

Public Assessment Report
BCG VACCINE

INFORMASI PRODUK

| | | |
|-------------------------|---|--|
| Nama obat | : | BCG VACCINE |
| Bentuk sediaan | : | Serbuk injeksi + pelarut |
| Zat aktif | : | Live attenuated BCG (bacillus calmette guerin strain) vaccine antara 1×10^5 dan 33×10^5 cfu/ 0,1 mL. |
| Kemasan | : | Dus, 50 vial @ 20 dosis + pelarut |
| Pemilik Ijin Edar | : | PT. Bio Farma |
| Produsen | : | Serum Institute of India Ltd., India |
| Kategori Registrasi | : | Produk Biologi Baru |
| Indikasi yang diajukan: | : | INDICATIONS AND IMMUNIZATION SCHEDULE: <i>BCG vaccine should be given routinely to all infants at risk of early exposure to tuberculosis. This vaccine should be given soon after the child is born. BCG administered early in life provides high level of protection particularly against severe forms of childhood tuberculosis and tubercular meningitis. In countries with low prevalence of tuberculosis, BCG vaccination should be restricted to high risk groups such as hospital personnel and tuberculin-negative contacts of known cases of tuberculosis. The vaccine can be given simultaneously with DTP, DT, TT, Measles, Polio and Hepatitis B vaccines, but at a separate site.</i> |
| Posologi yang diajukan | : | DOSAGE AND ADMINISTRATION: <i>The vaccine is intended to be injected strictly via the intradermal route, avoiding the subcutaneous route.</i> <i>The vaccination dose is 0.05 ml for children under one year of age including the newborn and 0.1 ml for children over one year of age and adults of the reconstituted vaccine given intradermally. The skin should not be cleaned with antiseptic. The vaccine should be preferably given with a tuberculin syringe or 25G/26G sterile needle and syringe. Skin testing with tuberculin is not generally carried out before giving BCG, but when performed, those who are found to be positive reactors need not be immunized.</i> |

PENGANTAR

BCG vaccine mengandung *Live attenuated BCG (bacillus calmette guerin strain)* antara 1×10^5 dan 33×10^5 cfu/ 0,1 mL didaftarkan oleh PT. Biofarma untuk melindungi bayi terhadap risiko terkena tuberkulosis (TB). BCG vaccine diproduksi oleh Serum Institute India dan masuk dalam Prakualifikasi WHO pada 25 Mei 2003.

Tuberkulosis (TBC) adalah penyakit yang disebabkan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Indonesia termasuk negara dengan beban TBC tinggi dimana saat ini Indonesia menduduki peringkat ketiga di dunia, dengan angka kematian sebesar 40/100.000 penduduk dan 3,6/100.000 penduduk TBC-HIV.

Prevalensi tuberkulosis di Indonesia pada tahun 2013 diperkirakan sekitar satu juta kasus, mencakup semua usia dan semua jenis penyakit (baik TB paru maupun TB di luar paru), dengan perkiraan berkisar antara 0,7 juta hingga 1,4 juta kasus. Pada anak-anak, TBC paling sering terjadi pada mereka yang berusia <5 tahun. Anak-anak yang terkena penyakit TBC biasanya mengalaminya dalam waktu 1 tahun setelah infeksi, oleh karena itu TBC pada anak-anak merupakan indikator TBC yang berkelanjutan di masyarakat.

Imunisasi BCG merupakan imunisasi rutin pada anak di Indonesia dan menjadi salah satu Program Kesehatan Nasional.

ASPEK MUTU

Zat Aktif

Zat aktif dalam vaksin BCG diproduksi dengan menghidupkan kembali *Seed culturr (primer)* pada media *Sauton-Potato*, kemudian diperbanyak melalui proses subkultur berulang. karakterisasi strain teridentifikasi dan terdokumentasi dengan baik. Pengujian zat aktif yang diujikan diantaranya viabilitas potensi dan kontaminan. Sistem kontrol proses selama pembuatan zat aktif menggunakan uji in-process dengan spesifikasi yang telah ditetapkan dan uji monitoring yang digunakan untuk memantau konsistensi proses produksi.

Obat jadi

BCG Vaccine merupakan live freeze-dried vaccine yang mengandung Live attenuated BCG (bacillus calmette guerin strain). BCG Vaccine digunakan untuk pencegahan tuberkulosis. Komposisi BCG vaccine terdiri dari live, attenuated BCG vaccine (bacillus calmette guerin strain) direkonstitusi dengan injeksi sodium chloride. Hasil validasi menunjukkan kemampuan proses menghasilkan vaksin 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 kapabilitas proses, hasil uji bets yang digunakan dalam uji klinik dan hasil validasi proses skala komersial. Parameter proses penting telah diidentifikasi secara memadai dan data batch diserahkan. Spesifikasi dan kontrol yang memuaskan (Farmakope dan in-house) telah diterapkan sebagaimana mestinya pada eksipien. BCG vaccine (freeze-dried) disimpan di tempat gelap pada suhu 2-8°C selama 24 bulan.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Data Non Klinik

-

Data Klinik

Efikasi

Berdasarkan *systematic review* dari 12 studi cohort, proteksi terhadap penyakit TB paru (PTB) adalah dalam rentang 44% - 99% pada 11 studi dan 1 studi lainnya tidak menunjukkan adanya proteksi. Proteksi dilaporkan bervariasi berdasarkan usia, tertinggi pada neonatus dengan proteksi PTB sebesar 82%. Pada anak usia sekolah dengan skrining tuberculin skin test (TST) negatif, pemberian vaksin BCG memberikan proteksi terhadap PTB sebesar 64%.

