

Published Assessment Report

PNEUMOVAX 23

INFORMASI PRODUK

Nama obat jadi	: Pneumovax 23
Bentuk sediaan	: Larutan Injeksi
Zat aktif	: Pneumococcal polysaccharide serotypes; 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F (25 mcg for each serotype)
Kemasan	: Dus, 1 <i>pre-filled syringe @ 0,5 ml</i> Dus, 10 <i>pre-filled syringe @ 0,5 ml</i>
Pendaftar	: PT. Merck Sharp Dohme Pharma Tbk, Indonesia
Produsen	: MSD Corp, West Point USA, untuk MSD BV., Haarlem, Netherland
Kategori registrasi	: Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan	: <i>PNEUMOVAX 23 is indicated for vaccination against pneumococcal disease caused by those pneumococcal types 1, 2, 3, 4, 5, 7F, 8, 9N, 12F, 14**, 18C, 23F**.</i>

Effectiveness of the vaccine in the prevention of pneumococcal pneumonia and pneumococcal bacteremia has been demonstrated in controlled trials in South Africa and France and in case-controlled studies. Vaccination with PNEUMOVAX 23 is recommended for persons 50 years of age or older.

PNEUMOVAX 23 may not be effective in preventing infection resulting from basilar skull fracture or from external communication with cerebrospinal fluid.

Posologi yang diajukan	: <i>Timing of Vaccination</i> <i>Pneumococcal vaccine should be given at least two weeks before elective splenectomy, if possible. For planning cancer chemotherapy or other immunosuppressive therapy (e.g., for patients with Hodgkin's disease or those who undergo organ or bone marrow transplantation), the interval between vaccination and initiation of immunosuppressive therapy should be at least two weeks. Vaccination during chemotherapy or radiation therapy should be avoided. Pneumococcal vaccine may be given several months following completion of chemotherapy or radiation therapy for neoplastic disease. In Hodgkin's disease, immune response to vaccination may be suboptimal for two years or longer after intensive chemotherapy (with or without radiation). For some patients, during the two years following the completion of chemotherapy or other immunosuppressive therapy (with or without radiation), significant improvement in antibody response has been observed, particularly as the interval between the end of treatment and pneumococcal vaccination increased. Persons with asymptomatic or symptomatic HIV infection should be vaccinated as soon as possible after their diagnosis is confirmed.</i>
------------------------	---

Use With Other Vaccines

It is recommended that pneumococcal vaccine may be administered at the same time as influenza vaccine (by separate injection in the other

arm) without an increase in side effects or decreased antibody response to either vaccine†. In contrast to pneumococcal vaccine, influenza vaccine is recommended annually, for appropriate populations. PNEUMOVAX 23 and ZOSTAVAX should not be given concurrently because concomitant use in a clinical trial resulted in reduced immunogenicity of ZOSTAVAX. In this trial, the immunogenicity of PNEUMOVAX 23 was not affected by ZOSTAVAX. Consider administration of the two vaccines separated by at least 4 weeks.*

Revaccination

All persons ≥ 65 years of age who have not received vaccine within 5 years (and were < 65 years of age at the time of vaccination) should receive another dose of vaccine. Because data are insufficient concerning the safety of pneumococcal vaccine when administered three or more times, revaccination following a second dose is not routinely recommended

Method of Administration

Subcutaneous or intramuscular injection. The recommended injection site is the deltoid region.

Administer a single 0.5 mL dose of PNEUMOVAX 23 subcutaneously or intramuscularly (preferably in the deltoid muscle or lateral mid-thigh), with appropriate precautions to avoid intravascular administration.

PENGANTAR

Pneumovax 23 yang didaftarkan oleh PT Merck Sharp Dohme Pharma Tbk merupakan vaksin pneumonia polysaccharida 23 serotipe. Setiap 0,5 mL mengandung 25 mcg dari tiap serotype yang dilarutkan dalam larutan salin isotonik yang mengandung pengawet fenol 0,25%.

