

Public Assessment Report
EUVAX B

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: Euvax B
Bentuk sediaan	: Suspensi injeksi
Zat aktif	: Tiap 0,5 ml Euvax B Pediatric mengandung Purified HBsAg 10 mcg Tiap ml Euvax B Adults mengandung Purified HBsAg 20 mcg
Kemasan	: Dus, 1 vial @ 1 dosis (0,5 ml) (Pediatric) Dus, 1 vial @ 1 dosis (1 ml) (Adult) Dus, 1 vial @ 10 dosis (10 ml) (Adult)
Pemilik Ijin Edar	: PT. Aventis Pharma, Indonesia
Produsen	: LG Life Sciences, Korea
Kategori	: Produk Biologi Baru
Registrasi	
Indikasi yang diajukan:	: <i>Immunization against infection caused by known subtypes of hepatitis B virus.</i>
Posologi yang diajukan	: <i>Euvax B is for intramuscular use only.</i> • <i>One pediatric, dose (neonates, infants, and children aged up to including 15 years of age) is 0.5 mL containing 10 mcg of HBsAg.</i> • <i>One adult dose (from 16 years) is 1.0 mL containing 20 mcg of HbsAg.</i> <i>The immunization regimen consists of three doses of vaccine given according to the following.</i> • <i>1st dose: at elected date</i> • <i>2nd dose: 1 month after the first dose.</i> • <i>3rd dose: 6 months after the first dose.</i> <i>Booster vaccination: every 5 years after the first vaccination, a single dose may be considered.</i> <i>An alternative 0-, 1-, and 2-month schedule and a 12-month booster may be used in certain populations (e.g., neonates born from Hepatitis B infected mothers, someone who has or might have been recently exposed to the virus or certain travelers to high-risk areas).</i> <i>Additional dose(s) of vaccine may be required in hemodialysis or immunodeficient patients, since protective antibody titers (>10 IU/I) may not be obtained after the primary immunization course.</i>

PENGANTAR

Euvax B adalah vaksin hepatitis B rekombinan yang mengandung partikel non-infeksius dari antigen permukaan hepatitis B (HBsAg) yang sangat murni. Partikel ini diadsorpsi pada garam aluminium sebagai adjuvan dan diawetkan dengan thimerosal. Vaksin ini diproduksi menggunakan teknologi DNA rekombinan dalam sel ragi (*Saccharomyces cerevisiae*). Euvax B memenuhi persyaratan WHO untuk vaksin hepatitis B rekombinan.

Produk ini dirancang untuk mencegah infeksi yang disebabkan oleh subtipe virus hepatitis B.

ASPEK MUTU

Vaksin Euvax B merupakan suspensi putih, sedikit opalesen dalam vial, disediakan dalam bentuk suspensi injeksi, mengandung tidak kurang dari 20 mcg Purified HBsAg pada Euvax Adult dan tidak kurang dari 10 mcg Purified HBsAg pada Euvax Pediatric. Vaksin harus disimpan pada suhu 2-8°C. Obat jadi mengandung eksipien yang terdiri atas Aluminium Hydroxide Gel (as aluminium), Thimerosal, Potassium phosphate, monobasic, Sodium phosphate, dibasic, Sodium chloride. Vaksin Euvax Pediatric didaftarkan dengan kemasan Dus, 1 vial @ 1 dosis (0,5 ml), sedangkan Vaksin Euvax Adult didaftarkan dengan kemasan Dus, 1 vial @ 1 dosis (1 ml) dan Dus, 1 vial @ 10 dosis

