

Public Assessment Report
VARICELLA VACCINE, LIVE

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	Varicella Vaccine, Live
Bentuk sediaan	:	Serbuk injeksi
Zat aktif	:	Tiap dosis mengandung: Live attenuated varicella zoster virus (Oka strain) ≥ 3.3 Log PFU
Kemasan	:	Dus, 1 vial @ 1 dosis + 1 vial pelarut @ 0,5 mL
Pemilik Ijin Edar	:	PT. Bio Farma
Produsen	:	Changchun Beht Biotechnology Co, China
Kategori Registrasi	:	Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan:	:	<i>The vaccine is indicated for the active immunization against varicella of healthy, varicella-susceptible subjects from age 12 months.</i>
Posologi yang diajukan	:	<i>Apply 0,5 mL suspension for subcutaneous injection at the deltoid area of the upper arm.</i>

PENGANTAR

Varicella vaccine merupakan vaksin varicella yang dibuat dari virus varicella strain OKA yang dilemahkan. Terdapat vaksin varicella lain yang sudah terdaftar di Indonesia, yaitu Okavax (diproduksi oleh The research foundation for microbial, Japan dan didaftarkan oleh PT. Aventis Pharma) dan Varilrix (diproduksi oleh GSK Biologicals S.A, Belgium, dan didaftarkan oleh PT. SmithKline Beecham).

ASPEK MUTU

Vaksin varicella vaccine live mengandung live attenuated varicella zoster virus (Oka strain) >3.3 Log PFU yang diperoleh dari propagasi virus dalam human diploid cell culture.

Zat Aktif

Zat aktif terdiri dari live attenuated varicella virus (Oka strain) yang diperoleh dari propagasi virus dalam human diploid cell culture. Spesifikasi perilisan zat aktif meliputi identitas, kemurnian, kandungan endotoksin, kandungan protein total, dan sterilitas. Metode analisis telah dijelaskan dan divalidasi secara memadai. Spesifikasi dan kontrol telah diterapkan sebagaimana mestinya. Metode non-Farmakope telah divalidasi. Data stabilitas dan data stabilitas dipercepat zat aktif menggunakan 3 bets skala komersial dan mendukung shelf life yang diajukan.

Obat jadi

Vaksin varicella vaccine live mengandung live attenuated varicella virus (Oka strain) yang diformulasikan dengan Mannitol, Dextran, Sucrose, Trehalose, Human albumin. Bentuk sediaan yaitu serbuk liofilisasi dengan warna putih yang disimpan dalam glass vial. Setelah direkonstitusi, vaksin memiliki cairan yang jernih tanpa terlihat keberadaan partikel asing (foreign particle) secara visual. Vaksin ini diproduksi oleh Changchun BCHT Biotechnology Co., Jilin, China. Optimasi telah dilakukan selama pengembangan proses pembuatan vaksin varicella vaccine live. Komparasi produk obat yang dibuat selama pengembangan pada uji klinik hingga bets komersil telah dilakukan dengan hasil profil mutu yang relatif sebanding antar bets. Sistem kontrol proses telah ditetapkan dengan menggunakan in-process test untuk menjamin konsistensi. Spesifikasi meliputi identity test, appearance, pH value, osmolality, moisture content, virus titration, thermal stability, bovine serum albumin residue, neomycin sulfate residue, sterility, test for abnormal toxicity, bacterial endotoxin. Produk vaksin dikemas dalam vial dengan diluent yang disediakan secara terpisah, dengan bentuk sediaan yang didaftarkan box, 1 vial vaccine @ 1 dose + 1 vial diluent 0,5 mL. Produk akhir telah diuji stabilitas jangka panjang maupun stabilitas dipercepat yang mendukung penyimpanan vaksin selama 36 bulan pada suhu 2-8°C.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Data nonklinik yang diserahkan berupa ringkasan studi toksisitas pada mencit dan studi hipersensitivitas yang

dilakukan pada marmut.

Studi toksisitas pada mencit yang diberikan vaksin varicella live attenuated dosis 0,5 mL secara intraperitoneal dinyatakan tidak ada kematian hewan dan tanda-tanda toksisitas lainnya.

Studi hipersensitivitas pada marmut yang mendapatkan vaksin varicella live attenuated intravena menunjukkan bahwa setelah 3 hari pengamatan dinyatakan tidak terlihat tanda-tanda hipersensitivitas dan abnormalitas pada semua marmut.

