

Public Assessment Report
BCG VACCINE SSI

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	BCG VACCINE AJV (sebelumnya BCG VACCINE SSI)
Bentuk sediaan	:	Serbuk injeksi
Zat aktif	:	Tiap mL mengandung Live Attenuated Mycobacterium Bovis (Bacilluss Calmette Guerin Strain) 0,75 mg
Kemasan	:	Dus, 1 Dus @ 10 Vial @ 0,75 Mg (10 Dosis Dewasa) + 1 Dus @ 10 Vial Pelarut @ 1 Ml
Pemilik Ijin Edar	:	PT. Bio Farma, Bandung, Indonesia
Produsen	:	AJ Vaccine A/S, Copenhagen, Denmark
Kategori Registrasi	:	Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan:	:	Digunakan untuk pencegahan Tuberculosis.
Posologi yang diajukan	:	Dosis untuk anak usia di bawah 1 tahun adalah 0,05 mL vaksin. Dosis untuk anak dengan usia 1 tahun atau lebih adalah 0,1 mL vaksin.

PENGANTAR

Vaksin BCG adalah vaksin hidup beku-kering, dibuat dari mycobacterium bovis (BCG), strain danish 1331 yang telah dilemahkan. Vaksin BCG dipresentasikan dalam bentuk serbuk liofilisasi untuk suspensi untuk injeksi dalam gelas vial. BCG Vaccine AJV diproduksi oleh AJ Vaccine A/S (AJV), Copenhagen, Denmark dan didaftarkan oleh Bio Farma, Bandung. Indonesia. AJ Vaccine A/S, Copenhagen, Denmark sebelumnya dimiliki oleh Statens Serum Institute (SII) sehingga pada awalnya nama produk ini adalah BCG Vaccine SSI. BCG Vaccine AJV (BCG Vaccine SSI) telah disetujui izin edarnya di Indonesia sejak tahun 1998; vaksin ini juga tercantum dalam daftar vaksin prekualifikasi WHO sejak tahun 1994.

ASPEK MUTU

Zat Aktif

Strain didapatkan dari Institut Pasteur yang digunakan untuk produksi di AJV. Zat aktif Vaksin BCG AJV merupakan secondary seed lot yang diproduksi sesuai dengan primary and secondary seed lot system. WSL diuji dengan mengacu Ph.Eur current edition dan WHO TRS No.745, selain itu terdapat pengujian tambahan rutin untuk menghitung viabilitas unit dan total konsentrasi bakteri. Pada proses produksi dilakukan In Process Control untuk mengontrol proses produksi dengan dilakukan pengujian absence of contaminating microorganism, pH, moisture content, total bacterial content dan opacity. Revalidasi filling, washing, sterilisation dan freeze drying dilakukan pada interval waktu regular sesuai dengan persyaratan GMP. Spesifikasi dan prosedur analisis untuk final bulk ditentukan dengan mengacu Ph.Eur dan WHO digunakan untuk memantau konsistensi proses produksi. final bulk disimpan pada suhu 2-8C dengan maksimum penyimpanan 48 jam sebelum proses pengisian.

Obat jadi

Komposisi vaksin BCG Vaccine AJV dalam 1 mL rekonstitusi mengandung Mycobacterium bovis BCG, Danis strain 1331 (attenuated), sodium L-glutamate, Magnesium sulphate heptahydrate, dipotassium phosphate, citric acid monohydrate, L-asparagine monohydrate, ferric ammonium citrate, glycerol 85% dan water for injection. Spesifikasi dan prosedur analisis untuk produk jadi ditentukan dengan mengacu Ph.Eur dan WHO digunakan untuk memantau konsistensi proses produksi. Prosedur analisis divalidasi sesuai dengan parameter validasi yang telah ditentukan. Hasil studi stabilitas mendukung penyimpanan vaksin BCG AJV selama 24 bulan pada suhu 2-8C dan stabilitas pelarut untuk rekonstitusi selama 36 bulan.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

-

Studi Klinik

Efikasi

Efikasi BCG vaccine SSI dievaluasi pada 3 studi klinik di India dan United Kingdom.

