

Published Assessment Report

VARIVAX

INFORMASI PRODUK

Nama obat jadi	: Varivax
Bentuk sediaan	: Injeksi
Zat berkhasiat	: Varicella Virus Vaccine Live Oka/Merck Strain
Kemasan	: Dus, 1 vial @ 0,5 ml + 1 syringe pelarut Dus, 1 vial @ 0,5 ml + 1 vial pelarut (1 dosis = 0,5 ml, berisi 1,350 PFU)
Pendaftar	: PT. Merck Sharp Dohme Pharma Tbk., Pandaan
Produsen	: Merck Sharp & Dohme Corp, Westpoint USA
Status registrasi	: Registrasi Baru
Indikasi yang diajukan	: <i>Varivax is indicated for vaccination against varicella in individuals 12 months of age and older.</i>
Posologi yang diajukan	: <i>For subcutaneous administration. Do not inject intravenously. Children 12 months to 12 years of age should receive a single 0.5 mL dose administered subcutaneously. Adolescent and adults 13 years of age and older should receive a 0,5 mL dose administered subcutaneously at elected date and a second 0,5 mL dose 4 to 8 weeks later. The outer aspect of the upper arm (deltoid region) is the preferred site of injection.</i>

PENGANTAR

Varivax merupakan *live attenuated virus vaccine (Oka/Merck strain)*. Vaksin ini steril, *preservative free, lyophilized preparation* untuk injeksi sub kutan.

Saat ini di Indonesia telah ada vaksin varicella terdaftar yaitu :

1. Varilrix (PT SmithKline Beecham Pharmaceuticals / GSK Biologicals, SA, Belgia), terdaftar sejak 1996.
2. Okavax (PT Aventis Pharma / The Research Foundation for microbial-Japan), terdaftar sejak 2002, namun saat ini tidak lagi dipasarkan.

Proses pembuatan Varivax telah mengalami 5 kali perubahan, sebagai berikut:

- the 1982-83 research lots
- the 1987 production lots
- the 1991 production lots (9-6-6-6 process)
- the 1994-95 production lots (6-3-3-3 process)
- the 1998 to present production lots (Process Upgrade Varicella Vaccine), terdiri dari PUVV with PGS (phosphate-gelatin-sucrose/1998) dan PUVV with PGSU (phosphate-gelatin-sucrose-1% urea/1999)

Varivax terdaftar di USA sejak 1995. Vaksin ini tidak memiliki studi non klinik dan tidak memiliki studi dengan pembandingan vaksin terdaftar.

STUDI NON KLINIK

Tidak ada studi non-klinik yang dilakukan, berdasarkan justifikasi bahwa :

- Pengembangan klinik, lisensi dan pemasaran Varivax mendahului syarat dari regulatori untuk melakukan studi non klinik. Sehingga studi toksikologi yang memenuhi standar GLP tidak dilakukan.
- Model hewan yang relevan untuk studi non-klinik kurang dapat menunjukkan profil farmakologi dari vaksin virus hidup (*Note for Guidance on Preclinical Pharmacological and Toxicological Testing of Vaccines*)

STUDI KLINIK

Studi Fase I

Studi fase I yang diserahkan merupakan studi pada anak (1 s/d 14 tahun). Tidak ada studi fase I pada dewasa yang diserahkan. Studi ini sekaligus dinyatakan dapat membuktikan efikasi vaksin varisela pada anak.

1. *Study 755-I, Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Immunogenicity of Varicella Vaccine in Healthy Children and Adolescent and Evaluate the Transmission of Vaccine Virus from Children and Adolescent Vaccinated with Varicella Vaccine to Placebo Recipient, Phase I (1982-1990)*
Studi ini menunjukkan efikasi protektif vaksin varisela cukup baik (paling tidak 94,9%). Beberapa temuan dalam aspek keamanan vaksin yaitu, terdapat kejadian *varicella-like rash non injection site* yang berbeda bermakna dibanding plasebo, kejadian varisela setelah studi dibuka pembutaannya (*unblinded*) lebih banyak pada penerima vaksin dibanding plasebo (23/434 vs 5/416).

