

Public Assessment Report
SPEEDA

INFORMASI PRODUK

- Nama obat : **SPEEDA**
- Bentuk sediaan : Serbuk Injeksi + Pelarut
- Zat aktif :

Tiap dosis mengandung:

- Inactivated rabies virus (l-pasteur pv-2061 strain) NLT 2.5 iu
- Kemasan :

- Box 1 dosis terdiri dari : vaksin 1 vial (@ 1 dose) dan pelarut 1 ampul (@ 0.5 ml) dan 1 disposable syringe

- Box 5 dosis terdiri dari : vaksin 5 vial (@ 1 dose) dan pelarut 5 ampul (@ 0.5 ml)
- Pendaftar : PT Bio Farma
- Produsen : Liaoning Cheng Da Biotechnology Co., Ltd, Shenyang City, China
- Kategori Registrasi : Registrasi Produk Biologi Baru
- Indikasi yang diajukan : *The vaccine can induce immunity against rabies virus in recipients following immunization, it is used to protect against rabies.*

Pre-exposure (PrEP)

WHO recommends PrEP for individuals at high risk of RABV exposure. These include sub-population in highly endemic settings with limited access to timely and adequate PEP, individuals at occupational risk, and travelers who may be at risk of exposure. A booster injection should be administered when VNA levels fall to < 0.5 IU/mL.

Post-Exposure (PEP)

The indication and procedure for PEP depend on the type of contact with the suspected rabid animal and immunization status of the patient. For categories II and III, thorough washing and flushing with soap or detergent and copious amounts of water of all bite wounds and scratches should be done immediately, or as soon as possible. Depending on the characteristic of the wound, antibiotics, analgesics and a tetanus vaccination may be indicated.

Severity Category of Exposure		Recommended Treatment
I	Touching or feeding animals, animal licks on intact skin (no exposure);	None
II	Nibbling of uncovered skin, minor scratches or abrasions without bleeding (exposure);	Administer vaccine immediately
III	Single or multiple transdermal bites or scratches, contamination of mucous membrane or broken skin with saliva from animal licks, exposures due to direct contact with bats (severe exposure)	Administer Rabies immunoglobulins and vaccine immediately

- Posologi yang diajukan : *To reconstitute the vaccine, introduce the diluent 0.5 mL into the vial of powder and shake thoroughly until the powder is dissolved completely. The solution should be homogenous, clear and free of any particles. Withdraw the solution in a syringe.*
1. Intramuscular administration:

1 dose (0.5 mL) of vaccine is administered by intramuscular route into the deltoid area of the arm from adults and children aged ≥ 2 years, and the

- anterolateral area of the thigh for children aged < 2 years.*
2. *Intradermal administration:*
1 dose (0.1 mL) of vaccine (per site) is administered by intradermal route into the deltoid area of the arm for all age groups.

Pre-exposure vaccination:

Three doses should be administered on Day 0, Day 7, and Day 21 or Day 28.

Post-exposure Vaccination:

1. *Wound Treatment.*

The wound of all bites and scratches should be immediately washed and flushed thoroughly with clean water or soap solution repeatedly and the apply tincture of Iodine or alcohol repeatedly to the wound. Depending on the severity of the wound, rabies immunoglobulin (RIG) may have to be administered in association with the vaccine

2. *Vaccination of non-immunized subjects*

- *Essen regimen (1-1-1-1-1); The five-dose (0.5 ml/dose) regimen is administered intramuscularly on day 0, 3, 7, 14 and 28.*
- *Zagreb regimen (2-0-1-0-1); The four-dose (0.5 mL/dose) regimen is administered intramuscularly as two doses on day 0 (one dose in the right and one in the left arm (deltoid area), and then one dose in deltoid area on days 7 and day 21.*
- *Modified TRC-ID regimen (2-2-2-0-2) ; One dose of vaccine, in a volume of 0.1 mL is administered intradermally at two different sites, usually the left and right upper arm (deltoid area) on days 0, 3, 7, and 28.*

In the case of category III exposure, RIG should be administered only once, preferably at the initiations of PEP. For optimal effectiveness, the maximum dose calculation for RIG is 40 IU/kg body weight for equine derived RIG (eRIG), and 20 IU/kg body weight for human derived RIG (hRIG). RIG should be infiltrated into and around the wound.

3. *Vaccination of fully immunized subjects*

- *For repeat exposure < 3 months after a previous exposure, and has already received a complete PEP, only wound treatment is required, neither vaccine nor RIG is needed.*
- *For repeat exposure > 3 months after a previous exposure, the PEP schedule for previously immunized individuals should be followed; RIG is not indicated.*

PENGANTAR

Speeda merupakan vaksin rabies strain L.Pasteur PV 2061 yang dipropagasi dalam sel Vero dan diinaktivasi oleh β propiolactone.

