

Public Assessment Report
VAKSIN BCG KERING

Informasi Produk

Nama obat	: Vaksin BCG Kering
Bentuk sediaan	: Serbuk Injeksi + Pelarut
Zat aktif	: Tiap dosis mengandung : <i>Live attenuated mycobacterium bovis (bacillus calmette guerin strain) 1 - 4 X10⁵ cfu</i>
Kemasan	: Dus, 10 vial @ 20 dosis + dus, 10 ampul pelarut @ 1,1 mL
Pendaftar	: Bio Farma, Bandung
Produsen	: Bio Farma, Bandung
Kategori Registrasi	: Produk Biologi dengan Formula Baru
Indikasi yang diajukan:	: Imunisasi aktif terhadap penyakit tuberkulosis
Posologi yang diajukan	: Vaksin yang telah dilarutkan diberikan secara intradermal sebanyak 0,05 ml untuk bayi di bawah usia 1 tahun. Vaksin BCG diberikan rutin kepada semua bayi segera setelah lahir. Tidak ada bukti perihail manfaat vaksinasi BCG yang diulang. Untuk proteksi maksimum, vaksin sedapat mungkin diberikan kepada bayi segera setelah kelahiran. Vaksin ini dapat diberikan bersamaan dengan vaksin DTP, Campak, Polio (OPV dan IPV), hepatitis B, Haemophilus influenzae type b, yellow fever, dan suplemen vitamin A

PENGANTAR

Vaksin BCG kering merupakan vaksin yang didaftarkan dan diproduksi lokal oleh PT Bio Farma Bandung dengan formula baru 1-4x10⁵ CFU/dosis.

ASPEK MUTU

Vaksin BCG kering disediakan dalam bentuk serbuk injeksi + pelarut mengandung Live attenuated mycobacterium bovis (bacillus calmette guerin strain) 1 – 4 x10⁵ cfu. Vaksin harus disimpan pada suhu 2°C - 8°C. Produk jadi mengandung eksipien Sodium L-Glutamate Monohydrate yang berfungsi sebagai stabilizer dan kombinasi-pelarut vaksin BCG sebagai pengencer.

Zat aktif

Registrasi ini merupakan variasi perubahan formula dari produk yang sudah disetujui sebelumnya, dengan perubahan hanya pada proses downstream, yang diuraikan pada bagian produk jadi.

Produk Jadi

Produksi vaksin BCG kemasan vial dilakukan di fasilitas baru dengan menggunakan alat *filling line* yang terintegrasi untuk proses *filling, loading, freeze drying, dan unloading*. Didapatkan formula baru yang lebih optimal yaitu 1-4x10⁵ CFU/dosis. Tahapan produksi produk jadi terdiri atas formulasi, filling, liofilisasi, capping dan washing. Informasi mengenai kontrol terhadap tahapan kritis dan intermediate diuraikan dengan cukup jelas.

Validasi proses dilakukan sebanyak 3 batch consecutive (3-batch berturut-turut) dan hasil dari validasi proses menunjukkan hasil yang memenuhi syarat. Spesifikasi dan metode analisis yang digunakan untuk Natrium L-glutamate monohydrate mengacu pada USP43- NF38, sedangkan untuk NaCl dan pelarut NaCl mengacu pada FI VI.

Spesifikasi dan metode analisis yang digunakan untuk Vaksin BCG Kering mengacu pada FI VI. Data analisis betas menunjukkan hasil yang memenuhi syarat. Studi stabilitas real time menunjukkan bahwa produk BCG vial masih memenuhi persyaratan hingga 24 bulan. Studi stabilitas in used dilakukan pada suhu penyimpanan yang disarankan, yaitu 5 ± 3°C setelah vaksin di rekonstitusi.

Perubahan yang diajukan adalah:

1. Perubahan fasilitas formulasi, filling, liofilisasi Vaksin BCG
2. Perubahan batch size formulasi dan filling
3. Perubahan target konsentrasi final bulk
4. Perubahan mesin dan peralatan pada proses produksi Vaksin BCG
5. Perubahan volume filling vaksin dan pelarut Vaksin ke dalam kemasan primer
6. Perubahan proses loading/unloading, liofilisasi
7. Perubahan CPP pada proses formulasi, pencucian vial, depirogenasi kemasan, filling, loading, liofilisasi, dan unloading
8. Perubahan komposisi dan kemasan final bulk Vaksin BCG
9. Perubahan kandungan kuman BCG dalam Vaksin BCG
10. Perubahan kandungan natrium glutamate dalam Vaksin BCG
11. Perubahan kemasan primer Vaksin dan pelarut Vaksin
12. Perubahan spesifikasi final bulk dan Vaksin BCG
13. Perubahan label, dus dan informasi produk

