

Public Assessment Report

ROTARIX

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: Rotarix
Bentuk sediaan	: Serbuk kering (lyophilized vaccine)
Zat aktif	: Tiap ml mengandung: Live Attenuated Human Rotavirus (RIX4414 Strain) not less than $10^{6.0}$ CCID ₅₀
Kemasan	: Dus, 1 vial @ 1 dosis (1 ml) + 1 <i>prefilled syringe</i> pelarut @ 1 ml
Pemilik Ijin Edar	: PT. SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Bogor.
Produsen	: Glaxosmithkline Biologicals SA, Rixensart, Belgium
Kategori Registrasi	: Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan:	: <i>Rotarix is indicated for the prevention of gastro-enteritis caused by rotavirus, G1 and non G1 serotypes (such as G2, G3, G4, G9).</i>
Posologi yang diajukan	: <i>The vaccination course consists of two doses. The first dose may be administered from the age of 6 weeks. There should be an interval of at least 4 weeks between doses. The vaccination course should preferably be given before 16 weeks of age, but must be completed by the age of 24 weeks.</i> <i>In clinical trials, spitting or regurgitation of the vaccine has rarely been observed and, under such circumstances, a replacement dose was not given. However, in the unlikely event that an infant spits out regurgitates most of the vaccine dose, a single replacement dose may be given at the same vaccination visit.</i> <i>It is recommended that infants who receive a first dose of Rotarix complete the 2-dose regimen with Rotarix. There are no data on safety, immunogenicity or efficacy when Rotarix is administered for the first dose and another Rotavirus vaccine is administered for the second dose or vice versa.</i>

PENGANTAR

Rotarix merupakan vaksin rotavirus yang diproduksi berdasarkan prinsip seed lot yang dikembangkan oleh GSK Biologicals. Produk ini dirancang untuk mencegah gastro-enteritis yang disebabkan oleh rotavirus. serotipe G1 dan non G1 (seperti G2, G3, G4, G9).

ASPEK MUTU

Vaksin Rotarix disediakan dalam bentuk serbuk kering (lyophilized vaccine) dan pelarut suspensi, mengandung tidak kurang dari $10^{6.0}$ CCID₅₀ *Human Rotavirus (live attenuated)*. Vaksin ini harus disimpan pada suhu 2-8°C dan dilindungi dari cahaya. Obat jadi mengandung eksipien yang terdiri atas Sucrose, Dextran, Sorbitol, Amino acids and Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM). Vaksin Rotarix didaftarkan dengan bentuk sediaan serbuk kering (lyophilized vaccine) dan pelarut yang dikemas dalam vial dan *prefilled syringe* dengan 1 besar kemasan, yaitu Dus, 1 vial @ 1 dosis (1 ml) + 1 *prefilled syringe* pelarut @ 1 ml.

Zat Aktif

Bulk zat aktif diproduksi GSK Biologicals, Rixensart, Belgium. Proses pembuatan zat aktif telah diuraikan secara memadai dengan diagram alir yang rinci dan jelas. Proses produksi bulk zat aktif mencakup beberapa tahap utama, yaitu propagasi sel Vero, inokulasi virus, inkubasi dan panen virus, klarifikasi, perlakuan DNase, ultrafiltrasi dan diafiltrasi, serta sterilisasi akhir. Parameter proses yang kritis, uji IPC dan *release* telah ditetapkan untuk mengendalikan proses. Kontrol terhadap tahapan kritis dalam proses produksi ditetapkan.

Substrat sel yang digunakan adalah Vero Cell Line. Cell line diperoleh dari sumber yang teridentifikasi dan digunakan pada tingkat pasase yang telah ditetapkan. Pembuatan MCB dan WCB dilakukan dengan proses produksi yang dijelaskan dengan rincian yang memadai. Terdapat bahan bersumber dari hewan yang digunakan dalam proses pembuatan zat aktif. Kontrol terhadap tahapan kritis dan *intermediate* dilakukan dengan memadai. Validasi proses produksi zat aktif dilakukan pada tahapan kritis dengan hasil yang menunjukkan kemampuan proses dapat menghasilkan zat aktif dengan kriteria penerimaan yang ditetapkan.