(10 ml). Vaksin ini harus disimpan pada suhu 2-8°C. Tidak ada zat yang berasal dari manusia yang digunakan dalam pembuatannya.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, produk Euvax B dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Toksitas Euvax B telah dipelajari dalam studi dosis tunggal (oral dan intraperitoneal) pada tikus dan mencit, serta dalam studi dosis berulang hingga durasi 4 minggu pada tikus (subkutan). Potensi mutagenik Euvax B diuji menggunakan uji mutasi bakteri Ames, uji aberasi kromosom, dan uji mikronukleus. Serangkaian studi antigenitas telah dilakukan, termasuk uji anafilaksis kutaneous pasif (PCA) pada sistem tikus-mencit dan marmut-marmut, serta uji anafilaksis sistemik aktif pada marmut. Selain itu, uji iritasi lokal Euvax B dilakukan pada kelinci. Berdasarkan studi tersebut, didapatkan hasil sebagai berikut:

- Studi pada tikus dan mencit dengan dosis tunggal (oral & intraperitoneal) menunjukkan bahwa Euvax B tidak menyebabkan peningkatan kematian atau perubahan berat badan.
- Tidak ada kelainan klinis atau nekropsi yang signifikan.
- Efek toksikologis akut dianggap tidak signifikan.
- Tidak ditemukan potensi mutagenik dalam uji Ames, aberasi kromosom, dan mikronukleus.
- Tidak terjadi peningkatan mutasi balik atau kerusakan genetik pada sel uji.
- Potensi antigenitas sangat rendah.
- Uji anafilaksis pasif (PCA) pada tikus/mencit dan marmut tidak menunjukkan respons antigenik

Studi Klinik

Untuk mengevaluasi imunogenisitas dan keamanan vaksin hepatitis B rekombinan yang berasal dari ragi DNA (Euvax B) dengan pemberian pada interval 0, 1, dan 2 bulan serta 0, 1, dan 6 bulan, serta untuk membandingkan titer antibodi setelah vaksinasi dengan vaksin HBV yang berasal dari plasma dengan vaksin HBV rekombinan, dilakukan 5 uji klinis di antara orang Korea yang sehat. Selain itu, uji klinis skala kecil dilakukan di Vietnam untuk mengevaluasi imunogenisitas dan keamanan Euvax B. Studi klinik menunjukkan hasil sebagai berikut:

1. Imunogenisitas

Hasil pengamatan imunogenisitas Euvax B menunjukkan bahwa vaksin hepatitis B rekombinan berbasis ragi ini memiliki imunogenisitas yang setara dengan vaksin berbasis plasma, berdasarkan tingkat serokonversi dan titer antibodi. Jadwal vaksinasi 0-, 1-, dan 6-bulan lebih unggul untuk imunogenisitas jangka panjang dibandingkan jadwal 0-, 1-, dan 2-bulan. Tidak ditemukan kasus HBsAg seropositif atau hepatitis klinis selama penelitian. Kedua jadwal vaksinasi (2 bulan dan 6 bulan) sama-sama efektif, memungkinkan fleksibilitas sesuai kebutuhan penerima vaksin.

2. Keamanan

- Efek samping yang sering terjadi umumnya ringan terutama berupa eritema, nyeri, pembengkakan, atau demam ringan namun gejala-gejala ini hilang dalam waktu 2 hari
- Terdapat efek samping yang cukup berat seperti *Hyperthermia* (di atas 38,8°C) yang jarang terjadi serta *multiple neuritis, optic neuritis, facial paralysis, exacerbation of multiple sclerosis* dan *Guillain-Barre syndrome* yang sangat jarang terjadi.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Vaksin Euvax B merupakan vaksin rekombinan berbasis ragi yang digunakan untuk pencegahan infeksi hepatitis B yang dikembangkan oleh LG Life Sciences, Korea untuk mencegah infeksi yang disebabkan oleh subtype virus Hepatitis B yang telah dikenal.