Penyakit rabies terjadi di lebih dari 150 negara di seluruh dunia dengan prevalensi yang lebih tinggi di negara berkembang dibandingkan di negara-negara industri. Konsentrasi kasus rabies banyak terjadi pada populasi rentan, tingkat ekonomi rendah, dan daerah pedalaman.

Di Indonesia, sebagian besar kasus rabies pada manusia berasal dari gigitan anjing yang terinfeksi, lainnya berasal dari kucing dan kera. Dari 34 provinsi di Indonesia, hanya 8 provinsi bebas rabies, yaitu Kepulauan Riau, Bangka Belitung, Papua, Papua Barat, DKI Jakarta, Jawa Tengah, Yogyakarta, dan Jawa Timur. Sedangkan 26 provinsi lainnya masih endemis rabies. Data tahun 2015-2019 menunjukkan kasus gigitan hewan penular rabies dilaporkan berjumlah 404.306 kasus dengan 544 kematian. Lima provinsi dengan jumlah kematian tertinggi yaitu Sulawesi Utara, Kalimantan Barat, Sulawesi Selatan, Sumatera Utara, dan Nusa Tenggara Timur. Kejadian luar biasa (KLB) rabies terakhir dilaporkan terjadi pada tahun 2019 di Kabupaten Dompu, Nusa Tenggara Barat.

Vaksin rabies yang saat ini terdaftar yaitu Verorab (Sanofi Pasteur Perancis), Chirorab (PT Triman / Chiron Behring Vaccines Pvt, Ltd, India), Rabivax S (PT Indofarma / Serum Institute of India).

ASPEK MUTU

Speeda terdaftar dengan bentuk sediaan Serbuk Injeksi + Pelarut. Zat tambahan yang digunakan adalah Human Albumin, Dextran 40, Sodium Dihydrogen Phosphate Dihydrate, Disodium Hydrogen Phosphate Dodecahydrate dan Sodium Chloride. Speeda dikemas dalam Vial dengan 2 besar kemasan, yaitu Box 1 dosis terdiri dari : vaksin 1 vial (@ 1 dosis) dan pelarut 1 ampul (@ 0.5 ml) dan 1 disposable syringe dan Box 5 dosis terdiri dari : vaksin 5 vial (@ 1 dosis) dan pelarut 5 ampul (@ 0.5 ml). Vaksin ini harus disimpan pada suhu dingin (2-8°C).

Zat aktif

Speeda adalah produk biologi baru yang berisi zat aktif Inactivated rabies virus (I-pasteur pv-2061 strain) NLT 2.5 iu yang diproduksi oleh Liaoning Cheng Da Biotechnology Co., Ltd, Shenyang City, China. Dokumen terkait proses produksi yang diserahkan telah komperhensif dan terperinci. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan.

Obat Jadi

Speeda diproduksi dan dikemas oleh Liaoning Cheng Da Biotechnology Co., Ltd, Shenyang City, China. Proses produksi dari Formulasi sampai dengan Pengemasan serta *Quality control* dilakukan di fasilitas Liaoning Cheng Da Biotechnology Co., Ltd, Shenyang City, China. Proses produksi secara umum terdiri atas *formulation, filling and stoppering, lyophilizing, capping, inspection, dan packaging*. 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 Speeda mendukung penyimpanan obat jadi selama 36 bulan pada suhu 2°C - 8°C.

Kesimpulan

Berdasarkan data mutu Speeda yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk obat yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan *shelf-life*.

ASPEK KHASIAT KEAMANAN

STUDI NON KLINIK

Studi non klinik yang dilakukan yaitu studi farmakologi serta studi toksikologi (toksisitas akut, toleransi lokal, uji alergi dan genotoksisitas).

Studi farmakologi tidak dilakukan berdasarkan pedoman GLP sehingga pendaftar tidak menyerahkan dokumen studi non klinik tersebut. Namun untuk menjustifikasi hal ini, produsen memiliki data imunogenitas yang memadai dari uji klinis pada manusia.

1. Toksisitas akut.

Dilakukan pada 40 mencit yang diberikan vaksin vs NaCl. Hasil studi menunjukkan tidak ada abnormalitas dalam hal perilaku, bulu, kulit, mata, perut, genitalia eksternal, anus, limb, berat badan, konsumsi makanan. Tidak ada kelainan makroskopik maupun histopatologi. Dari studi ini dapat disimpulkan Maximum Tolerated Dose (MTD) setara atau lebih tinggi dari 1 dosis / hewan.