Karakterisasi terhadap zat aktif telah dilakukan secara memadai. Impurities telah diidentifikasi dan kadarnya terkontrol secara memadai baik melalui proses produksi maupun dengan kontrol pada saat *release* zat aktif.

Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan mencakup parameter uji, informasi metode uji serta kriteria penerimaan. Informasi prosedur uji diserahkan serta telah divalidasi. Spesifikasi ditetapkan berdasarkan data pengembangan proses produksi, data non-klinik/klinik dan data stabilitas.

Data stabilitas yang diserahkan adalah studi stabilitas jangka panjang *virus harvest* pada kondisi penyimpanan -45°C selama 24 bulan dan studi stabilitas jangka panjang *purified bulk* pada kondisi penyimpanan -45°C selama 72 bulan sebagai pendukung *shelf life virus harvest* selama 24 bulan pada penyimpanan suhu -45°C dan shelf

life *purified bulk* selama 72 bulan pada penyimpanan suhu -45°C .

Obat jadi

Produk vaksin Rotarix merupakan serbuk liofilisasi berwarna keputihan dalam vial kaca untuk dilarutkan sebelum diberikan per-oral. Pelarut disediakan dalam *pre-filled syringe*.

Formulasi, pengisian dan pengemasan vaksin dilakukan di GlaxoSmithKline Biologicals S.A, Rixensart, Belgia. Proses produksi diserahkan dengan rincian yang memadai dan mencakup tahapan yang sesuai untuk menghasilkan obat jadi. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan dan 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 *bets* yang digunakan dalam uji klinik, data stabilitas jangka panjang, variabilitas proses produksi maupun metode analisis dan data pengembangan proses yang relevan. Diserahkan analisis *bets* yang menunjukkan bahwa obat jadi memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan.

Studi stabilitas vaksin yang diserahkan mencakup studi stabilitas jangka panjang pada kondisi penyimpanan $2-8^{\circ}\text{C}$ selama 36 bulan dan stabilitas di kondisi stress pada kondisi penyimpanan 37°C selama 7 hari dapat mendukung shelf-life yang diajukan yaitu 36 bulan pada kondisi penyimpanan $2-8^{\circ}\text{C}$.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, produk Rotarix dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Diserahkan 3 studi non klinik yang terdiri dari 2 studi farmakologi, 1 studi toksisitas dosis berulang. Hasil studi menunjukkan:

1. Respons antibodi anti-rotavirus ditunjukkan pada tikus usia 21 hari yang diberi vaksin,
2. Hasil studi toksisitas menunjukkan pemberian vaksin rotavirus tidak memberikan gejala toksisitas klinis maupun histopatologis, tidak terdapat kelainan pada saluran pernapasan dan sistem kardiovaskuler.

