

Public Assessment Report
IMOJEV

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	IMOJEV
Bentuk sediaan	:	Serbuk Injeksi dan Pelarut
Zat aktif	:	Live, attenuated, recombinant Japanese encephalitis virus 4.0 - 5.8 log PFU/0,5 mL
Kemasan	:	- DUS, 1 VIAL @ 0,5 ML + 1 VIAL PELARUT NACL @ 0,5 ML + 1 SYRINGE + 2 JARUM - DUS, 10 VIAL @ 4 DOSIS @ 0,5 ML + 10 VIAL PELARUT NACL 0,9% @ 2 ML
Pendaftar	:	PT Aventis Pharma
Produsen	:	Government Pharmaceutical Organization - Merieux Biological Products Co.Ltd, Thailand untuk Sanofi Pasteur Ltd, Thailand
Kategori Registrasi	:	Registrasi Baru – Vaksin Baru
Indikasi yang diajukan	:	<i>IMOJEV® is indicated for prophylaxis of Japanese encephalitis caused by the Japanese encephalitis virus, in individuals from 12 months of age and over.</i>
Posologi yang diajukan	:	● <i>Primary vaccination :</i> <i>Subjects 12 months of age and over : a 0,5 mL single injection of the reconstituted vaccine.</i> ● <i>Booster :</i> - <i>Paediatric population :</i> <i>If a long term protection* is required, a booster dose of Imojev should be given after primary vaccination. The booster dose should be given preferably 12 months after primary vaccination and can be given up to 24 months after primary vaccination.</i> <i>Imojev can also be given as a booster vaccination in children who were previously given an inactivated Japanese encephalitis vaccine for primary vaccination, in accordance with the recommended timing for the booster of the inactivated Japanese encephalitis vaccine.</i> <i>*Immunity is maintained at a high level at least 3 years after the booster dose.</i> - <i>Adult population :</i> <i>The need for and timing of a possible booster dose have not yet been determined.</i> ● <i>Method of administration</i> <i>subcutaneous</i>

PENGANTAR

Japanese encephalitis virus (JE) merupakan flavivirus yang disebarkan oleh nyamuk (*mosquito-born flavivirus*). JE merupakan penyebab utama ensefalitis viral di Asia. Kurang dari 1% infeksi virus JE pada manusia menimbulkan JE. Sekitar 20-30% kasus JE adalah fatal dan 30-50% penderita yang bertahan hidup mempunyai gejala sisa neurologis yang signifikan.

Surveillance yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan dan PATH (*Program for Appropriate Technology in Health*) di 6 Provinsi di Indonesia pada tahun 2005-2006 pada anak < 15 tahun menunjukkan bahwa kasus JE telah terkonfirmasi di ke-6 Provinsi tersebut (risiko tinggi : Kalimantan Barat, NTT - Timor-Timur; risiko sedang atau campuran : NTB – Lombok, Papua; risiko rendah : Jawa Barat dan Sumatera Barat). Disebutkan hasil ini menunjukkan bahwa JE merupakan penyakit endemik diseluruh Indonesia.

Belum ada vaksin JE yang disetujui beredar di Indonesia.

ASPEK MUTU

Vaksin Imojev terdaftar dengan bentuk sediaan Serbuk Injeksi dan Pelarut. Obat ini harus disimpan pada suhu Dingin (2-8°C). Zat tambahan yang digunakan adalah Mannitol, Lactose Monohydrate, Glutamic Acid, Potassium Hydroxide, Histidine, Human Serum Albumin and Sodium Chloride dan Water For Injection. Tidak ada penambahan adjuvant dan antimicrobial preservative. Imojev dikemas dalam vial dengan 2 besar kemasan, yaitu Dus, 1 Vial @ 0,5 mL + 1 Vial Pelarut NaCl @ 0,5 mL + 1 Syringe + 2 Jarum dan Dus, 10 Vial @ 4 Dosis @ 0,5 mL + 10 Vial Pelarut NaCl 0,9% @ 2 mL. Obat ini harus disimpan pada suhu Dingin (2-8°C).

Zat aktif

Vaksin Imojev mengandung zat aktif *Live, attenuated, recombinant Japanese encephalitis virus* 4.0 - 5.8 log PFU/0,5 mL yang terdaftar dengan bentuk sediaan Serbuk Injeksi dan Pelarut. Obat ini harus disimpan pada suhu Dingin (2-8°C). Uraian proses produksi diserahkan dengan rincian dan memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan.

Obat Jadi

Vaksin Imojev diproduksi dan Dikemas oleh Government Pharmaceutical Organization - Merieux Biological Products Co.Ltd, Thailand untuk Sanofi Pasteur Ltd, Thailand. Proses produksi dari Formulasi sampai dengan Pengemasan serta Quality control dilakukan di fasilitas Government Pharmaceutical Organization - Merieux Biological Products Co.Ltd. Proses produksi secara umum terdiri atas Formulasi, Pengisian, Labeling, Pengemasan dan Penyimpanan 2°C-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 bets yang digunakan dalam uji klinik, data stabilitas jangka panjang, variabilitas proses produksi maupun metode analisis dan data pengembangan proses yang relevant. Data stabilitas Produk jadi Vaksin Imojev mendukung penyimpanan obat jadi selama 36 bulan pada suhu 2°C - 8°C.