2. Uji Toleransi Lokal – Active Systemic Anaphylaxis

Dilakukan pada 45 ekor guinea pigs dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (NaCl) kontrol positif (human albumin), kelompok kontrol tanpa human albumin (1 dosis vaksin untuk sensitisasi dan dilanjutkan dengan 2 dosis/hewan), vaksin low dose (0,1 dosis untuk sensitisasi dilanjutkan 0,2 dosis untuk challenge) dan vaksin high dose (1 dosis untuk sensitisasi dilanjutkan 2 dosis untuk challenge). Sensitisasi diberikan secara i.m sekali setiap dua hari, total sebanyak 3 kali suntikan. Challenge diberikan 14 atau 21 hari setelah sensitisasi. Hasil studi yaitu tidak ada temuan abnormal yang jelas dalam pengamatan klinis, kenaikan berat badan normal, tidak ada gejala reaksi alergi yang diamati pada kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol tanpa human albumin, kelompok

dosis rendah dan kelompok dosis tinggi.

3. Uji Toleransi Lokal - *Muscle irritation test*.

Dilakukan pada 6 ekor kelinci putih jepang yang mendapat vaksin vs NaCl. Paha depan femoris kanan diberi 0,5 mL vaksin uji secara i.m. Paha depan femoris kiri diberi 0,5 mL NaCl 0,9% secara i.m. Hasil studi menunjukkan tren berat badan yang meningkat selama percobaan, tidak ada kelainan keadaan umum hewan atau tempat suntikan, dan tidak ada kelainan anatomi pada hewan coba.

STUDI KLINIK

Studi yang diserahkan berupa 3 studi fase III, 2 studi fase IV, 1 PSUR dan 14 studi terpublikasi. Tidak ada studi fase I dan II yang diserahkan, dengan justifikasi Speeda pertama kali diregistrasikan di negara asalnya (China) pada 2003 sebagai *generic drug*. Tidak ada persyaratan untuk melakukan studi fase I dan fase II pada waktu itu, sehingga produsen hanya melakukan uji klinis Fase III. Saat ini di China, SPEEDA sudah dipasarkan selama 17 tahun, tidak ada laporan kegagalan setelah vaksinasi, dan data pasca pemasaran menunjukkan keamanan dan imunogenisitas yang baik.

A. STUDI UNTUK MENUNJANG INDIKASI DAN POSOLOGI PRA PAPARAN

1. **Studi M5-3 Phase III CSR (ID Regimen Philippines).**

Tujuan studi ialah menilai imunogenisitas dan keamanan Speeda vs Rabipur, dilakukan pada orang sehat usia 7-65 tahun yang belum pernah terpapar dan mendapat Speeda dengan regimen 0,7,28 (hari) (regimen pra paparan) dan mendapat Rabipur dengan regimen pasca paparan. Evaluasi difokuskan pada kelompok Speeda yang mendapat vaksin regimen pra paparan.

Hasil studi menunjukkan:

- Profil keamanan dapat ditoleransi. *Adverse Reactions* yang terjadi pada sub populasi pra paparan yaitu nyeri (n=1), kemerahan (n=2), demam low grade (n=2).
- Persentase subjek serokonversi mencapai puncak pada hari ke 30 (98%) dan menurun pada hari ke 90 (73%), demikian pula dengan nilai GMT (hari ke 30 mencapai $1,96 \pm 4,49$ dan hari ke 90 menurun menjadi $0,59 \pm 2,79$).

2. **Studi M5-2 Phase III Zagreb Regimen China.**

Studi pra paparan ini menggunakan 4 dosis (regimen 2-1-1) dan 5 dosis (regimen 1-1-1-1-1) berbeda dengan yang diajukan yaitu 3 dosis hari ke 0,3,21 atau 0,3,28.

3. ***Tantawichien, Sibunruang, Tantawichien et al. Safety and immunogenicity of chromatographically purified Vero Cell rabies vaccine for intradermal pre- and post-exposure rabies prophylaxis. Informa 2014; 1-4.***

Studi ini bertujuan untuk menilai keamanan dan imunogenisitas Pre dan Post Exposure Prophylaxis (PrEP dan PEP) Speeda dibanding Verorab. Studi ini melibatkan subyek berusia 18 tahun ke atas. Disain studi yaitu prospektif, melibatkan 94 subyek yang dibagi menjadi 3 kelompok, sebagai berikut.

