signs, body weight, feed intake, organ weights antara vaksin dan placebo.
- Studi pada kelinci menunjukkan terdapat perbedaan antara vaksin dan placebo dalam hal hematologi dan biokimia klinik, namun masih dalam rentang normal.
- Tidak ada perubahan patologis gross dan histopatologis pada kedua jenis hewan coba.
- Vaksin Rotavac dosis $10^{6.2}$ / 100 µL yang diberikan berulang (4 kali pemberian selang 3 hari) tidak menunjukkan efek toksisitas.

Studi klinik

Studi klinik yang diserahkan adalah sebagai berikut:

- Studi klinik fase Ib/IIa (keamanan, imunogenisitas, dose ranging)
- Studi klinik fase IIb (imunogenisitas dan keamanan dengan pembandingan Rotarix)
- Studi klinik fase III
 - Studi menilai efikasi, imunogenisitas dan keamanan dengan pembandingan placebo
 - Studi menilai pemberian bersamaan dengan vaksin pediatric dan konsistensi antar lot
 - Studi menilai imunogenisitas dan keamanan tanpa pembandingan
- Studi klinik fase IV
 - Studi pasca pemasaran dengan pembandingan Rotarix
 - Studi pasca pemasaran tanpa pembandingan
- PSUR

Tujuan dan disain studi tersebut diantaranya:

- Studi Fase Ib/II (India, 2006-2008).

Studi bertujuan mengevaluasi keamanan 116E/Rotavac (tujuan primer) dan imunogenisitas (tujuan sekunder), yang dilakukan dengan disain double blind, randomized, placebo-controlled trial. Vaksin diberikan secara oral 3 kali dengan interval 4 minggu. Studi mengikutsertakan 369 subjek dan dosis yang digunakan 10^4 dan 10^5 fluorescence focus units (FFU).
- Studi Fase IIb (Zambia 2018)

Studi bertujuan utama (primer) untuk membandingkan imunogenisitas Rotavac (suhu penyimpanan - 20°C) dan Rotavac 5CM atau Rotavax 5D (suhu penyimpanan 2-8°C). Sedangkan tujuan sekunder yaitu menilai keamanan Rotavac vs Rotavac 5CM vs Rotarix, serta menilai imunogenisitas Rotarix. Vaksin diajukan adalah Rotavac dengan suhu penyimpanan -20 C. Disain studi adalah fase IIb, single center, randomized, controlled, open label. Studi mengikutsertakan 450 subjek, yang dibagi menjadi 3 kelompok: i) Rotavac 105FFU, 3 dosis pada usia 6, 10 dan 14 minggu, ii) Rotavac 5D 105FFU, 3 dosis pada usia 6, 10 dan 14 minggu, iii) Rotarix 10⁶CCID50, 2 dosis pada usia 6 dan 10 minggu. Vaksin ini diberikan bersamaan dengan vaksin program di Zambia, yaitu DTwP-Hib-HepB, PCV, OPV/IPV.
- Studi Fase III (India, 2011-2013).

Studi bertujuan untuk menilai efikasi Rotavac terhadap severe RV GE (≥ 11 on the 20-point Vesikari scoring scale) yang disebabkan non-vaccine RV pada 14 hari setelah vaksinasi dosis ketiga sampai usia subjek 2 tahun. Disain studi adalah fase III, randomized, double blind placebo controlled trial.

Subjek diberi 3 dosis Rotavac 10^5 FFU dengan interval pemberian minimum 4 minggu, pada usia 6-7 minggu, ≥ 10 minggu, ≥ 14 minggu. Subjek menerima dosis kedua dan ketiga maksimal berusia 8 bulan. Vaksin/plasebo pada studi ini diberikan bersama vaksin pediatric sesuai program di India.

4. *A randomized open label multi-center study to compare immunogenicity and safety of BBIL's ROTAVAC® to GSK's ROTARIX® rotavirus vaccine when administered orally to infants aged 6-8 weeks* (India, 2015)

Studi bertujuan utama (primer) untuk menilai non-inferioritas GMT Rotavac full dose (3 dosis) vs Rotarix full dose (2 dosis). Tujuan sekunder adalah menilai imunogenisitas 2 dosis Rotavac, membandingkan respon imun Rotavac 2 dosis vs Rotarix 2 dosis dan menilai profil keamanan.