Systematic review yang mengevaluasi 8 studi case-control menunjukkan vaccine effectiveness (VE) sebesar 54% (yang berasal dari 7 studi) pada neonatus yang mendapat vaksinasi BCG (OR 0.46, 95% CI: 0.40–0.52); sedangkan 1 studi case-control lainnya menunjukkan hasil proteksi minimal.

Hasil *systematic review* dan meta analysis 14 studi yang menilai efikasi vaksin BCG menunjukkan penurunan insiden TB meningitis sebesar 73% (95% CI: 67–87%), dengan proteksi tertinggi pada studi Amerika Latin sebesar 87% (95% CI: 78–92%) dibandingkan dengan Asia sebesar 69%, (95% CI: 60–76%). Vaksin BCG memberikan perlindungan terhadap infeksi primer *M. tuberculosis* sebagaimana diukur dengan uji IGRA.47. Anak-anak yang divaksin BCG memiliki risiko infeksi 19% lebih rendah daripada anak-anak yang tidak divaksin (95% CI: 8–29%). Vaksin BCG memberikan perlindungan terhadap infeksi primer *M. tuberculosis* yaitu pada anak-anak yang divaksin BCG memiliki infeksi 19% lebih sedikit daripada anak-anak yang tidak divaksin (95% CI: 8–29)

Keamanan

Setelah vaksinasi BCG, dalam 2 hingga 3 minggu kemudian, sebuah papul berkembang di lokasi vaksinasi dan perlahan-lahan membesar hingga mencapai diameter 4-8 mm dalam waktu 5 minggu. Setelah itu, papul akan mengempis atau pecah menjadi ulkus dangkal yang tertutup oleh kerak. Penyembuhan terjadi secara spontan dalam 6-12 minggu, meninggalkan bekas luka kecil berbentuk bulat dengan diameter 2-10 mm secara permanen. Dalam kasus yang jarang terjadi, abses dapat muncul di lokasi injeksi atau terjadi adenitis satelit, yang dalam kasus luar biasa dapat menyebabkan supurasi. Kasus luar biasa lupus vulgaris di lokasi injeksi juga telah dilaporkan. Penyuntikan subkutan yang tidak disengaja dapat menyebabkan terbentuknya abses dan dapat mengakibatkan bekas luka yang tidak sedap dipandang. Risiko reaksi umum terhadap BCG dapat terjadi pada individu dengan gangguan imunitas yang divaksinasi dengan BCG atau yang tinggal bersama individu yang telah divaksinasi.

Data global menunjukkan bahwa sekitar 95% penerima vaksin BCG mengalami reaksi lokal di tempat suntikan, yang ditandai dengan munculnya papula yang dapat berkembang menjadi ulserasi. Proses penyembuhan berlangsung selama 2–5 bulan dan umumnya meninggalkan bekas luka yang dangkal. KIPI berat meliputi abses, ulserasi berat, atau limfadenitis supuratif akibat penyuntikan subdermal yang tidak disengaja. Komplikasi jarak jauh mencakup osteitis, osteomielitis, BCG-IRIS pada HIV, uveitis, dan lupus vulgaris. Studi di Australia menunjukkan abtes, reaksi lokal, dan limfadenopati sebagai KIPI paling umum pada anak <7 tahun. Belum ada bukti efek berbahaya pada janin, tetapi data keamanan vaksinasi BCG selama kehamilan masih terbatas.

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Indonesia termasuk negara dengan beban TBC tinggi dimana saat ini Indonesia menduduki peringkat ketiga di dunia, dengan angka kematian sebesar 40/100.000 penduduk dan 3,6/100.000 penduduk TBC-HIV.

Prevalensi tuberkulosis di Indonesia pada tahun 2013 diperkirakan sekitar satu juta kasus, mencakup semua usia dan semua jenis penyakit (baik TB paru maupun TB di luar paru), dengan perkiraan berkisar antara 0,7 juta hingga 1,4 juta kasus. Imunisasi BCG merupakan imunisasi rutin pada anak di Indonesia dan menjadi salah satu Program Kesehatan Nasional, sebagai salah satu upaya penanggulangan penyakit tuberkulosis di Indonesia. Vaksin BCG yang tersedia saat ini adalah Vaksin BCG Kering produksi PT. Bio Farma.