Vaksin ini merupakan vaksin pneumonia non konjugasi yang berisi 23 serotipe. Di Indonesia telah beredar vaksin pneumonia konjugasi 10 dan 13 serotipe.

Vaksin ini telah beredar di US, UK, Kanada dan Australia. Mengingat vaksin ini merupakan vaksin baru, maka evaluasi dilakukan terhadap aspek mutu, khasiat dan keamanan. Untuk aspek efikasi dan keamanan dilakukan evaluasi terhadap data non klinik dan klinik.

ASPEK MUTU

Pengantar

Produk jadi Pneumovax 23 disediakan dalam bentuk cairan injeksi berisi 23 *serotype pneumococcal polysaccharide Danish type* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Vaksin ini tersedia dalam kemasan *pre-filled syringe* 1 dosis, dimana setiap dosis mengandung tidak kurang dari 25 mcg dari tiap 23 *polysaccharide*. Vaksin mengandung eksipien yang terdiri atas *sodium chloride* sebagai isotonisitas, fenol sebagai pengawet dan WFI. Produk harus disimpan pada suhu 2-8°C.

Zat Aktif

Zat aktif Pneumovax 23 merupakan *purified capsular polysaccharide* dari 23 serotype *Streptococcus pneumoniae*. Serotype ini menggunakan sistem penamaan Danish, yaitu 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F dimana setiap *type capsular polysaccharide* mempunyai struktur *monomeric repeat unit* yang khas.

Diserahkan struktur dari 23 serotype yang terdapat dalam vaksin Pneumovax 23. Bulk zat aktif diproduksi dan diuji di fasilitas produksi Merck Sharp & Dohme Corp., West Point, USA. Secara garis besar, proses produksi bulk zat aktif dibagi menjadi beberapa tahap yaitu fermentasi, *recovery* dan purifikasi. Final volume untuk tahap fermentasi adalah sekitar 2.600 L, sedangkan untuk tahap *recovery* dan purifikasi bervariasi tergantung *serotype*. Proses dimulai dengan *thawing working seed* untuk proses fermentasi, kemudian dilanjutkan ke tahap inaktivasi menggunakan fenol. Bulk yang sudah diinaktivasi kemudian dilanjutkan ke tahap pemurnian yang terdiri dari beberapa tahap hingga didapatkan zat aktif *final purified powder* yang kemudian disimpan dalam *polycarbonate centrifuge bottles* dengan *polypropylene caps* yang disimpan pada suhu -70 ± 10 °C. Parameter proses yang kritis, uji IPC dan release telah ditetapkan untuk mengendalikan proses. Kontrol terhadap tahapan kritis dalam proses produksi ditetapkan.

Sumber dari *pneumococcal master seed* dan medium yang digunakan dalam pembuatan *pre-master isolate*, *master seeds* dan *working seeds* dideskripsikan dengan lengkap. Pembuatan MCB dan WCB dilakukan dengan proses produksi yang dijelaskan dengan rincian yang memadai dan dengan pengujian yang mengikuti persyaratan WHO dan US FDA. Diserahkan juga informasi bahan bersumber hewan yang digunakan dalam proses produksi.

Kontrol terhadap tahap kritis dan intermediate diserahkan. Prosedur pengujian dan ringkasan validasi metode uji IPC diberikan dengan hasil yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan. Validasi proses produksi zat aktif dari 23 *serotype* diserahkan dengan hasil validasi menunjukkan proses produksi konsisten dan memenuhi kriteria penerimaan validasi yang ditetapkan. Karakterisasi terhadap zat aktif telah dilakukan secara memadai. Impurities telah diidentifikasi dan kadarnya terkontrol secara memadai.

Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan mencakup parameter uji, informasi metode uji serta kriteria penerimaan. Informasi prosedur uji diserahkan serta telah divalidasi. *Shelf life* zat aktif didukung dengan data stabilitas sampai 15 tahun pada -70 ± 10 °C pada wadah *polycarbonate centrifuge bottles*.