Disain studi adalah fase IV, randomized, open label, multi-center. Subjek mengikutsertakan 464 subjek, yang dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu Rotavac (3 dosis) dan Rotarix (2 dosis), yang diberikan vaksin mulai usia 6-8 minggu dengan interval 4(+1) minggu antar dosis. Subjek juga menerima vaksin pediatric lain secara bersamaan yaitu vaksin kombinasi Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hib, Hepatitis B dan OPV.

5. BBIL/ROTA/IV/2013. PHASE IV (India, 2015)

Studi bertujuan untuk menilai imunogenisitas (primer) dan keamanan (sekunder) vaksin Rotavac, yang dilakukan dengan disain fase 4, *randomized, single-blind*. Subjek dibagi menjadi 3 kelompok sebagai berikut: o Kelompok I: Rotavac with 5 minutes prior administration of 2,5 mL of buffer. o Kelompok II: Rotavac without buffer. o Kelompok III: Rotavac immediately mixed with 2,5 mL of buffer prior administration. Produk uji yaitu Rotavac dan antacid (2,5 ml Citarted Sodium Bicarbonate) sebagai buffer. N=900.

6. *Study to evaluate the safety and immunogenicity of ROTAVAC vaccine (live, attenuated Rotavirus vaccine) according to the 3-dose regimen in healthy children aged 6-8 weeks* (Vietnam, 2018)

Studi bertujuan untuk menilai keamanan dan imunogenisitas Rotavac pada bayi usia 6-8 minggu (n=360), yang dilakukan dengan disain open-label, uncontrolled clinical trial.

7. *A Phase III Randomized Double-Blind Placebo Controlled Trial to Evaluate the Non-interference in the Immune Response of Three Doses of ORV 116E to Antigens Contained in Childhood Vaccines and to Assess the Clinical Lot Consistency of Three Production Lots* (India, 2014).

Studi ini merupakan studi untuk melihat konsistensi antar lot vaksin. Studi ini juga menilai penggunaan Rotavac bersama dengan vaksin pediatric lain pada bayi berusia 6-7 minggu (n=1356)

8. PSUR

Periode April 2015 hingga April 2020, sebanyak 50.700.000 subjek terpapar Rotavirus vaccine produksi Bharat (Rotavac dan Rotasure).

Hasil evaluasi terhadap studi-studi di atas:

1. Pengajuan registrasi Rotavac untuk pencegahan gastroenteritis yang disebabkan oleh infeksi rotavirus didukung oleh studi fase Ib/IIa pada bayi sehat usia 8 – 9 minggu di India (n=369), studi fase IIb pada bayi sehat usia 6-8 minggu di Zambia (n=450), studi fase III pada bayi sehat usia 6-7 minggu di India (n=6799), studi fase IV yang membandingkan antara Rotavac dan Rotarix pada bayi usia 6 – 8 minggu di India (2015; n=464), studi fase IV pada bayi sehat usia 6-8 minggu di India (2014; n=900) dan studi pada bayi usia 6 – 8 minggu di Vietnam (n=360).
2. Data keamanan menunjukkan:
 - a. Berdasarkan hasil studi fase Ib/IIa, pemberian Rotavac kekuatan 10^5 FFU dan 10^4 FFU pada anak usia 8 minggu menunjukkan profil keamanan sebanding dan dapat ditoleransi.
 - b. Profil keamanan Rotavac 10^5 FFU pada bayi usia 6 minggu yang diberikan 3 dosis dengan interval 4 minggu dapat ditoleransi, berdasarkan:

Studi fase III:

 - i. Tidak ada kematian terkait vaksin. Terjadi dua kematian (satu di masing-masing kelompok) yang terkait dengan RVGE. SAE terkait vaksin yang terjadi adalah urtikaria (1 dari 4531 subjek).