Studi Fase II

Anak – Regimen 1 dosis

2. *Study 778 – A Study to Determine the Minimum Effective Dose of Varicella Vaccine in Healthy Children (1983-1988)*

KESIMPULAN

- Immunogenisitas : dosis 8715 PFU ; 1743 PFU ; 872 PFU dan 87 PFU menghasilkan nilai GMT 13.2 vs 15.3 vs 18.3 vs 16.5. ➔ tidak ada analisis statistiknya.
- Seluruh kelompok memiliki profil keamanan yang dapat ditoleransi.

3. *Studi 007, Safety, tolerability and Immunogenicity Study of Oka/Merck Varicella Vaccine in Healthy Children and Adolescent (1987)*

KESIMPULAN :

- Efikasi vaksin varisela yang diberikan pada anak usia 12-17 tahun sekali pemberian, pada titer 1000-1625 PFU/dosis maupun 3010 – 3265 PFU/dosis cukup baik dalam hal tingkat serokonversi (96,1% dan 96,2%).
- Kasus varisela yang dialami subyek studi 430/3864 orang dari penerima titer 1000-1625 PFU/dosis dan 36/335 penerima titer 3010 – 3265 PFU/dosis).

Dewasa – Regimen 2 Dosis

4. *Studi 020. Comparison of the Safety, Tolerability and Immunogenicity of Varying regimen of Oka/Merck varicella Vaccine (VARIVAX) in seronegative Healthy Adolescent and Adults (1998)*

KESIMPULAN

- Tingkat serokonversi antar kedua regimen serupa (99.5%)
- Perisistensi antibodi serupa antar kedua kelompok regimen (100% s/d tahun ke 4)
- Profil keamanan dapat ditoleransi.

Studi Fase III

Anak – Regimen 1 dosis

5. *Study 025. MRL Individual Protocol Summary, Multicenter Study: Comparison of the Safety, Tolerability and Immunogenicity of One vs. Two Injections of New Production Lots of Oka/Merck Varicella Vaccine in Healthy Children (Protocol 025 – Referensi 38), 1991 - 1997.*

KESIMPULAN

Baik satu dosis maupun dua dosis, yang berasal dari kelima lot vaksin varisela ini menunjukkan tingkat serokonversi yang similar > 95%. Dengan profil keamanan yang dapat ditoleransi.

Dewasa – Regimen 2 dosis

6. *Studi 027 – Safety, Tolerability and Immunogenicity of Two Injections of New Production Lots of Oka/Merck Varicella vaccine in Seronegative Healthy Adolescent and Adults (1992)*

KESIMPULAN :

- Ketiga lot vaksin menunjukkan efikasi yang sebanding dilihat dari tingkat serokonversi (93.3% vs 95.7% vs 94.1%)
- Ketiga lot vaksin tersebut secara umum dapat ditoleransi.

Bridging studies

7. *Studi 040, Evaluation of the Safety, Tolerability and Immunogenicity of Oka/Merck Varicella Vaccine, Live (VARIVAX) Made by 6-3-3-3 and 9-6-6-6 processing in healthy children (1996-1997)*

KESIMPULAN

- Vaksin varisela yang diproduksi menggunakan proses baru 6-3-3-3 memiliki efikasi yang sebanding dengan yang diproduksi menggunakan proses lama 9-6-6-6 dalam hal tingkat serokonversi (100% vs 99,4%) dan nilai GMT (11,8 vs 8,9).
- Profil keamanan sebanding.