Obat jadi

Proses produksi dan pengemasan primer dilakukan di fasilitas produksi Merck Sharp & Dohme Corp., West Point, USA dan proses *labelling* dan pengemasan sekunder dilakukan difasilitas produksi Merck Sharp & Dohme BV, Netherland. Vaksin diproduksi pada skala 200 kg.

Proses produksi secara umum terdiri atas formulasi, filtrasi dan *filling*. Proses produksi diserahkan dengan rician yang memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Diserahkan juga pemeriksaan terhadap produk *intermediate* vaksin, yaitu *filtered polyvalent bulk*. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan, mencakup proses formulasi, *filling* 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 kapabilitas proses, hasil uji *bets* yang digunakan dalam uji klinik dan hasil validasi proses skala komersil.

Data stabilitas obat jadi mendukung penyimpanan obat jadi selama 24 bulan pada suhu 2-8°C.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi farmakologi dan toksikologi yang sesuai standar GLP tidak dilakukan dengan justifikasi pengembangan klinik, registrasi dan pemasaran Pneumovax dilakukan tahun 1970 -1980, mendahului keluarnya *Guidelines on Nonclinical Pharmacological and Toxicological Testing of Vaccines (European Medicine Agency's Note for Guidance on Preclinical Pharmacological and Toxicological Testing of Vaccines, 1997 dan World Health Organization's Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines, 2003)*.

Setelah vaksin ini mendapatkan lisensi di US, studi toksikologi dosis tunggal non-GLP dilakukan pada tikus untuk mengevaluasi respon terhadap dosis. Sebagai tambahan, dilakukan pula studi toksisitas abnormal pada mencit dan guinea pig.

Studi toksisitas non GLP dilakukan pada tikus untuk mengetahui respon dosis dan *time course*. Studi ini melibatkan 30 tikus Sprague Dawley betina, yang dibagi menjadi 5 kelompok. Satu kelompok diberikan plasebo (sodium klorida dengan fenol 0.25%), dan 5 kelompok lain diberikan V110 (Pneumovax 23) dengan dosis 25µg (*full human dose*), 12.5 µg, 6.25 µg, 3.125 µg dan 1.56 µg. Pemberian *full human dose* pada tikus setara dengan 200 kali pada manusia (berdasarkan bobot tikus 300g dan manusia 60 kg). Hasil evaluasi studi ini menunjukkan tidak ada kematian atau gejala klinik yang timbul. Pengukuran terhadap antibodi IgM menunjukkan respon maksimal terjadi pada hari ke 8.

Studi keamanan non klinik vaksin lot komersial dilakukan pada dua spesies yaitu mencit dan guinea pigs. Dosis yang digunakan yaitu 0,5 ml. Lot tersebut dinyatakan memenuhi syarat apabila (1) seluruh hewan hidup (2) hewan tersebut tidak menunjukkan respon yang tidak spesifik atau respon yang diharapkan dari produk tersebut (3) hewan uji tidak menunjukkan penurunan berat badan dari injeksi vaksin sampai akhir studi. Lot yang diuji dinyatakan memenuhi persyaratan tersebut di atas.

Studi Klinik

Diserahkan studi klinik untuk mendukung efikasi dan keamanan Pneumovax 23 pada dewasa. Tidak ada studi yang mendukung efikasi dan keamanan pada anak dua tahun ke atas. Studi klinik yang diserahkan terdiri dari:

- 1 studi fase 1: studi RCP23B001 yang membandingkan antara proses lama dan baru PNEUMOVAX.
- 7 studi fase 3: studi P776, P004, P011, P012, P007, P007V1, dan P018-01. Dari ke 7 studi ini, 1 studi (P776) yang mengukur ke 23 serotype.
- Jurnal terpublikasi: Andrews, J.Nick, et al. *Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales*. Vaccine 30 (2012). 6802-6808.