- ii. AE yang terjadi pada kelompok sebanding dengan kelompok plasebo (93,1% vs. 93,6%). Sebagian besar merupakan AE ringan. AE yang paling banyak terjadi adalah demam (81,8% vs. 82,7%, batuk (41% vs. 41,9%) dan pilek (37,4% vs. 37,2%).
- Studi fase IV: AE solicited yang paling banyak terjadi adalah nyeri (48,05%), kemerahan (26,28%), pembengkakan (25,67%).
- c. Rotavac 105 FFU yang diberikan 3 dosis dengan interval 6, 10 dan 14 minggu menunjukkan profil keamanan yang sebanding dengan Rotarix, berdasarkan:
 - i. Studi fase IIb: Solicited AE 94,4% vs. 88,4% dengan kejadian terbanyak adalah demam dan iritabilitas. Unsolicited AE 68,3% vs. 57% dengan kejadian terbanyak adalah URTI dan RTI.
 - ii. Studi fase IV: AE yang paling banyak dilaporkan terjadi adalah demam (61 subjek vs. 64 subjek), nyeri (19 subjek vs. 18 subjek) dan pembengkakan (6 subjek vs. 9 subjek).
- 3. Data imunogenisitas menunjukkan:
 - a. Bayi usia 8 minggu yang diberikan Rotavac dengan kekuatan 105 menunjukkan respon imun yang lebih baik dibandingkan dengan yang diberikan Rotavac dengan kekuatan 104 (studi fase Ib/IIa).
 - i. Persentase subjek serokonversi setelah dosis ke-3 lebih besar pada dosis 105 FFU dibandingkan dengan dosis 104 FFU (89,7% vs. 62,1%).
 - ii. Persentase subjek serokonversi yang mengalami viral shedding lebih kecil pada dosis 105 FFU dibandingkan dengan dosis 104 FFU (9,7% vs. 13,9%).
 - b. Pemberian Rotavac 105 FFU pada bayi usia 6 – 8 minggu (3 dosis, interval 4 minggu menunjukkan persentase subjek serokonversi kurang dari 50% (48,3% studi di Vietnam dan 40,3% studi di India), namun lebih baik dibandingkan plasebo (studi di India 40,3% vs. 18,4%).
 - c. Imunogenisitas Rotavac 105 FFU yang diberikan 3 dosis dengan interval 6, 10 dan 14 minggu sebanding dengan Rotarix, berdasarkan:
 - i. Studi fase IIb (Rotavac vs. Rotarix): persentase subjek serokonversi: 33,1% (95%CI: 24,9 – 42,1%) vs. 36,8% (95%CI: 28,7 – 45,5%) dan kenaikan titer antibodi dari baseline (Geometric Mean Fold Rise/GMFR) 3,6 vs. 3,8.
 - ii. Studi fase IV (Rotavac vs. Rotarix): persentase subjek serokonversi: 25% vs. 21,98% ($p = 0,3672$) dan rasio GMT: 0,8214 (95%CI: 0,64 – 1,05)
- 4. Efikasi vaksin berdasarkan studi fase III pada bayi 6 minggu adalah sebesar 55,1% terhadap *severe nonvaccine RVGE* dan 36,4% terhadap *non-vaccine RVGE any severity*.

KEPUTUSAN

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

Indication

ROTAVAC is indicated for active immunization of infants from the age of 6 weeks for the prevention of gastroenteritis due to rotavirus infection when administered as a 3-dose series.

Dosage and Administration

Dosage

ROTAVAC should be administered as a 3-dose regimen, 4 weeks apart, beginning at 6 weeks of age. ROTAVAC may be co-administered with other routine childhood immunizations (i.e., Diphtheria, Tetanus and Pertussis (DTwP), Haemophilus Influenzae Type b, Hepatitis B vaccine and Oral Polio Vaccine [OPV]). Based on recommendations from the World Health Organization (Rotavirus vaccines WHO Position Paper, January 2013 in Weekly Epidemiological Report No.5, 2013, 88, 49-64), if the routine childhood immunizations are initiated later than 6 weeks of age and/or at a longer dose interval than 4-weeks, ROTAVAC can still be co-administered with DTwP.

ROTAVAC VIAL SHOULD BE FULLY THAWED (TILL LIQUID) PRIOR TO ADMINISTRATION.

It is recommended that infants who receive ROTAVAC as the first dose should complete the 3 dose regimen with ROTAVAC. There is no data on safety, immunogenicity or efficacy when ROTAVAC is administered interchangeably with other rotavirus vaccines.

Paediatric Population

The upper age limit for the 3 dose primary schedule of Rotavirus vaccine should be administered to children by the age of 8 months (34 weeks) with the first dose given at 6 weeks of age and no later than 9 weeks of age.

Method of administration

ROTAVAC is for oral use only and SHOULD NOT BE INJECTED.

Care should be taken not to contaminate the multi-dose dropper of the vaccine with saliva of the babies.

In case, an incomplete dose is administered (the baby spits up or regurgitates most of the vaccine), a single replacement dose may be administered at the same vaccination visit. The baby may continue to receive the remaining doses as per schedule. However, in clinical trials, the reported incidence of spitting or vomiting is <0.5%.*

**) Physician's discretion is advised*