8. *Studi 044 MRL Clinical Study Report, Multicenter study, Comparison of the Safety, Tolerability and Immunogenicity of 6-3-3-3 Process Upgrade Varicella Vaccine Administered Concomitantly with MMR II to the Currently marketed Varivax with MMR II (1998)*

KESIMPULAN

- Respon imun dalam hal persentase subyek yang memiliki titer antibodi VZV ≥ 5 gp ELU lebih baik pada PUVV dengan varivax proses lama (96.8% vs 90.1%)
- Profil keamanan sebanding

9. *Studi 051 Comparison of the safety, tolerability and immunogenicity of PUVV with new stabilizer to PUVV with current stabilizer (2000)*

KESIMPULAN

- Efikasi vaksin varicella new stabilizer sebanding dengan current stabilizer dalam hal persentase subyek dengan titer antibodi ≥ 5 gpELISA unit, yaitu 93,3 % (PUVV 8000 PFU + PGSU) dan 93,8% (PUVV 25,000 + PGSU) vs 95,1% (PUVV + PGS). GMT antibodi varisela yaitu 14,7;16,1 dan 15,2 untuk ketiga kelompok di atas
- Profil keamanan sebanding antara ketiga kelompok.

Post marketing

Fifteen Year Follow-up to Evaluate Long-Term Effectiveness of VARIVAX among Children and Adolescents (2010)—m53v2 p10

Dokumen ini dibuat sebagai komitmen terhadap FDA untuk melakukan *annual follow up* selama 15 tahun sejak pertama kali beredar tahun 1995. Studi ini dilakukan di California, melibatkan 7585 anak usia 12-23 tahun yang di follow up melalui telepon setiap 6 bulan. Setelah minimal 14 tahun, follow up dihentikan dan sebanyak 97.4% (7,386/7,585) subyek telah melengkapi follow up ini.

Kasus varisela

Kejadian varisela sebanyak 15.9 kasus per 1000 person-year. (95% confidence interval [CI] 15.1 - 16.7 cases per 1,000 person-years). Lebih spesifik disebutkan bahwa untuk varisela > 50 lesi, kejadiannya yaitu 4 kasus per 1000 person-year (95% CI 3.6 - 4.9), dan untuk varisela lebih dari 300 lesi kejadiannya 0,3 kasus per 1000 person-year (95% CI 0.2 - 0.5).

Kasus Zoster

46 kasus zoster terjadi selama follow up ini. Incidence rate yaitu 0.45 kasus per 1,000 person-years (95% CI 0.33 - 0.60 cases per 1,000 person-years)

Kesimpulan

Dinyatakan bahwa varivax memiliki efikasi jangka panjang yang baik.

EVALUASI

1. Efikasi pada anak

- a) Pada 956 anak 1-14 tahun yang diberi vaksin varisela dengan dosis 0,5 ml berisi 17,430 PFU memberikan efikasi protektif 94.9% - 100% pada 2 tahun setelah vaksinasi, diikuti selama 6 tahun dimana persistensi antibodi mencapai 100% (32/32).[studi 755-I]
- b) Efikasi vaksin varisela yang diberikan pada 3769 anak usia 12-17 tahun sekali pemberian dengan dosis 0,5 ml yang berisi 1000-1625 PFU maupun 3010 – 3265 PFU cukup baik dalam hal tingkat serokonversi (96,1% dan 96,2%). Untuk titer 1000-1625 diikuti selama 6 tahun, dimana persistensi antibodi mencapai 100% (15/15). Untuk titer 3010 – 3625 diikuti selama 4 tahun, dimana persistensi antibody mencapai 100% (8/8) [studi 007]

2. Efikasi pada dewasa

- a) Tingkat serokonversi antar regimen 0-4 minggu dan 0-8 minggu pada 1612 remaja dan dewasa 13-55 tahun yaitu 99.5%, diikuti selama 4 tahun dengan persistensi antibody mencapai 100% pada kedua kelompok (1/1 dan 2/2 untuk masing masing regimen) [studi 020]
- b) Studi lot to lot konsistensi menunjukkan ketiga lot vaksin menunjukkan efikasi yang sebanding dilihat dari tingkat serokonversi bila diberikan pada remaja dan dewasa 13-49 tahun (93.3% vs 95.7% vs 94.1%). Subyek diikuti selama 3 tahun dan persistensi antibody mencapai 100 % (14/14) [studi 027]