Studi Klinik

1. **Rota-003**, merupakan studi penetapan dosis dan keamanan dari dua dosis vaksin dibandingkan placebo.
 - a. Dilakukan pada bayi usia 2 bulan (6 — 12 minggu) dengan jumlah subjek sebanyak 128 subjek.
 - b. Jadwal vaksinasi 0 dan 2 bulan, dibagi menjadi 4 bagian berjenjang, dimana jenjang selanjutnya hanya dapat dilakukan jika jenjang sebelumnya telah diselesaikan dan keamanan telah dipastikan.
 - c. Imunogenisitas:
Tingkat serokonversi anti-RV IgA serum yang lebih tinggi (berkisar antara 72,7-95,7%) dan GMC yang lebih tinggi (110,3 - 375,3 U/ml) diamati seiring dengan meningkatnya konsentrasi virus vaksin
 - d. Keamanan
 - *AE* terutama berupa iritabilitas dan demam
 - Proporsi subjek dengan *rotavirus shedding* = 37,5 — 60% pada kelompok yang divaksinasi.
2. **Rota-004**, merupakan studi untuk melihat apakah pemberian 2 dosis vaksin dapat mencegah kejadian RV GE setidaknya 1 musim setelah vaksinasi. Tujuan sekunder adalah untuk melihat efikasi pada 2 musim setelah vaksinasi, reaktogenisitas dan keamanan yang dibandingkan dengan placebo.
 - a. Dilakukan pada bayi sehat usia 6 - 12 minggu dengan jumlah subjek total sebanyak 405 subjek dengan rerata usia = 8,3 minggu.
 - b. Jadwal vaksinasi 0 dan 2 bulan, selang 14 hari dengan jadwal vaksinasi rutin.
 - c. Imunogenisitas
 - *Seroconversion rate* sebesar 80,4%.
 - *GMT* = 164,0 U/ml.
 - d. *Efficacy* bermakna, terutama untuk pencegahan kejadian *severe RV GE* selama 1 musim setelah vaksinasi (90.0%). Efikasi cenderung menurun pada musim ke-2, baik untuk *any* maupun *severe RV GE*.
 - e. Keamanan. *AE* terutama berupa penurunan nafsu makan (vaksin vs placebo = 38,9% vs 28,6%, $p = 0,046$).
3. **Rota-005**, merupakan studi penetapan dosis.
 - a. Dilakukan pada bayi sehat usia 6 - 12 minggu dengan jumlah subjek total sebanyak 529 subjek dengan rerata usia 8,5 minggu.
 - b. Jadwal vaksinasi 0 dan 2 bulan. Vaksinasi dapat diberikan bersamaan dengan vaksin rutin (DTPa, Hib, IPV, 7Pn).
 - c. *Vaccine take* antar dosis vaksin tidak berbeda bermakna ($p = 1,53$), namun subjek yang menerima