- o Kelompok A (32 subyek) menerima Chromatographically Purified Vero Cell Rabies Vaccine (CPRV) intradermal 0,1 ml dengan jadwal 0,7 dan 28. Setahun kemudian menerima dosis booster 0,1 mL intradermal.
- o Kelompok B (31 subyek) menerima CPRV intramuskular 0,5 mL dengan jadwal 0,7 dan 28. Setahun kemudian menerima dosis booster 0,5 mL intramuskular hari ke 0 dan 3.
- o Kelompok C (31 subyek) menerima Purified Vero cell rabies vaccine / PVRV (Verorab) 0,5 ml IM dengan jadwal 0,7 dan 28. Setahun kemudian menerima dosis booster 0,5 mL intramuskular hari ke 0 dan 3.

Untuk post exposure prophylaxis tidak dievaluasi karena subyeknya belum terpapar.

Hasil studi menunjukkan seluruh subyek memiliki titer Nab diatas cut off ($\geq 0,5$ IU/ml) hari ke 42, dengan nilai GMT 5,02 (95%CI 3,79-6,65) vs 14,23 (95% CI 10,49-19,30) vs 11,49 (95% CI 8,88-14,87) untuk kelompok A_CPRV ID, B_CPRV IM dan C_PVRV IM.

Titer Nab rabies kelompok A lebih rendah daripada kelompok B dan C pada hari ke 42 (14 hari setelah vaksinasi primer rabies terakhir) dan 379 (setelah satu dosis booster). Nilai GMT hari ke 379 yaitu 11,93 (95%CI 8,95-16,66) vs 45,99 (95% CI 28,27-74,82) vs 29,16(95% CI 22,62-37,60)

Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok B dan C. Hanya sedikit pasien yang mengalami reaksi nyeri, gatal, kemerahan namun tidak ada data yang ditunjukkan.

4. ***Enfu, Chen et al. Immune Effect Observation of Domestic Purified Vero Cell Rabies Vaccine in Pre-exposure Immunization. Chin J Epidemiol, January 2009, Vol 30, No 1.***

Tujuan studi untuk evaluasi respon imun Speeda. Kriteria inklusi subyek usia 20 tahun ke atas, non-

animal bites. Rute pemberian intramuscular dosis 0,5 mL dengan jadwal 0,7 21. Parameter penilaian yaitu GMT (cut off: titer antibody netralisasi $\geq 0,5$ IU/mL). Hasil studi menunjukkan subjek yang mengikuti studi sebanyak 60, rata rata usia 40,9 tahun (21-61). Titer antibody saat baseline negative kecuali 1 subjek. Pada hari ke 45 seluruh subjek serokonversi, GMT 15,72 IU/mL (range 2,2 IU/mL – 54,9 IU/mL). Tidak ada data keamanan yang dicantumkan.

B. STUDI UNTUK MENUNJANG INDIKASI DAN POSOLOGI PASCA PAPARAN

Intramuskular

5. Studi M5-1 Phase III Essen Regimen China.

Studi ini menginklusi subjek yaitu subjek pra paparan tidak sesuai dengan regimen yang digunakan pada studi yaitu pasca paparan.

6. *Zhang, Xiaowei et al. Persistence of Rabies Antibody 5 Years after Postexposure Prophylaxis with Vero Cell Antirabies Vaccine and Antibody Response to a Single Booster Dose. Clinical And Vaccine Immunology, Sept. 2011, p. 1477–1479.*

Studi ini bertujuan menilai persistensi antibodi rabies setelah 5 tahun dan dosis booster setelah interval tersebut. Sebanyak 195 subjek yang terkena gigitan hewan diikutsertakan dalam studi ini, dengan jadwal suntikan mengikuti regimen Essen + booster pada tahun ke 5.

Hasil studi menunjukkan dari 168 subjek yang melengkapi vaksinasi, titer GMT mencapai puncaknya pada hari ke 45 (GMT: 16,13 IU/mL, serokonversi 100%). Sebelum pemberian booster, GMT 0,81 IU/mL dengan serokonversi 34%, pada 14 hari setelah pemberian booster meningkat mendekati titer puncak setelah primer (15,22 IU/mL) dengan Tingkat serokonversi 100%. Tidak ada efek samping serius yang terjadi selama periode follow up. Namun tidak ada data lebih detail yang diserahkan.