1. Studi RCP23B001 *Pneumococcal Vaccine V110 : Human Potency Test (2005)*.

Studi ini bertujuan untuk mengkonfirmasi imunogenisitas dan keamanan dari V110 (Vaksin Pneumonia 23 valen produksi baru) dibanding Pneumovax (produksi lama), keduanya diproduksi oleh Merck, USA. Hasil studi menunjukkan:

- Nilai GMT kedua kelompok vaksin di atas *threshold value* WHO (0,35 mcg/mL). GMT ke 23 serotype berkisar antara 1.5 - 21.9 pg/ml pada V110 dan 1.4 - 20.0 ug/ml pada Pneumovax. Rasio GMT V110 terhadap Pneumovax berkisar antara 0.7 - 1.38, dan dinyatakan serupa karena > 0.5. Rerata geometrik dari peningkatan titer antibodi dilaporkan 2.3-15.3 (V110) vs 2.1 - 14.8 (Pneumovax). Sedangkan tingkat respon antibodi 82.8%-96.9% vs 79.7%-98.4% kecuali serotype 3 yang hanya 51.6% vs 56.3%.
- Tidak ada SAE yang dilaporkan, tidak ada subyek yang mengundurkan diri karena AE. Kejadian AE yang dilaporkan secara keseluruhan yaitu 75.4% pada V110 vs 92,3% pada Pneumovax, sebagian besar ringan.

2. Studi Fase III – P776. *Study of Safety and Antigenicity of 23 valent pneumococcal Polysaccharide Vaccine* (1983).

Studi ini bertujuan untuk mengukur respon antibodi sebelum dan setelah vaksinasi, serta untuk menginvestigasi kejadian dan keparahan reaksi lokal dan sistemik setelah pemberian vaksin. Studi ini dilakukan di Jepang, melibatkan 163 subyek 19-80 tahun, sehat dan high risk. Hasil studi:

- Pengamatan imunogenisitas pada 30 subjek menunjukkan nilai GMT berkisar antara 2.2 – 6.8. persentase subyek dengan peningkatan antibodi 2 kali atau lebih berkisar antara 60-100% dengan GMT pasca vaksinasi 2045-16211 (RIA).
- Profil keamanan pada pengamatan selama 5 hari menunjukkan reaksi lokal dan reaksi sistemik cenderung *less frequent* dan *less severe* pada usia 50-69 dan ≥ 70 dibanding ≤ 49 tahun. Reaksi lokal yang paling sering terjadi adalah nyeri (40,5%), indurasi (8,6%) dan pembengkakan (6,1%). Reaksi sistemik yaitu myalgia/arthritis (14,7%), malaise (6,7%), menggigil (5,5%).

3. Studi Fase III – P011 : *A Study of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Pneumovax 23 in Healthy Adults in India-A Registration Study* (2005 – 2006).

Studi ini bertujuan untuk menjelaskan keamanan, tolerabilitas dan imunogenisitas Pneumovax pada dewasa sehat. Disain studi *open label, non randomized*. Studi ini berdurasi 1 bulan. Hasil studi:

- Dari 2 serotipe yang diukur, keduanya di atas *threshold value* WHO (serotipe 1 sebesar 5.4 μ g/ml dan serotipe 6 sebesar 13.5 μ g/ml).
- Sebanyak 39 (29,5%) subyek mengalami AE, dimana 35 (26,5%) terkait vaksin. AE yang paling sering dilaporkan yaitu nyeri pada tempat suntikan 22.7%, pembengkakan pada tempat suntikan (9,8%). Eritema pada tempat suntikan (6.8%) pirexia (6.1%). Sebagian AE memiliki intensitas ringan 59,57 % dan sedang 33,33%. Sampai dengan hari ke 15, demam grade 1 (>37.8 C and <38.5 C) terjadi pada 7 subyek (5,3%) dan grade 2 (≥ 38.5 C dan <39 C) terjadi pada 1 subyek (0,8%). Tidak ada laporan SAE dan kematian.

4. Studi fase III – P012 : *A Double-Blind Comparative And Randomised Study In Healthy Adults Of The Safety, Tolerability, And Immunogenicity Of Pneumovax® II Formulated With Either All New Process Polysaccharides Or All Current Process Polysaccharides* (2005 – 2006).