- ASI memberikan nilai *vaccine take* lebih rendah dibandingkan subjek yang mendapat susu formula. Pemberian vaksin rutin secara bersamaan tidak mempengaruhi respon.
- d. Keamanan
 - *AE* terutama berupa demam, muntah dan diare grade 2 dan 3.
 - *Shedding* terjadi pada 7 hari pasca pemberian dosis ke-1 dan tidak berbeda bermakna antar kelompok vaksin.
4. **Rota-006** (Latin America), merupakan studi untuk melihat apakah pemberian 2 dosis vaksin dapat mencegah kejadian RV GE setidaknya pada masa follow-up pertama. Tujuan sekunder adalah melihat perlindungan terhadap RV GE parah pada masa follow-up pertama dan efikasi terhadap serotype rotavirus, respon imun terhadap pemberian bersamaan dengan vaksin rutin, pemberian makan, dan keamanan yang dibandingkan plasebo.
 - a. Dilakukan pada subjek bayi sehat usia 6-12 minggu dengan jumlah subjek total sebanyak 2.155 subjek dengan rerata usia 8,3 minggu dan sejumlah 1.709 mendapat vaksin.
 - b. Jadwal vaksinasi 0 dan 2 bulan atau 0, 2, 4 bulan. Vaksin DTPw-HBV dan Hib dapat diberikan bersamaan, namun pemberian OPV dilakukan selang 2 minggu.
 - c. Tidak diperoleh perbedaan bermakna antar kelompok dosis vaksin. Pemberian makanan (ASI, susu formula) dan vaksinasi rutin tidak mempengaruhi respon. Pada musim pertama setelah vaksinasi, efikasi dicapai secara bermakna pada semua kelompok dosis vaksin untuk pencegahan *severe RV GE*.
 - d. Pada sejumlah 441 subjek dilakukan *follow-up* untuk evaluasi efikasi pada musim ke-2, namun karena jumlah subjek dan *wild type attack* yang jauh dibawah jumlah pada protokol uji, maka tidak dilakukan perhitungan maupun kesimpulan secara statistik. Diperoleh angka *combined efficacy* untuk RV GE = 47,5% (95% CI = 9,7 — 68,9) dan *severe GE* 74,7% (95% CI = 37,7-90,1). Sejumlah 121 bayi mendapat dosis bulan 4, dengan hasil terjadi peningkatan seroconversion pada kelompok vaksin maupun placebo. Hal ini dinyatakan menunjukkan adanya infeksi RV *wild type*.
 - e. Keamanan
 - Profil keamanan sebanding antara kelompok vaksin dan plasebo.
 - Terdapat 3 kematian yang ketiganya dinilai tidak berkaitan dengan vaksinasi.
 - *Shedding* terjadi 7 hari pasca vaksinasi.
 5. **Rota-007** (Singapore), merupakan studi penetapan dosis dengan pembanding plasebo.
 - a. Dilakukan pada subjek bayi sehat usia 11 — 17 minggu dengan jumlah subjek total sebanyak 2.464 subjek dengan rerata usia 13,3 minggu dan total subjek yang mendapat HRV = 1.811.
 - b. Jadwal pemberian vaksin adalah 0 dan 1 bulan dan vaksinasi rutin DTPa-IPV/Hib diberikan bersamaan.
 - c. Imunogenisitas
Terjadi peningkatan serokonversi yang signifikan pada peningkatan dosis vaksin dari $10^{4,7}$ menjadi $10^{5,2}$ ffu, namun tidak pada dosis $10^{6,1}$ ffu.
 - d. Tidak diperoleh perbedaan respon vaksin DTPa-IPV/Hib pada kelompok vaksin rotavirus maupun placebo.
 - e. Keamanan
 - Profil keamanan dan reaktogenisitas kelompok HRV dan PLA sebanding.
 - Terjadi 1 kasus intususepsi (IS) pada bayi 3 bulan, terjadi 6 hari setelah dosis ke-1 vaksinasi dengan vaksin rotavirus.
 - *Shedding* terjadi 7 hari pasca pemberian dosis ke-1.
 6. **Rota-014** (South Africa), merupakan studi untuk melihat efek HRV terhadap vaksinasi polio (OPV maupun IPV).
 - a. Studi dilakukan dalam 2 bagian, Bagian I pada awal musim rotavirus (tahun 2002), diberikan sebagai 2 dosis pada bayi sehat usia 6 - 10 minggu dan Bagian II segera setelah musim rotavirus berakhir (tahun 2002), diberikan sebagai 2 dosis pada bayi sehat usia 10 - 14 minggu.
Pada Bagian I, jumlah subjek = 271 dengan rerata usia 6,2 minggu dan Bagian II = 179, rerata usia 10,9 minggu.
 - b. Imunogenisitas
Pemberian HRV tidak merubah respon OPV maupun IPV.
 - c. Keamanan. Profil keamanan dan reaktogenisitas ke-3 kelompok serupa.
 7. **Rota-033** (Mexico, Columbia, Peru), merupakan studi untuk *lot-to-lot consistency* dari vaksin HRV setelah pemberian dosis ke-2.
 - a. Dilakukan dengan menggunakan subjek total sebanyak 854 subjek dengan rerata usia 8,4 minggu
 - b. Vaksinasi DTPw-HBV/Hib diberikan bersama dengan HRV dan OPV selang 2 minggu.
 - c. Nilai imunogenisitas menunjukkan konsistensi lot (90% CI).

8. **Rota-023**, yang merupakan studi dengan subjek bayi sehat usia ≤ 6 bulan sebanyak 31.673 subjek total (*enrolled*) dan *ongoing* untuk *follow up* 2 tahun pada ~13 ribu subjek dengan hasil sebagai berikut:
- Efikasi terhadap *wild-type RV* = 85%, *G1 wild-type* = 92%, *pooled non-G1* = 75%.
 - Serokonversi terjadi pada 77% vs 10% pada 1 — 2 bulan setelah dosis ke-2.
 - Profil keamanan konsisten dengan studi klinik yang lain.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Rotarix merupakan vaksin rotavirus yang diproduksi berdasarkan prinsip seed lot yang dikembangkan oleh GSK Biologicals untuk mencegah gastro-enteritis yang disebabkan oleh rotavirus, serotype G1 dan non G1 (seperti G2, G3, G4, G9)

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi Rotarix 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 betisnya. Masa kadaluarsa produk telah dibuktikan dengan hasil studi stabilitas yang menunjukkan kestabilan kualitas produk selama penyimpanan hingga 36 bulan pada suhu 2-8°C.