1. Madanapalle Study (tahun 1950-1955) merupakan studi prospektif, acak, terkontrol di Madanapalle, India. Studi melibatkan lebih dari 10.000 subyek seluruh usia (5000 subyek mendapatkan vaksin BCG vaccine SSI dan 5800 subyek tuberculin negatives sebagai kontrol non-vaccinated controls). Pasien tuberkulosis terdeteksi melalui pemeriksaan rontgen dan dahak. Survei *follow-up* dilakukan hingga 15-20 tahun setelah inklusi pertama. Efikasi awalnya diperkirakan sekitar 60%, namun setelah 20 tahun *follow-up*, efek proteksi vaksin menurun menjadi 20% dengan *confidence intervals* yang lebar.
2. *The british school Study* (tahun 1950-1952), merupakan studi prospektif, acak, terkontrol di North London, Birmingham, Manchester, UK, melibatkan lebih dari 50.000 subyek berusia 14-15 tahun. Subyek dengan tes tuberkulin negatif dibagi menjadi 3 kelompok (kelompok left unvaccinated, kelompok yang mendapatkan BCG vaccine SSI/AJV (n=14.000) dan kelompok yang mendapat vole bacillus vaccine. *Follow-up* dilakukan setiap 14 bulan dengan pertanyaan/kuesioner dan pemeriksaan klinis. Rata-rata tindak lanjut berlangsung selama 9 tahun (hingga 1960). Efikasi *BCG Vaccine SSI* diperkirakan 84% selama 5 tahun pertama dan kemudian menurun secara bertahap. Perlindungan rata-rata sebesar 77% untuk setiap vaksin selama periode penelitian. Efikasi BCG terhadap bentuk tuberkulosis invasif, seperti tuberkulosis milier dan meningitis tuberkulosis, diperkirakan mencapai 100%.
3. *Chingleput Study* (tahun 1968-1971), merupakan studi besar berbasis komunitas prospektif, double-blind, acak, terkontrol, di Chingleput, India, yang melibatkan total 281.161 subyek dengan usia > 1 bulan (93,000 mendapatkan BCG vaccine SSI/AJV, lainnya mendapat vaksin Pasteur Strain 1173 P2 atau plasebo). Setelah diberi vaksin, follow up dilakukan selama lebih dari 15 tahun. Semua individu berusia 5 tahun ke atas disaring melalui radiografi setiap 30 bulan, dan tindak lanjut selektif dilakukan setiap 10 bulan. Efek proteksi “moderate” terlihat pada anak-anak usia 1 bulan hingga 9 tahun, meskipun tidak berbeda secara statistik. Studi chingleput dilakukan pada area endemic mycobacteria, dimana mungkin mempengaruhi hasil studi. Jika terdapat infeksi sebelumnya dengan mikobakteri lain selain *Mycobacterium Tuberculosis*, infeksi ini dapat memberikan tingkat perlindungan yang sama seperti vaksin BCG dan karenanya menutupi atau menghambat efek perlindungan vaksin.

Keamanan

Kejadian efek samping dibagi menjadi reaksi lokal pada site injeksi, reaksi kelenjar getah bening dan reaksi umum. Reaksi lokal pada site injeksi dapat diminimalisir dengan penyuntikan secara intradermal dan dengan dosis yang tepat. Di Perancis dilaporkan 163 kasus site injection induration, 126 kasus injection site nodule, dan 92 kasus injection site ulcer. Kejadian efek samping yang paling sering dilaporkan adalah abses di site injeksi lokal dan limfadenitis regional. Reaksi umum sangat jarang diamati dan memiliki insiden yang rendah.

Total 90-95% subyek yang mendapatkan BCG vaccine SSI mengalami reaksi lokal yang diikuti penyembuhan dan pembentukan jaringan parut dalam waktu 3 bulan.