Studi ini memiliki tujuan primer yaitu membandingkan GMT pasca vaksinasi Pneumovax II (proses baru) vs Pneumovax II (proses lama) untuk serotipe 3 dan 8. Keduanya menunjukkan GMT proses baru non inferior dibanding proses lama (serotipe 3 : 1.40 vs 1.24 μ g/ml ; serotipe 8 : 10.78 vs 9.72 μ g/ml). Profil keamanan Pneumovax menunjukkan lebih banyak AE pada proses baru dibanding proses lama.

5. Studi fase III P004 – *A Double blind, Single-Dose, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety of Revaccination With Polyvalent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (Pneumovax 23)* [1986].

Studi ini bertujuan untuk membandingkan keamanan dan toleransi dari *re-challenge* dengan Pneumovax 23 (PN23) terhadap plasebo pada kelompok subyek yang telah divaksinasi 4 tahun sebelumnya atau lebih dengan Pneumovax 14 valen.

- Dari 6 serotipe yang diukur, GMT kelompok revaksinasi (2.48 – 4.27 μ g/ml) lebih baik daripada plasebo (1.30 – 1.66 μ g/ml). 5 tahun setelah vaksinasi, diamati peningkatan titer GMT dari *baseline* pada kelompok revaksinasi lebih tinggi dibanding plasebo (0.85 – 1.65 kali vs 0.31 – 0.70)
- Profil keamanan diperoleh melalui pengamatan selama 5 hari. Kelompok revaksinasi memiliki proporsi subyek melaporkan AE yang lebih tinggi dibandingkan plasebo dalam hal : AE, AE pada tempat suntikan, AE terkait vaksin pada tempat suntikan, AE

pada tempat suntikan yang terkait vaksin ($p \leq 0.001$ untuk seluruhnya). Sementara itu untuk AE sistemik, dinyatakan tidak berbeda bermakna.

6. Studi fase III – P007V1 – *MRL Clinical Study Report, Multicenter study : A Multicenter, Double blind study of the Safety, Tolerability and Immunogenicity of revaccination With Pneumovax 23 Vaccine (Pneumococcal Vaccine Polyvalent, Merck & Co., Inc) in Adults 50 years of Age or Older* (1997 – 1998).

Studi ini bertujuan untuk menunjukkan tolerabilitas (AE lokal) dan imunogenisitas dari revaksinasi Pneumovax 23 pada dewasa ≥ 65 tahun yang 3-5 tahun sebelumnya telah mendapat vaksin ini. Hasil studi menunjukkan:

- Dari 8 serotipe yang diukur, untuk usia ≥ 65 tahun subyek yang mendapat vaksin memiliki GMT lebih tinggi daripada plasebo (1.5 – 17.6 vs 1.0 – 16.8 $\mu\text{g/ml}$ untuk kelompok I ; 1.7 – 29.5 vs 0.9 – 9.1 $\mu\text{g/ml}$ untuk kelompok III). Demikian halnya untuk usia 50-64 tahun (1.7 – 23.9 vs 1.2 vs 14.9 $\mu\text{g/ml}$ untuk kelompok II ; 2.2 – 30.5 vs 1.1 – 9.4 $\mu\text{g/ml}$ untuk kelompok IV.)
- Secara umum, AE lokal dan sistemik per kelompok usia lebih tinggi pada kelompok revaksinasi daripada kelompok vaksinasi primer. Kelompok usia ≥ 65 tahun dan 50-64 tahun, memiliki kejadian moderate pain, severe pain, dan large induration yang lebih tinggi pada revaksinasi daripada vaksinasi primer (30,6 vs 10,4%) dan (25,5 vs 18,9%). Kejadian AE sistemik sebanding antara kedua kelompok pada usia ≥ 65 tahun dan 50-64 tahun.

7. Studi fase III - P00710. *A Multicenter, open label extension study of the safety, tolerability and immunogenicity of revaccination with Pneumovax 23 (Pneumococcal Vaccine Polyvalent) in older adult* (2007-2008).