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

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

a) Aspek yang menguntungkan:

1. Studi menunjukkan bahwa vaksin Euvax memberikan efikasi dan imunogenisitas yang baik yaitu:
 - Studi klinis menunjukkan bahwa Euvax B memiliki imunogenisitas yang setara dengan vaksin hepatitis B berbasis plasma.
 - Tidak ditemukan kasus HBsAg seropositif atau hepatitis klinis selama penelitian, menandakan efektivitas vaksin dalam mencegah infeksi.
 - Jadwal vaksinasi 0-, 1-, dan 6-bulan lebih unggul dalam memberikan imunogenisitas jangka panjang dibandingkan jadwal 0-, 1-, dan 2-bulan.
 - Fleksibilitas dalam jadwal vaksinasi memungkinkan penyesuaian dengan kebutuhan penerima vaksin.
2. Keamanan yang baik yang ditunjukkan dengan:
 - Efek samping umumnya ringan, seperti eritema, nyeri, pembengkakan, atau demam ringan yang hilang dalam waktu 2 hari.
 - Studi antigenisitas menunjukkan bahwa potensi antigenisitas sangat rendah.
 - Studi toksisitas pada tikus dan mencit menunjukkan bahwa Euvax B tidak menyebabkan kematian atau perubahan berat badan yang signifikan.
 - Tidak ditemukan efek toksik akut yang signifikan dalam studi non-klinik.
 - Tidak memiliki potensi mutagenik berdasarkan uji Ames, aberasi kromosom, dan mikronukleus.

b) Aspek yang tidak menguntungkan

1. Meskipun sebagian besar efek samping bersifat ringan, terdapat laporan efek samping yang lebih serius meskipun jarang terjadi termasuk *hyperthermia* (suhu di atas 38,8°C), *multiple neuritis*, *optic neuritis*, *facial paralysis*, *exacerbation of multiple sclerosis*, dan *Guillain-Barre syndrome*.
2. Studi klinis skala besar hanya dilakukan di Korea, dengan studi tambahan skala kecil di Vietnam, sehingga generalisasi ke populasi lain mungkin memiliki keterbatasan.
3. Studi keamanan jangka panjang dan efek samping yang sangat jarang mungkin belum teridentifikasi sepenuhnya

c) Ketidakpastian dan keterbatasan

1. Efek jangka panjang dari vaksinasi belum sepenuhnya diketahui, terutama terkait kemungkinan efek samping neurologis yang sangat jarang.
2. Efek samping yang sangat jarang, seperti *multiple neuritis* dan *Guillain-Barre syndrome*, memerlukan studi lebih lanjut untuk memastikan hubungan kausal dengan vaksinasi.
3. Generalisasi hasil studi pada populasi dengan kondisi kesehatan yang berbeda masih menjadi tantangan, mengingat studi klinis terbatas pada individu yang sehat.

Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:

Secara keseluruhan, Euvax B memiliki manfaat dalam mencegah infeksi hepatitis B dengan tingkat imunogenisitas yang setara dengan vaksin berbasis plasma serta efek samping yang umumnya ringan. Namun, terdapat kemungkinan risiko efek samping yang lebih berat meskipun sangat jarang terjadi. Pemantauan keamanan jangka panjang dan studi lebih lanjut pada populasi yang lebih luas diperlukan untuk mengonfirmasi profil keamanan vaksin ini secara menyeluruh.

KEPUTUSAN

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

Indikasi:

Immunization against infection caused by known subtypes of hepatitis B virus.

Posologi:

Euvax B is for intramuscular use only.

One pediatric, dose (neonates, infants, and children aged up to including 15 years of age) is 0.5 mL containing 10 mcg of HBsAg.

One adult dose (from 16 years) is 1.0 mL containing 20 mcg of HbsAg.

The immunization regimen consists of three doses of vaccine given according to the following.

1st dose: at elected date

2nd dose: 1 month after the first dose.

3rd dose: 6 months after the first dose.

Booster vaccination: every 5 years after the first vaccination, a single dose may be considered.

An alternative 0-, 1-, and 2-month schedule and a 12-month booster may be used in certain populations (e.g., neonates born from Hepatitis B infected mothers, someone who has or might have been recently exposed to the virus or certain travelers to high-risk areas).

Additional dose(s) of vaccine may be required in hemodialysis or immunodeficient patients, since protective antibody titers (>10 IU/I) may not be obtained after the primary immunization course.