Studi Klinik

Data klinik yang diserahkan terdiri dari 3 studi yaitu satu laporan studi klinik unpublished dan dua laporan studi terpublikasi.

Imunogenisitas

- 1) Studi Phase III Clinical Trial on safety and immunogenicity in healthy children with Varicella vaccine, live
Data imunogenisitas menunjukkan bahwa secara keseluruhan persentase subjek yang menunjukkan serokonversi sebanding antara kedua kelompok. Bila dilihat serokonversi pada subpopulasi bayi maupun anak juga menunjukkan persentase subjek dengan serokonversi yang sebanding antara kelompok vaksin uji dan kelompok kontrol. Bila dilihat dari hasil pengukuran GMT, secara keseluruhan kenaikan titer antibodi pada kelompok vaksin uji sebanding dengan kelompok vaksin kontrol, namun pada kelompok populasi bayi (usia 12 bulan – 5 tahun) kenaikan titer antibodi pada kelompok vaksin uji lebih sedikit dibanding kelompok kontrol (vaksin varicella GSK).
- 2) Sun et al, adverse reaction and immunogenicity induced by freeze-dried live attenuated varicella vaccine
Data imunogenisitas menunjukkan 98,3% subjek yang menunjukkan konversi setelah pemberian vaksin varicella. Persentase subjek yang menunjukkan serokonversi lebih baik pada kelompok anak usia 1-5 tahun dibandingkan pada kelompok anak usia 6-12 tahun.
- 3) Vai et al., Safety and immunogenicity of gelatin free freeze-dried live attenuated varicella vaccine
Data menunjukkan profil imunogenisitas vaksin varicella tanpa gelatin tidak berbeda bermakna dengan vaksin varicella dengan gelatin.

Keamanan

- 1) Studi Phase III Clinical Trial on safety and immunogenicity in healthy children with Varicella vaccine, live
Reaksi lokal yang dilaporkan selama studi adalah kemerahan, pembengkakan, nyeri dan gatal dengan intensitas ringan (grade 1). Kejadian reaksi lokal yang dilaporkan pada kelompok vaksin uji sebanding dengan kelompok kontrol (kemerahan: 1,25% vs 1,50%; pembengkakan 1,25% vs 1%; nyeri 1,0% vs 1,0%; gatal 1,75% vs 2,5%). Reaksi sistemik yang dilaporkan selama studi adalah suhu abnormal, batuk, malaise, nausea, diare, sakit kepala, mialgia, erythema, drowsiness, anorexia, rash, dan menangis. Secara umum, profil keamanan vaksin varicella uji sebanding dengan vaksin kontrol (vaksin varicella GSK).
- 2) Sun et al, adverse reaction and immunogenicity induced by freeze-dried live attenuated varicella vaccine
Reaksi lokal yang diamati selama studi adalah kemerahan, pembengkakan, nyeri dan gatal-gatal. Reaksi lokal tersebut dinyatakan memiliki intensitas ringan dan sedang. Reaksi sistemik yang dilaporkan selama studi adalah suhu badan yang abnormal (grade 1 37,1-37,5°C; grade 2 37,6-39,0°C; grade 3 $\geq 39^\circ\text{C}$). Disebutkan bahwa semua subjek yang melaporkan suhu badan abnormal didiagnosis mengalami influenza dan dinyatakan tidak terkait dengan pemberian vaksin.
- 3) Vai et al., Safety and immunogenicity of gelatin free freeze-dried live attenuated varicella vaccine
Tidak ada perbedaan profil reaksi lokal dan demam pada kelompok vaksin varicella tanpa gelatin dengan kelompok vaksin varicella dengan gelatin.