Studi ini bertujuan untuk membandingkan profil imunogenisitas setelah revaksinasi kedua terhadap fase *extension* revaksinasi pertama, serta fase inisial vaksinasi primer terhadap fase inisial revaksinasi pertama. Revaksinasi diberikan sekitar 10 tahun setelah vaksinasi sebelumnya pada studi P007. Studi menunjukkan:

- Titer antibodi hanya diukur untuk 8 serotipe, dan berkisar antara 0,6 – 10,3 pada Hari ke-1 dan dari 1.2 - 18 $\mu\text{g/ml}$ pada hari ke-30, lebih tinggi dari *threshold* (0,35 $\mu\text{g/ml}$) untuk seluruh serotipe.
- Tidak ada SAE yang dilaporkan untuk kedua kelompok. Terdapat kejadian AE yang lebih tinggi pada subyek yang menerima revaksinasi ke 2 (85%) dibanding revaksinasi ke 1 (69%). AE mayoritas ringan.

8. Studi 018-01 : *A phase III, open label clinical trial to study the safety and immunogenicity of V110 in subjects 50 years of age and older and in subjects 2 to 49 years of age at increased risk for pneumococcal disease from the Russian population* (2013).

Studi ini bertujuan untuk menilai imunogenisitas dan keamanan pada subyek usia 2-49 tahun yang berisiko tinggi terkena infeksi pneumonia dan subyek usia lebih dari 50 tahun. Hasil studi:

- Hanya 5 serotipe yang diukur yaitu 1, 6B, 14, 19F dan 23F. Kenaikan IgG ≥ 2 kali dialami oleh 81 – 92 % subyek (≥ 50 tahun : 79,2% - 89,6%; 18-49 tahun : 70,4% - 92,6%; 14-17 tahun : 75%-100% ; 7-13 tahun : 55,6% -100% dan 2-16 tahun : 75%-100%). Nilai GMC pasca vaksinasi berkisar antara 3,2 hingga 20,4 (ELISA). Nilai antibodi ini lebih besar daripada cut off (WHO 0,35 mcg/ml) namun tidak ada pengukuran nilai OPA sesuai standar WHO.
- Secara keseluruhan 25 (24,5%) subyek mengalami AE dan 21 diantaranya mengalami AE yang berhubungan dengan vaksinasi. Pada usia 2-6 tahun, 7 (58,3%) subyek mengalami AE dan 5 (41,7%) berhubungan dengan vaksin. Pada usia 7-13 tahun, 5 (55,6%) subyek mengalami AE dan 4 (44,4%) berhubungan dengan vaksin. Pada usia 14-17 tahun, 1 (25%) subyek mengalami AE dan berhubungan dengan vaksin. Pada

usia 18-49 tahun, 6 (22,2%) subyek mengalami AE dan 5 (18,5%) berhubungan dengan vaksin. Jika dilihat berdasarkan usia, semakin muda maka semakin banyak AE yang terjadi.

9. Andrews, J.Nick, et al. *Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. Vaccine* 30 (2012). 6802-6808.

Studi ini menilai dampak program vaksinasi PPV23 (Pneumovax 23) dalam menurunkan kejadian invasive pneumococcal diseasedan menilai efektifitas vaksin (VE) menggunakan dataset surveilen nasional. Subjek yang diteliti berusia ≥ 65 tahun. Pemastian penyebab IPD dilakukan melaui kultur dan deteksi antigen menggunakan PCR. Hasil studi sebagai berikut:

Antara tahun 1998/99 hingga 2009/10 terdapat 31,048 kasus IPD terkonfirmasi dengan kultur. Setelah program kampanye vaksinasi PPV23 tidak ada penurunan kejadian IPD yang disebabkan oleh serotipe yang terdapat dalam vaksin tersebut. Usia 65-74 tahun sebelum vaksinasi PPV23 *incidence rate* 17,58/100.000 dan setelah vaksinasi PPV23 diberikan (tetapi sebelum PCV7 tersedia) menjadi 17,95 (2005/06). Usia 75-79 tahun sebelum vaksinasi PPV23 *incidence rate* 28,74/100.000 dan setelah vaksinasi PPV23 menjadi 27,38 (2005/06). Usia ≥ 80 tahun tahun sebelum vaksinasi PPV23 *incidence rate* 49,78/100.000 dan setelah vaksinasi dengan PPV23 menjadi 49,20 (2005/06). *Serotype-specific* VE berbeda beda antar serotipe ($p=0.005$) dan paling rendah pada serotipe 3 (-23%). VE tertinggi yaitu serotipe 4 (52%), 7F (51%), 12F(63%) dan 14 (60%).VE menurun dari 48% (95% CI, 32-60%) dalam 2 tahun setelah vaksinasi menjadi 15% (95% CI, -3 30%) setelah 5 tahun

Evaluasi Khasiat dan Keamanan

Kemanfaatan Pneumovax 23 untuk pencegahan *pneumococcal disease* dapat ditunjukkan berdasarkan hal-hal sebagai berikut:

1. Studi 776 yang melibatkan 30 subjek usia 19-80 tahun menunjukkan kenaikan nilai GMT 23 serotipe berkisar antara 2,2 – 6,8. Persentase subjek dengan peningkatan antibodi 2 kali atau lebih berkisar antara 60-100% dengan GMT pasca vaksinasi 406-16211 mcg/mL (RIA).
2. Jurnal terpublikasi *Andrews 2012* menunjukkan *Vaccine Effectiveness* (VE) pada subjek usia ≥ 65 tahun di Inggris berkisar antara -23 hingga 63% dan tidak adanya penurunan kasus IPD yang disebabkan serotipe yang terkandung dalam vaksin. VE menurun dari 48% (95%CI 32-60%) dalam 2 tahun setelah vaksinasi menjadi 15% (95% CI -3 – 30%) setelah 5 tahun.
3. Vaksin ini diperlukan untuk melengkapi vaksin pneumonia di indonesia karena jumlah serotipe lebih lengkap yaitu 23 serotipe, sementara yang tersedia di Indonesia saat ini yaitu 10 dan 13 serotipe.
4. Kekurangan efikasi dapat dilengkapi dengan mempersyaratkan studi *effectiveness* pasca pemasaran di Indonesia.

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Pneumovax 23 merupakan vaksin pneumonia polysaccharida 23 serotipe yang mengandung 25 mcg dari tiap serotype yang terdiri dari 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F dimana setiap *type capsular polysaccharide* mempunyai struktur *monomeric repeat unit* yang khas.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, pembuatan zat aktif yang dimulai dari *master cell bank* dan produk jadi Pneumovax 23 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 bets yang konsisten. Parameter kritis dan atribut mutu kritis ditetapkan dan dimonitor selama proses pembuatan. Hasil pengujian memenuhi spesifikasi yang ditetapkan termasuk pengujian impurities. Masa kadaluarsa produk telah dibuktikan dengan hasil studi stabilitas yang menunjukkan kestabilan mutu produk selama penyimpanan.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi non klinik dan klinik, vaksin Pneumovax 23 memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

a. Aspek yang menguntungkan

- i. Vaksin Pneumovax memberikan respon imun yang bagus untuk pencegahan *pneumococcal disease* yang ditunjukkan oleh:
 - Studi 776 yang melibatkan 30 subjek usia 19-80 tahun menunjukkan kenaikan nilai GMT 23 serotipe berkisar antara 2,2 – 6,8. Persentase subjek dengan peningkatan antibodi 2 kali atau lebih berkisar antara 60-100% dengan GMT pasca vaksinasi 406-16211 mcg/mL (RIA).
 - Jurnal terpublikasi *Andrews 2012* menunjukkan *Vaccine Effectiveness* (VE) pada subjek usia ≥ 65 tahun di Inggris berkisar antara -23 hingga 63% dan tidak adanya penurunan kasus IPD yang disebabkan serotipe yang terkandung dalam vaksin. VE menurun dari 48% (95%CI 32-60%) dalam 2 tahun setelah vaksinasi menjadi 15% (95% CI -3 – 30%) setelah 5 tahun.
- ii. Vaksin ini diperlukan untuk melengkapi vaksin pneumonia di Indonesia karena jumlah serotipe lebih lengkap yaitu 23 serotipe, sementara yang tersedia di Indonesia saat ini yaitu 10 dan 13 serotipe.