7. *Shi, Nianmin et al. Immunogenicity, safety and antibody persistence of a purified vero cell cultured rabies vaccine (Speeda) administered by the Zagreb regimen or Essen regimen in post-exposure subjects. Human Vaccine & Immunotherapeutics. 2017.*

Tujuan studi membandingkan keamanan dan imunogenisitas serta efek jangka panjang Speeda intramuskular dengan menggunakan dua regimen yaitu Zagreb dan Essen. Studi melibatkan populasi pasca paparan yaitu pernah digigit atau dicakar hewan suspected atau confirmed rabies. Tidak ada batasan usia.

Hasil studi menunjukkan

- Subjek yang mendapat regimen Zagreb melaporkan lebih banyak AE terkait vaksin dibanding regimen Essen (29,5% vs 24,2%), demikian juga dengan AE grade 3 (1,2% vs 0,4%). Reaksi sistemik yang paling banyak yaitu demam, fatigue dan alergi. Sementara reaksi lokal yang paling banyak yaitu nyeri, pembengkakan dan gatal.
- Persentase subjek yang mencapai cut off telah optimal pada hari ke 14 (100% vs 99%) dan hari ke 42 (100% vs 100%). Kemudian menurun pada hari ke 180 (77,6% vs 82,4%). Titer antibodi paling tinggi pada hari ke 42 yaitu 9,59(8,45-10,73) vs 12,29(11,16-13,41). Respon imun pada subjek yang mendapat regimen Zagreb non inferior dibanding Essen pada hari ke 1,14 dan 42 ($p > 0,05$).

8. Studi M5-2 Phase III Zagreb Regimen China.

Studi ini bertujuan untuk mengevaluasi serokonversi dan keamanan pada populasi 10-50 tahun.

Hasil studi menunjukkan:

- Imunogenisitas
Pada hari ke 7, serokonversi pada kelompok vaksin sedikit lebih rendah dari pada Vaksin + Ig yaitu 63,16% (95% CI 38,36-83,17) vs 74,07% (95% CI 53,72-88,89), GMT tidak berbeda secara statistik antara kedua kelompok (1:1,33 vs 1:1,08, $p=0,293$). Pada hari ke 45, serokonversi 100% di kedua kelompok, GMT lebih tinggi signifikan pada kelompok vaksin dibanding vaksin + Ig(1:14,48 vs 1:6,51; $p=0,007$).
- Keamanan.
Di kelompok pasca paparan adverse reaction dialami oleh 50% vs 53,33 % subjek untuk kelompok vaksin dan vaksin+Ig. Tidak ada reaksi efek samping grade 3 yang terjadi. Reaksi lokal sebanding (25% vs 26,67%), terbanyak nyeri (25% vs 23,3% injeksi 1, 5,3% vs 6,7% injeksi 2 dan injeksi 3). Reaksi sistemik sebanding (50% vs 53,33%), terbanyak adalah demam, sakit kepala dan adynamia (asthenia).

Modified TRC ID Regimen

9. Studi M5-3 Phase III CSR (ID Regimen Philippines)

Studi ini diajukan sebagai data penunjang posologi pasca paparan Modified TRC regimen intradermal, namun memiliki kelemahan sebagai berikut:

- Menginklusi subjek sehat yang belum pernah terpapar namun menggunakan regimen pasca paparan dan pra paparan.
- Regimen pasca paparan yang digunakan (0,3,7,30) berbeda dengan yang diajukan yaitu (0,3,7,28).

10. Studi M5-4 Phase IV (RC5301 ID Regimen Thailand Adult).

Studi Speeda vs Verorab ini diajukan sebagai data penunjang posologi pasca paparan namun memiliki kelemahan yaitu studi menggunakan regimen pasca paparan Modified TRC ID dan Essen IM namun dilakukan pada subjek sehat.

11. Studi M5-5 Phase IV (RC5703 ID Regimen Thailand Children)

Tujuan studi yaitu menilai efikasi dan keamanan Speeda dengan regimen modified TRC-ID (2-2-2-0-2) dengan atau tanpa Rabies Immunoglobulin. Disain studi monocenter, case observational, prospective. Studi menginklusi anak usia 1-15 tahun terpapar rabid animal sesuai dengan WHO kategori II atau III.

39 subjek dengan median usia 9 tahun yang terekspos rabies (WHO categories II or III) mengikuti studi.

Hasil studi menunjukkan:

- GMT antibodi netralisasi pada kelompok 1 (tanpa RIG, n=14) mencapai 14,4 (95%CI 11,51-22,83). Sementara pada kelompok 2 (dengan RIG, n=25) GMT 16,17 (95%CI 14,32-28,08). Titer pada kedua kelompok menurun pada hari ke 90. Persentase subjek serokonversi mencapai 100% pada hari ke 14 dan 90
- Profil keamanan dapat ditoleransi dan sebanding antar dua kelompok.

