

Public Assessment Report
HEXAXIM

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	HEXAXIM
Bentuk sediaan	:	Suspensi Injeksi
Zat aktif	:	Tiap dosis (0,5 ml) mengandung - Diphteria toxoid NLT 20 iu - Tetanus toxoid NLT 40 iu - Pertussis toxoid 25 mcg - Filamentous haemagglutinin 25 mcg - Hepatitis b surface antigen 10 mcg - Haemophilus influenzae type b polysaccharide conjugated to tetanus toxoid 12 mcg - Inactivated poliomyelitis virus type 1 (mahoney strain) 40 du - Inactivated poliomyelitis virus type 2 (mef strain) 8 du - Inactivated poliomyelitis virus type 3 (saukett strain) 32 du
Kemasan	:	Dus, 1 Prefilled Syringe @ 0,5 mL+ 2 Separate Needles
Pendaftar	:	PT Aventis Pharma
Produsen	:	Sanofi Pasteur SA, Lyon, Perancis
Kategori Registrasi	:	Registrasi Baru
Indikasi yang diajukan	:	<i>For Primary and booster vaccination of infants and toddlers from six weeks to 24 months of age against Diphteria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, Poliomyelitis and invasive disease caused by Haemophillus influenzae type b (Hib). The use of this vaccine should be accordance with official recommendations.</i>
Posologi yang diajukan	:	● <u>Primary vaccination :</u> <i>The primary vaccination consist of three doses of 0,5 mL to be administered at intervals of at least four weeks and as per schedules 6,20,14 weeks; 2,3,4 months; 3,4,5 months; 2,4,6 months.</i> ● <u>Booster vaccination :</u> <i>After a 3-dose primary vaccination with Hexacima,a booster dose should be given, preferably during the second year of life, at least 6 months after the last priming dose.</i>

PENGANTAR

Produk Hexaxim merupakan produk vaksin hexa-valent yang mengandung komponen vaksin DTP, IPV, Hepatitis B dan Hib. Saat ini, telah terdapat vaksin pentavalen DTP-IPV-Hib yang telah disetujui di Indonesia dengan pendaftar PT. Aventis Pharma yakni Pediacel dimana, komponen pertusis aseluler Pediacel (4 komponen) berbeda dengan komponen pertusis aseluler yang terdapat dalam Hexaxim (2 komponen).

ASPEK MUTU

Vaksin Hexaxim terdaftar dengan bentuk sediaan Suspensi Injeksi. Vaksin ini harus disimpan pada suhu Dingin (2-8°C). Hexaxim dikemas dalam Prefilled Syringe dengan 1 besar kemasan, yaitu Dus, 1 Prefilled Syringe @ 0,5 mL+ 2 Separate Needles. Vaksin ini harus disimpan pada suhu Dingin (2-8°C).

Zat aktif

Vaksin Hexaxim mengandung zat aktif Diphteria toxoid NLT 20 iu, Tetanus toxoid NLT 40 iu, Pertussis toxoid 25 mcg, Filamentous haemagglutinin 25 mcg, Hepatitis b surface antigen 10 mcg, Haemophilus influenzae type b polysaccharide conjugated to tetanus toxoid 12 mcg, Inactivated poliomyelitis virus type 1 (mahoney strain) 40 du, Inactivated poliomyelitis virus type 2 (mef strain) 8 du, Inactivated poliomyelitis virus type 3 (saukett strain) 32 du. Vaksin Hexaxim terdaftar terdaftar dengan bentuk sediaan Suspensi Injeksi. Zat tambahan yang digunakan adalah Disodium Hydrogen Phosphate, Potassium Dihydrogen Phosphate, Trometamol, Saccharose, Kombinasi-Essential Amino Acid dan Water For Injection.

Vaksin 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 Hexaxim diproduksi dan Dikemas oleh Sanofi Pasteur SA, Lyon, Perancis. Proses produksi dari Formulasi sampai dengan Pengemasan serta Quality control dilakukan di fasilitas Sanofi Pasteur SA, Lyon, Perancis. 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 Hexaxim mendukung penyimpanan obat jadi selama 36 bulan pada suhu 2°C - 8°C.

ASPEK KHASIAT KEAMANAN

STUDI NON KLINIK

Studi nonklinik yang diserahkan adalah Data toksikologi. Data toksikologi yang diserahkan yaitu 3 studi toksikologi yang dilakukan pada kelinci yang terdiri dari 2 studi toksisitas dosis berulang (1372-102 & 36108 TCL) dan 1 studi toleransi lokal (AA33910).

Kesimpulan terhadap studi non klinik di atas sebagai berikut:

- Studi-studi nonklinik tidak menunjukkan tanda-tanda toksisitas pada pemberian vaksin Hexaxim dosis berulang.