b. Aspek yang tidak menguntungkan

- i. Kejadian *Adverse Events* yang dilaporkan secara keseluruhan yaitu sebagian besar ringan.
- ii. Hasil evaluasi studi toksikologi menunjukkan tidak ada kematian atau gejala klinik yang timbul.

c. Ketidakpastian dan keterbatasan

- i. Studi farmakologi dan toksikologi yang sesuai standar GLP tidak dilakukan dengan justifikasi pengembangan klinik, registrasi dan pemasaran Pneumovax dilakukan tahun 1970 -1980, mendahului keluarnya *Guidelines on Nonclinical Pharmacological and Toxicological Testing of Vaccines (European Medicine Agency's Note for Guidance on Preclinical Pharmacological and Toxicological Testing of Vaccines, 1997 dan World Health Organization's Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines, 2003)*. Studi dilakukan pada standar non-GLP dengan hasil menunjukkan adanya keamanan pada vaksin dan respon imun yang maksimal.
- ii. Tidak ada studi yang mendukung penggunaan vaksin pada usia di bawah 50 tahun.
- iii. Kekurangan data efikasi pada dewasa di atas 50 tahun dapat dilengkapi dengan mempersyaratkan studi *effectiveness* pasca pemasaran di Indonesia.

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Secara keseluruhan vaksin Peneumovax 23 menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan *pneumococcal disease*. Risiko penggunaan vaksin minimal, dapat diprediksi dan tidak ada *issue* keamanan baru.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi **Pneumovax 23** diterima dengan perbaikan indikasi dan posologi sebagai berikut:

Indikasi :

Pneumovax 23 is indicated for vaccination against pneumococcal disease caused by 23 pneumococcal serotypes covered by Pneumovax 23.

Vaccination with Pneumovax 23 is recommended for persons 50 years of age and older.

Posologi :

Administer a single 0.5 mL dose of PNEUMOVAX 23 subcutaneously or intramuscularly (preferably in the deltoid muscle or lateral mid-thigh), with appropriate precautions to avoid intravascular administration.

Timing of Vaccination

Pneumococcal vaccine should be given at least two weeks before elective splenectomy, if possible. For planning cancer chemotherapy or other immunosuppressive therapy (e.g., for patients with Hodgkin's disease or those who undergo organ or bone marrow transplantation), the interval between vaccination and initiation of immunosuppressive therapy should be at least two weeks. Vaccination during chemotherapy or radiation therapy should be avoided. Pneumococcal vaccine may be given several months following completion of chemotherapy or radiation therapy for neoplastic disease. In Hodgkin's disease, immune response to vaccination may be suboptimal for two years or longer after intensive chemotherapy (with or without radiation). For some patients, during the two years following the completion of chemotherapy or other immunosuppressive therapy (with or without radiation), significant improvement in antibody response has been observed, particularly as the interval between the end of treatment and pneumococcal vaccination increased.

Persons with asymptomatic or symptomatic HIV infection should be vaccinated as soon as possible after their diagnosis is confirmed.

Revaccination

All persons ≥ 65 years of age who have not received vaccine within 5 years (and were < 65 years of age at the time of vaccination) should receive another dose of vaccine.

Because data are insufficient concerning the safety of pneumococcal vaccine when administered three or more times, revaccination following a second dose is not routinely recommended.

Do not inject intravenously or intradermally.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Pneumovax23 is a clear, colorless solution. The prefilled syringe is for single use only. Inject the entire contents of the syringe. It is important to use a separate sterile syringe and needle for each individual patient to prevent transmission of infectious agents from one person to another.

Dengan ketentuan:

Melakukan studi *effectiveness* Pneumovax 23 di Indonesia dan menyerahkan protokol studi tersebut sebelum izin edar dikeluarkan.