BCG Vaccine yang didaftarkan saat ini mengandung Live attenuated BCG (bacillus calmette guerin strain) vaccine antara 1x10⁵ dan 33x 10⁵ cfu/ 0,1 mL produksi SII India dan didaftarkan oleh PT. Biofarma.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, Pengujian zat aktif mencakup viabilitas, potensi, dan kontaminasi, sementara sistem kontrol proses menggunakan uji in-process dan monitoring untuk memastikan konsistensi produksi. Vaksin ini berbentuk live freeze-dried vaccine, memenuhi standar WHO TRS 745 (1987) dan 771 (1988), serta direkonstitusi dengan sodium chloride injeksi sebelum digunakan. Proses validasi menunjukkan bahwa produk memenuhi kriteria penerimaan, dengan spesifikasi yang mencakup parameter uji, metode referensi, dan kriteria penerimaan yang telah divalidasi. Parameter spesifikasi ditetapkan berdasarkan kapabilitas proses, hasil uji klinik, dan validasi skala komersial. Eksipien dikontrol sesuai standar farmakope dan in-house. BCG vaccine (freeze-dried) disimpan dalam kondisi gelap pada suhu 2–8°C dengan masa simpan 24 bulan.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang tersedia, vaksin BCG vaccine memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

1. Aspek yang menguntungkan
 - a. Pemberian vaksin BCG menunjukkan proteksi terhadap penyakit TB paru (PTB) dalam rentang 44% - 99%. Proteksi dilaporkan bervariasi berdasarkan usia, tertinggi pada neonatus dengan proteksi PTB sebesar 82%. Pada anak usia sekolah dengan skrining tuberculin skin test (TST) negatif, pemberian vaksin BCG memberikan proteksi terhadap PTB sebesar 64%.
 - b. Data *systematic review* melaporkan vaccine effectiveness (VE) sebesar 54% (yang berasal dari 7 studi) pada neonatus yang mendapat vaksinasi BCG (OR 0.46, 95% CI: 0.40–0.52).
 - c. Vaksin BCG memberikan perlindungan yang signifikan terhadap TB meningitis dan miliaris, terutama pada anak-anak, dengan efektivitas mencapai 73% (95% CI: 67–87%).
 - d. Secara umum, vaksin BCG telah lama digunakan pada sejumlah besar populasi bayi dan anak dengan keamanan yang dapat ditoleransi; tidak ada isu keamanan yang berisiko dan risiko keamanan dapat dimitigasi.
2. Aspek yang tidak menguntungkan
 - a. Perlindungan vaksin BCG terhadap TB paru pada orang dewasa menunjukkan variabilitas geografis, dengan efektivitas yang lebih rendah di beberapa daerah dengan paparan tinggi terhadap Mycobacterium.
 - b. Sekitar 95% penerima mengalami reaksi lokal, seperti papula, ulserasi, dan jaringan parut, sementara KIPI berat seperti abses atau limfadenitis supuratif dapat terjadi jika vaksinasi tidak dilakukan dengan benar.
 - c. Vaksin BCG dapat menyebabkan BCG-IRIS pada pasien dengan HIV, serta komplikasi jangka panjang seperti osteitis atau osteomielitis lebih dari 12 bulan setelah vaksinasi.
3. Ketidakpastian dan keterbatasan
 - a. Efek protektif vaksin BCG dapat berkurang seiring waktu, dengan perlindungan terhadap TB paru yang tidak konsisten pada populasi dewasa.
 - b. Meskipun tidak ada bukti efek berbahaya pada janin, data mengenai keamanan vaksinasi BCG selama kehamilan masih terbatas.

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Secara keseluruhan BCG vaccine menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan tuberkulosis. Kejadian efek samping yang terjadi umumnya ringan sampai sedang dan tidak ada issue keamanan. Dengan demikian, dipertimbangkan manfaat vaksin BCG lebih besar dari risikonya untuk digunakan sesuai indikasi dan posologi yang disetujui di bawah ini. BCG Vaccine produksi SII India dapat digunakan untuk melengkapi jenis vaksin BCG yang digunakan dalam Program Imunisasi Nasional sebagai strategi utama dalam pencegahan TB dini dan bagian dari pilar Strategi Mengakhiri TB WHO.

KEPUTUSAN

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

INDICATIONS AND IMMUNIZATION SCHEDULE:

BCG vaccine should be given routinely to all infants at risk of early exposure to tuberculosis. This vaccine should be given soon after the child is born. BCG administered early in life provides high level of protection particularly against severe forms of childhood tuberculosis and tubercular meningitis. In countries with low prevalence of tuberculosis, BCG vaccination should be restricted to high risk groups such as hospital personnel and tuberculin-negative contacts of known cases of tuberculosis. The vaccine can be given simultaneously with DTP, DT, TT, Measles, Polio and Hepatitis B vaccines, but at a separate site.

Posology :**DOSAGE AND ADMINISTRATION:**

The vaccine is intended to be injected strictly via the intradermal route, avoiding the subcutaneous route. The vaccination dose is 0.05 ml for children under one year of age including the newborn and 0.1 ml for children over one year of age and adults of the reconstituted vaccine given intradermally. The skin should not be cleaned with antiseptic. The vaccine should be preferably given with a tuberculin syringe or 25G/26G sterile needle and syringe. Skin testing with tuberculin is not generally carried out before giving BCG, but when performed, those who are found to be positive reactors need not be immunized.