Produksi vaksin BCG kemasan vial dilakukan di fasilitas baru dengan menggunakan alat *filling line* yang terintegrasi untuk proses *filling, loading, freeze drying, dan unloading*. Didapatkan formula baru yang lebih optimal yaitu $1-4 \times 10^5$ CFU/dosis. Tahapan produksi produk jadi terdiri atas formulasi, filling, liofilisasi, capping dan washing. Informasi mengenai kontrol terhadap tahapan kritis dan intermediate diuraikan dengan cukup jelas.

Validasi proses dilakukan sebanyak 3 batch consecutive (3-batch berturut-turut) dan hasil dari validasi proses menunjukkan hasil yang memenuhi syarat. Spesifikasi dan metode analisis yang digunakan untuk Natrium L-glutamate monohydrate mengacu pada USP43- NF38, sedangkan untuk NaCl dan pelarut NaCl mengacu pada FI VI.

Spesifikasi dan metode analisis yang digunakan untuk Vaksin BCG Kering mengacu pada FI VI. Data analisis betas menunjukkan hasil yang memenuhi syarat. Studi stabilitas real time menunjukkan bahwa produk BCG vial masih memenuhi persyaratan hingga 24 bulan. Studi stabilitas in used dilakukan pada suhu penyimpanan yang disarankan, yaitu $5 \pm 3^\circ\text{C}$ setelah vaksin di rekonstitusi.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Registrasi ini tidak memerlukan evaluasi aspek non klinik.

Studi Klinik

Diserahkan 1 (satu) laporan studi Bridging yang membandingkan BCG formula baru dengan BCG formula yang telah disetujui sebelumnya. Studi bertujuan untuk menilai keamanan dan konversi tuberculin masing-masing kelompok pada subyek bayi di Indonesia (randomisasi, *observed blind prospective intervention study*)(N=220).

1. Kejadian reaksi lokal dan sistemik pada pengamatan 30 menit setelah injeksi menunjukkan hasil yang tidak berbeda signifikan antar kedua kelompok dengan p value = 0.752 untuk reaksi lokal dan 0.487 untuk kejadian sistemik. Reaksi lokal yang paling banyak dilaporkan adalah kemerahan 11.8% BCG formula baru vs 17.3% BCG ampul yang telah disetujui dan systemic event paling banyak dilaporkan adalah irritability 4.6% BCG formula baru vs 3.7% BCG ampul yang telah disetujui.
2. Dilaporkan terdapat 1 SAE omphalitis pada minggu ke-3 setelah injeksi namun dinilai tidak berhubungan dengan studi dan tidak ada informasi subyek tersebut kelompok control (BCG ampul yang telah disetujui) atau obat uji (BCG vial formula baru).
3. Tuberculin conversion yang dinilai pada 90 hari setelah vaksinasi menunjukkan perbedaan tidak signifikan antar kedua kelompok (21% kelompok BCG vial formula baru vs 25% kelompok BCG ampul yang telah disetujui) dengan p value 0,827).

4. Kejadian limfadenopati pada 90 hari setelah vaksinasi dinilai menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan antar kedua kelompok yaitu 4% kelompok vaksin uji vs 1% kelompok kontrol dengan p value 0,179.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Produk Biologi dengan Formula Baru Vaksin BCG Kering serbuk injeksi dan pelarut diterima dengan indikasi dan posologi yang telah disetujui.

Indikasi

Imunisasi aktif terhadap penyakit tuberkulosis

Posologi

Vaksin yang telah dilarutkan diberikan secara intradermal sebanyak 0,05 ml untuk bayi di bawah usia 1 tahun. Vaksin BCG diberikan rutin kepada semua bayi segera setelah lahir. Tidak ada bukti perihai manfaat vaksinasi BCG yang diulang. Untuk proteksi maksimum, vaksin sedapat mungkin diberikan kepada bayi segera setelah kelahiran. Vaksin ini dapat diberikan bersamaan dengan vaksin DTP, Campak, Polio (OPV dan IPV), hepatitis B, Haemophilus influenzae type b, yellow fever, dan suplemen vitamin A