ASPEK KHASIAT KEAMANAN

STUDI NON KLINIK

Terdapat 7 (tujuh) studi non klinik yang diserahkan meliputi 4 studi farmakologi pada kera (1 menggunakan prekursor JE-CV, 2 studi dengan JE-CV skala pilot dan 1 studi dengan JE-CV skala besar), 3 studi toksisitas (1 studi neurovirulensi dengan JE-CV skala pilot, 1 studi neurovirulensi dengan JE-CV skala besar dan 1 studi toksikologi dan biodistribusi dengan JE-CV skala besar).

Kesimpulan terhadap studi non klinik di atas sebagai berikut:

- Pemberian JE-CV pada kera menimbulkan antibodi terhadap virus JE dan memproteksi dari penyakit dengan keamanan yang dapat ditoleransi.
- Viremia yang timbul setelah pemberian JE-CV memiliki titer yang rendah (*low-level viremia*)
- Neurovirulensi terjadi lebih rendah dibandingkan dengan vaksin YF 17D.

STUDI KLINIK

Terdapat 13 (tigabelas) studi klinik yang diserahkan meliputi 1 studi klinik fase I/II (H-040-001), 8 studi klinik fase II (H-040-002, H-040-003, H-040-004, H-040-005, H-040-006, H-040-007, H-040-008 dan JEC01) dan 4 studi klinik fase III (H-040-009, H-040-010, JEC02 dan JEC15).

Hasil evaluasi terhadap studi di atas sebagai berikut:

1. Populasi Dewasa :

- a. Vaksin ChimeriVAX-JE non-inferior dibandingkan Vaksin JE-VAX dengan tingkat serokonversi, nilai GMT dan Profil Keamanan yang lebih baik.
- b. Profil keamanan IMOJEV secara umum sebanding dengan placebo.
- c. Walaupun *long-term immunogenicity follow-up period* (LIFP) hingga bulan ke-60 menunjukkan bahwa nilai GMT tidak berbeda bermakna antara subjek yang memperoleh 1 dosis dan 2 dosis, namun jumlah subjek hingga bulan ke-60 hanya sedikit (n=75). Tingkat seroproteksi hingga bulan ke-60 setelah pemberian dosis tunggal terus mengalami penurunan.

2. Populasi Anak

- a. Pemberian Vaksin ChimeriVAX-JE pada anak usia 1-5 tahun menimbulkan respon imun terhadap Japanese encephalitis.
- b. Profil keamanan sebanding dengan placebo (vaksin Hepatitis A dan Varisela).
- c. Pemberian *booster* (interval 6 bulan – 2 tahun) dapat mempertahankan tingkat seroproteksi hingga tahun ke-5 lebih tinggi dibandingkan tanpa booster.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Imojev merupakan vaksin *Japanese encephalitis virus* (JE) merupakan flavivirus yang disebarkan oleh nyamuk (*mosquito-born flavivirus*). Imojev terdaftar dengan bentuk sediaan Serbuk Injeksi dan Pelarut. Obat ini harus disimpan pada suhu Dingin (2-8°C).

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi Imojev 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.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi nonklinik dan klinik, vaksin Imojev memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- a. Aspek yang menguntungkan:
 - i. Berdasarkan Hasil evaluasi terhadap studi di atas Pemberian Vaksin ChimeriVAX-JE non-inferior dibandingkan Vaksin JE-VAX dengan tingkat serokonversi, nilai GMT dan Profil Keamanan yang lebih baik dan pemberian Vaksin ChimeriVAX-JE pada anak usia 1-5 tahun menimbulkan respon imun terhadap *Japanese encephalitis*.
 - ii. Tidak ada isu keamanan baru.
- b. Aspek yang tidak menguntungkan :
 - i. Profil efek samping lokal yang paling sering dilaporkan adalah nyeri di tempat suntikan.
 - ii. Profil efek samping sistemik yang paling banyak dilaporkan adalah kelelahan dan malaise.
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan :
 - i. Belum ada data Keamanan pada anak-anak dibawah usia 1 tahun.
- d. Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:

Secara keseluruhan vaksin ini menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan infeksi virus *Japanese encephalitis* (JE). Risiko keamanan penggunaan vaksin minimal, dapat diprediksi dan tidak ada issue keamanan baru.

KEPUTUSAN

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

Indication

IMOJEV® is indicated for prophylaxis of Japanese encephalitis caused by the Japanese encephalitis virus, in individuals from 12 months of age and over.

Posology

- *Primary vaccination :*
Subjects 12 months of age and over : a 0,5 mL single injection of the reconstituted vaccine.
- *Booster :*
 - *Paediatric population :*
If a long term protection is required, a booster dose of Imojev should be given after primary vaccination. The booster dose should be given preferably 12 months after primary vaccination and can be given up to 24 months after primary vaccination.*
Imojev can also be given as a booster vaccination in children who were previously given an inactivated Japanese encephalitis vaccine for primary vaccination, on accordance with the recommended timing for the booster of the inactivated Japanese encephalitis vaccine.
**Immunity is maintained at a high level at least 3 years after the booster dose.*
 - *Adult population :*
The need for and timing of a possible booster dose have not yet been determined.
- *Method of administration*
subcutaneous