Hasil evaluasi terhadap studi studi di atas:

1. Efikasi/imunogenisitas
 - a. Dari ketiga studi klinik yang diserahkan, hanya terdapat satu studi klinik pivotal yaitu studi dengan stratifikasi usia 1-5 tahun dan 6-12 tahun (2:1) serta dibandingkan dengan vaksin pembanding yang telah disetujui di Indonesia (masing-masing 300 subjek). Hasil studi menunjukkan profil imunogenisitas yang sebanding antara vaksin uji dengan pembandingnya, dengan nilai serokonversi sebesar 98,31% vs 99,42%.
 - b. Hasil studi open label menunjukkan hasil yang konsisten dengan hasil studi pivotal, yaitu persentase subjek yang menunjukkan serokonversi $\geq 99\%$ dan kenaikan titer antibodi kurang lebih 42 kali pada bayi usia 1-5 tahun dan 24 kali pada anak usia 6-12 tahun.
 - c. Profil imunogenisitas vaksin tanpa gelatin sebanding dengan formula vaksin yang mengandung

- gelatin. Studi pivotal menggunakan formula tanpa gelatin.
2. Keamanan:
 - a. Vaksin varicella live memiliki profil keamanan yang dapat ditoleransi

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Vaksin varicella live attenuated merupakan vaksin yang mengandung virus varicella-zoster yang dilemahkan dan diindikasikan untuk pencegahan penyakit cacar air (varicella). Varicella merupakan infeksi yang sangat menular dan umum terjadi, terutama pada anak-anak. Prevalensi penyakit ini bervariasi di berbagai negara, dengan angka kejadian yang cukup tinggi pada populasi yang belum mendapatkan imunisasi.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, pembuatan zat aktif telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan awal, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk vaksin yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan shelf-life, dan menghasilkan bets yang konsisten. Parameter kritis dan atribut mutu kritis ditetapkan dan dimonitor selama proses pembuatan. Hasil pengujian memenuhi spesifikasi yang ditetapkan termasuk pengujian impurities. Masa kadaluarsa produk hingga 36 bulan pada kondisi penyimpanan 2-8°C telah dibuktikan dengan hasil studi stabilitas yang menunjukkan kestabilan mutu produk selama penyimpanan.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi non klinik dan klinik, vaksin Varicella vaccine live memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

1. Aspek yang menguntungkan
 - a) Data klinis menunjukkan profil imunogenisitas yang sebanding antara vaksin uji dengan vaksin pembanding, dengan serokonversi mencapai >98%.
 - b) Kenaikan titer antibodi cukup signifikan setelah vaksinasi (42 kali lipat pada bayi usia 1-5 tahun dan 24 kali lipat pada anak usia 6-12 tahun).
 - c) Profil keamanan yang dapat ditoleransi, dengan reaksi lokal dan sistemik yang mayoritas bersifat ringan hingga sedang.
2. Aspek yang tidak menguntungkan
 - a) Beberapa reaksi lokal seperti kemerahan, pembengkakan, nyeri, dan gatal ditemukan meskipun intensitasnya ringan dan sebanding dengan vaksin kontrol.
 - b) Reaksi sistemik seperti demam, batuk, malaise, nausea, diare, sakit kepala, dan rash juga dilaporkan, tetapi tidak berbeda bermakna dibandingkan vaksin kontrol.
3. Ketidakpastian dan keterbatasan
 - a) Belum ada data studi klinik yang menunjukkan keamanan dan imunogenisitas pada usia di atas 12 tahun.
 - b) Belum ada data mengenai durasi perlindungan vaksin dalam jangka panjang dan efektivitasnya terhadap kemungkinan infeksi ulang.
 - c) Belum ada informasi terkait efektivitas di populasi dengan kondisi medis tertentu (misalnya anak dengan imunodefisiensi atau komorbiditas).

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Vaksin varicella live attenuated memiliki manfaat lebih besar dibandingkan risikonya. Vaksin ini menunjukkan imunogenisitas yang baik dengan tingkat serokonversi tinggi serta profil keamanan yang dapat ditoleransi, dengan efek samping mayoritas ringan hingga sedang. Dengan demikian, dipertimbangkan manfaat Varicella vaccine live lebih besar dari risikonya untuk digunakan pada usia 12 bulan hingga 12 tahun sesuai indikasi dan posologi yang disetujui di bawah ini.

KEPUTUSAN

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

Indication

The vaccine is indicated for the active immunization against varicella of healthy, varicella-susceptible subjects from age of 12 months to 12 years.

Posology :

The primary vaccination course of three doses.

The recommended vaccination schedule is 0, 1, 6 months. If flexibility in the vaccination schedule is necessary, the second dose can be administered between 1 month and 2,5 months after the first dose, The necessity for a booster dose has not been established.