Hasil evaluasi terhadap studi studi di atas:

1. Efikasi
Efikasi BCG vaccine SSI dievaluasi melalui tiga studi klinik di India dan UK. Madanapalle Study (India, 1950-1955) menunjukkan efikasi awal 60%, tetapi menurun menjadi 20% setelah 20 tahun. British School Study (UK, 1950-1952) melaporkan efikasi 84% dalam 5 tahun pertama, dengan rata-rata 77% selama penelitian, dan mencapai 100% terhadap tuberkulosis invasif. Chingleput Study (India, 1968-1971) menemukan efek perlindungan moderat pada anak-anak usia 1 bulan-9 tahun, tetapi tidak signifikan secara statistik, kemungkinan dipengaruhi oleh infeksi mikobakteri lain di daerah endemik.
2. Keamanan:
Efek samping utama BCG vaccine SSI adalah reaksi lokal di tempat injeksi, seperti nodul, ulserasi, dan abses, dengan kejadian limfadenitis regional, sementara reaksi umum jarang terjadi. Sebanyak 90-95% subyek mengalami reaksi lokal yang sembuh dalam waktu 3 bulan dengan pembentukan jaringan parut.

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Vaksin BCG adalah vaksin hidup beku-kering, dibuat dari *Mycobacterium bovis* (BCG), strain Danish 1331 yang telah dilemahkan. Vaksin BCG dipresentasikan dalam bentuk serbuk liofilisasi untuk suspensi untuk injeksi dalam gelas vial.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, pembuatan zat aktif telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan awal, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk vaksin yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan shelf-life, dan menghasilkan batch yang konsisten. Parameter kritis dan atribut mutu kritis ditetapkan dan dimonitor selama proses pembuatan. Masa kadaluarsa produk hingga 24 bulan pada kondisi penyimpanan 2-8°C telah dibuktikan dengan hasil studi stabilitas yang menunjukkan kestabilan mutu produk selama penyimpanan.

Dirilis oleh Badan POM 12 November 1998

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh, BCG Vaccine SSI memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

1. Aspek yang menguntungkan
 - a. Memberikan perlindungan yang signifikan terhadap tuberkulosis pada British School Study.
 - b. Efikasi awal yang tinggi 84% dalam 5 tahun pertama berdasarkan data British School.
 - c. Reaksi lokal umumnya ringan dan sembuh dalam waktu 3 bulan.
2. Aspek yang tidak menguntungkan
 - a. Efikasi menurun pada Madanapalle India dengan perlindungan awal 60% turun menjadi 20% setelah 20 tahun. Tidak semua populasi mendapatkan manfaat perlindungan yang sama, terutama di daerah dengan paparan mikobakteri yang tinggi. Efek samping seperti abses dan limfadenitis regional dapat terjadi, meskipun jarang menyebabkan komplikasi serius.
3. Ketidakpastian dan keterbatasan
 - a. Variasi efikasi antar studi menunjukkan adanya faktor-faktor yang memengaruhi respons imun, seperti paparan mikobakteri lain sebelum vaksinasi.
 - b. Studi Chingleput menunjukkan perlindungan yang moderat tetapi tidak signifikan secara statistik, sehingga efektivitas di beberapa populasi masih dipertanyakan.
 - c. Durasi perlindungan tidak konsisten dan cenderung menurun seiring waktu, sehingga efektivitas jangka panjang masih menjadi tantangan.

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Secara keseluruhan vaksin BCG AJV (SSI) 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 AJV (SSI) lebih besar dari risikonya sesuai indikasi dan posologi yang disetujui di bawah ini.

KEPUTUSAN

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

Indikasi

Digunakan untuk pencegahan Tuberculosis.

Posologi

Dosis untuk anak usia di bawah 1 tahun adalah 0,05 mL vaksin.

Dosis untuk anak dengan usia 1 tahun atau lebih adalah 0,1 mL vaksin.