3. Long term effectiveness

Vaksin varisela memiliki *effectiveness* jangka panjang yang baik pada 7585 anak 12-23 bulan berdasarkan pengamatan selama 15 tahun. Kejadian varisela sebanyak 15.9 kasus per 1000 *person-year*. (95% confidence interval [CI] 15.1 - 16.7 cases per 1,000 *person-years*)

4. Keamanan

- a) Beberapa temuan dalam aspek keamanan vaksin yaitu, terdapat kejadian reaksi pada tempat suntikan dan varicella-like rash non-injection site yang berbeda bermakna dibanding plasebo (30,6% vs 20,3% dan 2,2% vs 0,2%), kejadian varisela setelah studi dibuka ketersamarannya (unblinded) lebih banyak pada penerima vaksin dibanding plasebo (23/434 vs 5/416) [studi 775- fase I]
- b) Profil keamanan yang mendapat perhatian yaitu kejadian AE terkait vaksin, yaitu pada kelompok PUVV + MMR II sebanyak 34.1% dan pada kelompok VARIVAX + MMR II sebanyak 32.8% [bridging study 044]

5. Kasus varisella

- a) Kasus varisela yang dialami subyek studi yaitu 12/137 anak usia 1-12 tahun [studi 778].
- b) Kasus varisela yang dialami subyek studi yaitu 433/3864 orang dari penerima vaksin 1000-1625 PFU/dosis dan 36/335 penerima vaksin 3010 – 3265 PFU/dosis. [studi 007- fase II].
- c) Kasus varisela yang terjadi pada remaja dan dewasa usia 13 – 55 tahun penerima vaksin dengan dosis 0,5 ml berisi 905 PFU – 1230 PFU dua kali pemberian yaitu 26/1612 subyek. [studi 020 – fase II]
- d) Kasus varisela yang terjadi pada anak usia 12 bulan – 2 tahun penerima vaksin dengan dosis 0,5 ml berisi 2900 PFU – 9000 PFU sekali pemberian yaitu 23/1103, pada penerima vaksin dengan dosis 0,5 ml dua kali pemberian yaitu 13/992. [studi 025 – fase III]
- e) Kasus varisela yang terjadi pada remaja dan dewasa usia 13-49 tahun penerima vaksin dengan dosis 3315/9000/dosis (0,5 ml) yaitu 3/223 [studi 027 – fase III]

6. Tidak ada studi yang menggunakan vaksin Varivax 1350 PFU/dosis sesuai yang diajukan sehingga diperlukan klarifikasi mengenai pemilihan kekuatan 1350 PFU/dosis disertai studi klinik yang mendukung penggunaan dosis tersebut.

Sehubungan dengan hal tersebut pendaftar menyerahkan klarifikasi sebagai berikut:

- a) Kekuatan 1350 PFU merupakan *end expiry dose*, sementara *minimum release* yaitu 7550 PFU.

- b) Beberapa studi klinik yang diserahkan menggunakan vaksin varicela dengan kekuatan berkisar 1000-1625/1650 PFU. Kekuatan 1350 PFU yang diajukan merupakan rata-rata dari kekuatan tersebut.
 - c) Vaksin varisela yang diproduksi menggunakan proses terbaru (PUVV with PGSU) dengan kekuatan ≥ 1350 PFU menghasilkan nilai GMT yang tinggi dan konstan dibanding < 1350 PFU.
 - d) Terdapat satu studi klinik yang diserahkan menggunakan kekuatan berkisar antara 1000-1625 PFU namun studi ini sudah dievaluasi sebelumnya (studi 007).
- Dengan mempertimbangkan dosis 1350 yang diajukan merupakan *end expiry dose*, dan merupakan rata rata kekuatan dari studi klinik yang telah dievaluasi sebelumnya.

KEPUTUSAN

Diterima sesuai indikasi dan posologi yang diajukan.