Hasil evaluasi terhadap keseluruhan data non klinik dan klinik tersebut yaitu:

1. Imunogenisitas

- a. Penggunaan Speeda sebagai vaksinasi primer (hari ke 0, 7 dan 28) pada subjek pra paparan menunjukkan imunogenisitas yang baik, terlihat dari nilai GMT (IU/mL) dan serokonversi sebagai berikut:
 - i. Studi Tantawichien et al. 2014 (n=31, usia 18 tahun ke atas, pemberian intramuskular) menunjukkan bahwa pada hari ke-42, nilai GMT 14,23 (10,49-19,30) dan serokonversi 100%.
 - ii. Studi Enfu et al. 2009 (n=60, usia 20 tahun ke atas, pemberian intramuskular) menunjukkan bahwa pada hari ke-45, nilai GMT 15,72 (2,2-54,9) dan serokonversi 100%.
 - iii. Studi M5-3 Phase III CSR ID Regimen Philippines (n=175, usia 7-65, pemberian intradermal) menunjukkan bahwa pada hari ke-30, nilai GMT $1,96 \pm 4,49$ dan serokonversi 98%.
 - iv. Studi Tantawichien et al. 2014 (n= 32, usia 18 tahun ke atas, pemberian intradermal) menunjukkan bahwa pada hari ke-42, nilai GMT 5,02 (3,79-6,65) dan serokonversi 100%.
 - v. Penggunaan Speeda injeksi sebagai vaksinasi booster yang diberikan pada hari ke-365 (studi Tantawichien et al. 2014) juga menunjukkan respon yang baik pada hari ke-14 setelah booster, baik pada pemberian intradermal (GMT 11,93 (8,95-16,66), serokonversi 100%) maupun intramuskular (GMT 45,99 (28,27-74,82), serokonversi 100%).
- b. Penggunaan Speeda pada subjek pasca paparan yang belum divaksinasi menunjukkan imunogenisitas yang baik, baik untuk regimen intramuskular (IM) Essen, IM Zagreb, maupun intradermal sebagai berikut :
 - i. Studi Zhang, 2011 (n=168, tidak disebutkan batasan usia, regimen IM Essen) menunjukkan bahwa pada hari ke-45, nilai GMT 16,13 IU/mL dan serokonversi 100%.
 - ii. Studi Shi, 2017 (n=319, tidak ada batasan usia, regimen IM Essen) menunjukkan bahwa pada hari ke-42, nilai GMT 12,29 (11,16-13,51) dan serokonversi 100%.
 - iii. Studi Shi, 2017 (n=233, tidak ada batasan usia, regimen IM Zagreb) menunjukkan bahwa pada hari ke-42, nilai GMT 9,59 (8,45-10,73) dan serokonversi 100%.
 - iv. Studi M5-2 Phase III Zagreb Regimen China (n=20, 10-50 tahun, IM Zagreb) menunjukkan bahwa pada hari ke-45, nilai GMT 1 : 1,33 dan serokonversi 100%.
 - v. Studi M5-5 Phase IV (RC5703 ID Regimen Thailand Children) (n=14, 1-15 tahun, regimen ID) menunjukkan bahwa pada hari ke-42, nilai GMT 14,4 (95%CI 11,51-

22,83) dan serokonversi 100%.

- c. Penggunaan Speeda pada subjek pasca paparan bersamaan dengan rabies immunoglobulin (studi RC5703 ID Regimen Thailand Children, n=25, usia 1-15 tahun) menunjukkan bahwa pada hari ke 42, nilai GMT 16,17 (95%CI 14,32-28,08) dan serokonversi 100%.

2. Keamanan

- a. Speeda dapat ditoleransi baik pada subjek pra-paparan maupun pasca paparan.
- b. Efek samping yang terjadi pada subjek pra-paparan yang menerima injeksi intradermal antara lain nyeri, kemerahan, demam [M5-3 Phase III CSR ID Regimen Philippines], sedangkan efek samping yang terjadi pada subjek yang menerima vaksin secara intramuskular antara lain nyeri, gatal, kemerahan [Tantawichien, et al 2014].
- c. Efek samping yang terjadi pada subjek pasca-paparan adalah sebagai berikut:
 - i. Efek samping yang terjadi pada subjek yang menerima regimen IM Zagreb antara lain demam (16,8%), fatigue (2,3%), nyeri lokal (13,3%) dan pembengkakan lokal (1,8%).
 - ii. Efek samping yang terjadi pada subjek yang menerima regimen IM Essen antara lain demam (8%), fatigue (1,6%), nyeri lokal (6,7%).
 - iii. Efek samping yang terjadi pada subjek yang menerima regimen intradermal antara lain eritema (66,7%), indurasi (46,8%), nyeri (25%) dan gatal (26,9%), myalgia (12,8%) dan demam (5,1%).