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

a) Aspek yang menguntungkan:

- Studi menunjukkan bahwa vaksin Rotarix memberikan perlindungan yang kuat terhadap gastroenteritis akibat rotavirus yaitu:
 - Efikasi terhadap *severe RV GE* selama satu musim setelah vaksinasi sebesar 90%
 - Efikasi terhadap *severe RV GE* pada musim pertama mencapai 65,8-85,6%
 - Efikasi terhadap *wild-type RV* sebesar 85%, dan untuk serotipe G1 sebesar 92%
 - Efikasi terhadap risiko hospitalisasi akibat infeksi rotavirus dengan efikasi berkisar antara 79-93%
- Vaksin memberikan imunogenisitas yang baik sesuai hasil studi yaitu:
 - Vaksin Rotarix menunjukkan *seroconversion* rate yang tinggi sebesar 72,7-95,7%
- Keamanan yang baik yang ditunjukkan dengan:
 - Tidak ada peningkatan risiko efek samping serius yang signifikan dibandingkan dengan plasebo.
 - Efek samping yang dilaporkan sebagian besar ringan hingga sedang.
- Formulasi vaksin menunjukkan konsistensi imunogenisitas antar-lot.

b) Aspek yang tidak menguntungkan

- Efikasi yang menurun di musim kedua sehingga memerlukan strategi tambahan, seperti booster dosis
- Persentase *shedding virus* yang signifikan yang dapat menimbulkan risiko penularan virus vaksinasi ke individu lain terutama bayi dengan sistem imun yang lemah.
- Terdapat pelaporan kasus intususepsi (IS), meskipun angka kejadian pada kelompok vaksin lebih rendah, tetap ada kemungkinan risiko yang perlu dipantau.
- Efek samping yang dilaporkan demam, muntah, diare, penurunan nafsu makan dan iritabilitas

c) Ketidakpastian dan keterbatasan

- Data efikasi jangka panjang masih terbatas.
- Pengaruh vaksin terhadap pemberian makan dan imunisasi rutin seperti subjek yang menerima ASI memiliki nilai *vaccine take* lebih rendah dibanding dengan bayi yang mendapat susu formula
- Kematian yang dilaporkan pada studi Rota-014 sebagian besar disebabkan oleh HIV, namun tetap menjadi faktor yang perlu diperhitungkan dalam analisis keamanan

Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:

Vaksin Rotarix menunjukkan manfaat signifikan dalam pencegahan gastroenteritis akibat rotavirus serotipe G1 dan non G1 (seperti G2, G3, G4, G9) dengan efikasi tinggi terutama pada musim pertama setelah vaksinasi. Keamanan yang baik dengan efek samping yang sebagian besar ringan hingga sedang namun masih ada beberapa hal yang perlu diperhatikan seperti kemungkinan *shedding virus* setelah vaksinasi serta penurunan efikasi pada musim kedua.

Dengan demikian, Rotarix direkomendasikan untuk pencegahan gastroenteritis akibat rotavirus serotipe G1 dan non G1 (seperti G2, G3, G4, G9), dengan pengawasan pasca pemasaran untuk memantau keamanan dan

efektivitas jangka panjang.

KEPUTUSAN

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

Indikasi:

Rotarix is indicated for the prevention of gastro-enteritis caused by rotavirus G1 and non G1 serotypes (such as G2, G3, G4, G9).

Posologi:

The vaccination course consists of two doses. The first dose may be administered from the age of 6 weeks. There should be an interval of at least 4 weeks between doses. The vaccination course should preferably be given before 16 weeks of age, but must be completed by the age of 24 weeks.

In clinical trials, spitting or regurgitation of the vaccine has rarely been observed and, under such circumstances, a replacement dose was not given. However, in the unlikely event that an infant spits out or regurgitates most of the vaccine dose, a single replacement dose may be given at the same vaccination visit.

It is recommended that infants who receive a first dose of Rotarix complete the 2-dose regimen with Rotarix. There are no data on safety, immunogenicity or efficacy when Rotarix is administered for the first dose and another Rotavirus vaccine is administered for the second dose or vice versa.