STUDI KLINIK

Data klinik yang diserahkan terdiri dari studi 13 studi klinik untuk pemberian vaksinasi primer atau booster. Dari 13 studi yang diserahkan tersebut, hanya 5 studi yang dievaluasi karena studi-studi lainnya menggunakan pembanding vaksin yang belum disetujui di Indonesia, termasuk 1 studi yang menggunakan jadwal imunisasi 2-3-4 bulan. Tidak ada studi dengan menggunakan jadwal imunisasi 3-4-5 bulan.

Hasil evaluasi terhadap studi di atas sebagai berikut:

- Efikasi vaksin Hexaxim dalam hal respon imunogenisitas terhadap anti D, anti T, anti P, anti FHA, anti PRP dan anti Hep B pada bayi yang diberikan imunisasi primer dengan jadwal imunisasi 2-4-6 bulan (studi A3L11, A3L24, A3L12 dan A3L17).
- Efikasi vaksin Hexaxim dalam hal respons imunogenisitas terhadap anti D, anti T, anti P, anti FHA, anti PRP dan anti Hep B pada bayi yang diberikan imunisasi primer dengan jadwal imunisasi 6-10-14 minggu (studi A3L15).
- Efikasi vaksin Hexaxim dalam hal respon imunogenisitas terhadap anti D, anti T, anti P, anti FHA, anti PRP dan anti Hep B pada bayi yang diberikan imunisasi booster pada 15-18 bulan dengan jadwal imunisasi primer 6-10-14 minggu (studi A3L15)
- Profil imunogenisitas hexaxim terhadap anti D, anti T, anti P anti FHA, anti PRP dan anti Hep B konsisten untuk 3 bets (studi A3L11 dan A3L24)
- Profil imunogenisitas bayi yang diberikan Hexaxim terhadap anti Hep B tidak dipengaruhi oleh pemberian hepatitis B pada saat lahir.
- Efikasi vaksin Hexaxim untuk jadwal imunisasi primer 2-3-4 bulan belum dapat dipastikan karena pembanding yang digunakan belum terdaftar di Indonesia.
- Tidak ada studi untuk jadwal imunisasi primer 3-4-5 bulan.
- Studi-studi nonklinik tidak menunjukkan tanda-tanda toksisitas pada pemberian vaksin hexaxim dosis berulang.
- Data keamanan dari studi-studi klinik yang dievaluasi menunjukkan bahwa pemberian Hexaxim dosisi 0,5 mL baik untuk imunisasi primer (jadwal 2-4-6 bulan atau 6-10-14 minggu) atau imunisasi booster dapat ditoleransi dengan baik dengan profil keamanan yang kurang lebih sebanding dengan vaksin DTP-IPV-Hib-Hep B yang sudah terdaftar di Indonesia.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Vaksin Hexaxim merupakan produk vaksin hexa-valent yang mengandung komponen vaksin DTP, IPV,

Dirilis oleh BPOM 10 Agustus 2015

Hepatitis B dan Hib. Vaksin Hexaxim terdaftar dengan bentuk sediaan Suspensi Injeksi. Obat ini harus disimpan pada suhu Dingin (2-8°C). Zat tambahan yang digunakan adalah. Hexaxim dikemas dalam Prefilled Syringe dengan 1 besar kemasan, yaitu Dus, 1 Prefilled Syringe @ 0,5 mL+ 2 Separate Needles. Vaksin ini harus disimpan pada suhu Dingin (2-8°C).

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi Hexaxim 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 Hexaxim memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- a. Aspek yang menguntungkan:
 - i. Hasil studi A3L11 dan A3L24 menunjukkan bahwa Profil imunogenisitas hexaxim terhadap anti D, anti T, anti P anti FHA, anti PRP dan anti Hep B konsisten untuk 3 bets.
 - 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 dan eritema di tempat suntikan.
 - ii. Profil efek samping sistemik yang paling banyak dilaporkan adalah menangi dan mengantuk.
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan :
 - i. Belum ada studi untuk jadwal imunisasi primer 3-4-5 bulan.
- d. Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:

Secara keseluruhan vaksin ini menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan infeksi terhadap penyakit Difteri, Tetanus, Pertusis, Hepatitis B, Polio dan penyakit invasif yang disebabkan oleh *Haemophilus influenzae* tipe b. Risiko keamanan penggunaan vaksin minimal, dapat diprediksi dan tidak ada issue keamanan baru.

KEPUTUSAN

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

Indication

For Primary and booster vaccination of infants and toddlers from six weeks to 24 months of age against Diphteria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, Poliomyelitis and invasive disease caused by Haemophillus influenzae type b (Hib). The use of this vaccine should be accordance with official recommendations.

Posology

- *Primary vaccination :*

The primary vaccination consist of three doses of 0,5 mL to be administered at intervals of at least four weeks and as per schedules 6,20,14 weeks; 2,3,4 months; 3,4,5 months; 2,4,6 months.
- *Booster vaccination :*

After a 3-dose primary vaccination with Hexacima, a booster dose should be given, preferably during the second year of life, at least 6 months after the last priming dose.