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Penyakit rabies masih menjadi masalah kesehatan di Indonesia, hanya 8 dari 34 provinsi yang bebas rabies. Data 2015-2019 menyebutkan kasus gigitan hewan penular 404.306 kasus dan 544 kematian. KLB dilaporkan terjadi pada tahun 2019 di Nusa Tenggara Barat. Kebutuhan akan vaksin rabies baru diharapkan dapat menjadi alternatif untuk mencegah terjadinya KLB di Indonesia.

Penyakit rabies terjadi di lebih dari 150 negara di seluruh dunia dengan prevalensi yang lebih tinggi di negara berkembang dibandingkan di negara-negara industri. Konsentrasi kasus rabies banyak terjadi pada populasi rentan, tingkat ekonomi rendah, dan daerah pedalaman.

Di Indonesia, sebagian besar kasus rabies pada manusia berasal dari gigitan anjing yang terinfeksi, lainnya berasal dari kucing dan kera. Dari 34 provinsi di Indonesia, hanya 8 provinsi bebas rabies, yaitu Kepulauan Riau, Bangka Belitung, Papua, Papua Barat, DKI Jakarta, Jawa Tengah, Yogyakarta, dan Jawa Timur. Sedangkan 26 provinsi lainnya masih endemis rabies. Data tahun 2015-2019 menunjukkan kasus gigitan hewan penular rabies dilaporkan berjumlah 404.306 kasus dengan 544 kematian. Lima provinsi dengan jumlah kematian tertinggi yaitu Sulawesi Utara, Kalimantan Barat, Sulawesi Selatan, Sumatera Utara, dan Nusa Tenggara Timur. Kejadian luar biasa (KLB) rabies terakhir dilaporkan terjadi pada tahun 2019 di Kabupaten Dompu, Nusa Tenggara Barat.

Vaksin rabies yang saat ini terdaftar yaitu Verorab (Sanofi Pasteur Perancis), Chirorab (PT Triman / Chiron Behring Vaccines Pvt, Ltd, India), Rabivax S (PT Indofarma / Serum Institute of India).

Speeda merupakan vaksin rabies strain L.Pasteur PV 2061 yang dipropagasi dalam sel Vero dan dilakukan inaktivasi virus oleh β propiolactone. Speeda terdaftar dengan bentuk sediaan Serbuk Injeksi + Pelarut. Zat tambahan yang digunakan adalah Human Albumin, Dextran 40, Sodium Dihydrogen Phosphate Dihydrate, Disodium Hydrogen Phosphate Dodecahydrate dan Sodium Chloride. Speeda dikemas dalam Vial dengan 2 besar kemasan, yaitu Box 1 dosis terdiri dari : vaksin 1 vial (@ 1 dosis) dan pelarut 1 ampul (@ 0.5 ml) dan 1 *disposable syringe* dan Box 5 dosis terdiri dari : vaksin 5 vial (@ 1 dosis) dan pelarut 5 ampul (@ 0.5 ml). Vaksin ini harus disimpan pada suhu 2-8°C.

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

- Aspek yang menguntungkan:
 - i. Penggunaan Speeda sebagai vaksinasi primer (hari ke 0, 7 dan 28) pada subjek pra paparan menunjukkan imunogenisitas yang baik, diberikan secara intradermal dan intramuskular, dengan serokonversi mencapai 98-100%.
 - ii. Penggunaan Speeda pada subjek pasca paparan yang belum divaksinasi menunjukkan

- imunogenisitas yang baik, baik untuk regimen intramuskular (IM) Essen, IM Zagreb, maupun intradermal dengan tingkat serokonversi mencapai 100%.
- iii. Penggunaan Speeda pada subjek pasca paparan bersamaan dengan rabies immunoglobulin juga menunjukkan imungenisitas yang baik dengan serokonversi 100%.
 - iv. Speeda dapat ditoleransi baik pada subjek pra-paparan maupun pasca paparan
- Aspek yang tidak menguntungkan :
 - i. Efek samping yang terjadi pada subjek pra-paparan yang menerima injeksi intradermal antara lain nyeri, kemerahan, demam sedangkan pada subjek yang menerima vaksin secara intramuskular antara lain nyeri, gatal, kemerahan
 - ii. Efek samping yang terjadi pada subjek pasca-paparan antara lain:
 - Regimen IM Zagreb dan IM Essen: demam, fatigue, nyeri lokal.
 - Regimen intradermal: eritema, indurasi, nyeri dan gatal.
 - Ketidakpastian dan keterbatasan :
 - i. Belum ada studi pada pasien immunocompromised dan ibu hamil menyusui.

Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:
Secara keseluruhan vaksin ini menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan infeksi virus rabies. Risiko keamanan penggunaan vaksin minimal, dapat diprediksi dan tidak ada *issue* keamanan baru. Keamanan dan kemanfaatan penggunaan vaksin pada pasien immunocompromised dan ibu hamil menyusui yang belum dapat dipastikan, dikomunikasikan pada Informasi Produk. Berdasarkan hal tersebut, manfaat vaksin Speeda dipertimbangkan lebih besar dari risikonya

KEPUTUSAN
Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Speeda dengan **indikasi dan posologi** sesuai yang diajukan sebagai berikut:

Indication
The vaccine can induce immunity against rabies virus in recipients following immunization, it is used to protect against rabies.
Pre-exposure (PrEP)
WHO recommends PrEP for individuals at high risk of RABV exposure. These include sub-population in highly endemic settings with limited access to timely and adequate PEP, individuals at occupational risk, and travelers who may be at risk of exposure. A booster injection should be administered when VNA levels fall to < 0.5 IU/mL.
Post-Exposure (PEP)
The indication and procedure for PEP depend on the type of contact with the suspected rabid animal and immunization status of the patient. For categories II and III, thorough washing and flushing with soap or detergent and copious amounts of water of all bite wounds and scratches should be done immediately, or as soon as possible. Depending on the characteristic of the wound, antibiotics, analgesics and a tetanus vaccination may be indicated.

Severity Category of Exposure		Recommended Treatment
I	Touching or feeding animals, animal licks on intact skin (no exposure);	None
II	Nibbling of uncovered skin, minor scratches or abrasions without bleeding (exposure);	Administer vaccine immediately
III	Single or multiple transdermal bites or scratches, contamination of mucous membrane or broken skin with saliva from animal licks, exposures due to direct contact with bats (severe exposure)	Administer Rabies immunoglobulins and vaccine immediately

Posology

To reconstitute the vaccine, introduce the diluent 0.5 mL into the vial of powder and shake thoroughly until the powder is dissolved completely. The solution should be homogenous, clear and free of any particles. Withdraw the solution in a syringe.

1. Intramuscular administration:

1 dose (0.5 mL) of vaccine is administered by intramuscular route into the deltoid area of the arm from adults and children aged ≥ 2 years, and the anterolateral area of the thigh for children aged < 2 years.

2. Intradermal administration:

1 dose (0.1 mL) of vaccine (per site) is administered by intradermal route into the deltoid area of the arm for all age groups.

Pre-exposure vaccination:

Three doses should be administered on Day 0, Day 7, and Day 21 or Day 28.

Post-exposure Vaccination:

1. Wound Treatment.

The wound of all bites and scratches should be immediately washed and flushed thoroughly with clean water or soap solution repeatedly and the apply tincture of Iodine or alcohol repeatedly to the wound. Depending on the severity of the wound, rabies immunoglobulin (RIG) may have to be administered in association with the vaccine

2. Vaccination of non-immunized subjects

- *Essen regimen (1-1-1-1-1); The five-dose (0.5 ml/dose) regimen is administered intramuscularly on day 0, 3, 7, 14 and 28.*
- *Zagreb regimen (2-0-1-0-1); The four-dose (0.5 mL/dose) regimen is administered intramuscularly as two doses on day 0 (one dose in the right and one in the left arm (deltoid area), and then one dose in deltoid area on days 7 and day 21.*
- *Modified TRC-ID regimen (2-2-2-0-2) ; One dose of vaccine, in a volume of 0.1 mL is administered intradermally at two different sites, usually the left and right upper arm (deltoid area) on days 0, 3, 7, and 28.*

In the case of category III exposure, RIG should be administered only once, preferably at the initiations of PEP. For optimal effectiveness, the maximum dose calculation for RIG is 40 IU/kg body weight for equine derived RIG (eRIG), and 20 IU/kg body weight for human derived RIG (hRIG). RIG should be infiltrated into and around the wound.

3. Vaccination of fully immunized subjects

- *For repeat exposure < 3 months after a previous exposure, and has already received a complete PEP, only wound treatment is required, neither vaccine nor RIG is needed.*
- *For repeat exposure > 3 months after a previous exposure, the PEP schedule for previously immunized individuals should be followed; RIG is not indicated.*