

Public Assessment Report

VAKSIN HEPATITIS B REKOMBINAN

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	VAKSIN HEPATITIS B REKOMBINAN
Bentuk sediaan	:	Injeksi
Zat aktif	:	HbsAg 20mcg/ML
Kemasan	:	Dus, 1 vial @0,5 mL
Pendaftar	:	PT Bio Farma, Bandung
Produsen	:	PT Bio Farma, Bandung
Kategori Registrasi	:	Registrasi Baru – Vaksin Baru
Indikasi yang diajukan	:	Imunisasi aktif melawan infeksi yang disebabkan oleh virus hepatitis B
Posologi yang diajukan	:	vaksinasi dasar terdiri dari 3 dosis intramuskular dengan jadwal alternatif 1: 0-1-6 bulan atau alternatif 2:0-1-2 bulan, dan untuk keadaan emergensi atau untuk traveler bagi orang dewasa yang dalam waktu dekat harus mengunjungi daerah endemis dapat menggunakan jadwal imunisasi alternatif 3: 0-7-21 hari. Vaksinasi dasar ini dapat memberikan perlindungan sampai beberapa tahun

PENGANTAR

Data terakhir menunjukkan bahwa kurang lebih 350 juta orang mengidap penyakit Hepatitis B, dimana 78% diantaranya berada di Asia termasuk Indonesia. Saat ini, prevalensi Hepatitis B di Indonesia adalah 2,5-36,17% yang tergolong pada prevalensi sedang hingga tinggi.

Hepatitis B merupakan ancaman yang serius bagi kesehatan, dengan meningkatnya angka kesakitan dan kematian di seluruh dunia. Dengan kemajuan dalam bidang transportasi, perjalanan ke daerah endemis pun meningkat. Untuk mencegah meningkatnya angka prevalensi, imunisasi hepatitis B direkomendasikan sebelum melakukan perjalanan ke daerah yang endemis. Seringnya para pengunjung hanya mempunyai waktu yang singkat sebelum keberangkatan. Sehingga diperlukan suatu skedul imunisasi yang singkat untuk merangsang pembentukan antibodi.

Vaksin HepatitisB Rekombinan disuntikan secara intramuskular, tidak disuntukkan secara intravena atau intradermal. Pada orang dewasa suntikan sebaiknya dilakukan di bagian otot deltoid, sedangkan pada bayi dan anak lebih baik disuntikkan pada bagian anterolateral paha karena ukuran otot deltoidnya masih kecil. Vaksin HBV dapat diberikan secara subkutan pada pasien dengan kecenderungan pendarahan berat seperti hemofili.

ASPEK MUTU

Vaksin Hepatitis B Rekombinan mengandung antigen virus Hepatitis B, HBsAg yang tidak menginfeksi yang dihasilkan dari biakan sel ragi melalui teknologi rekayasa DNA. Antigen yag dihasilkan sel ragi Hansenula Polymorpha dimurnikan dengan metode ultrasentrifugasi, kromatografi kolom, dan diinaktivasi dengan folmaldehid. Vaksin ini berbentuk suspensi steril berwarna keputihan.

Vaksin Hepatitis B Rekombinan terdaftar dengan bentuk sediaan Injeksi, setiap 1,0 ML mengandung 20 mcg HbsAg teradsorbsi pada 0,5 mg aluminium hidroksida, seluruh formulasi vaksin mengandung 0,01 w/v % thimerosal yang ditambahkan sebagai pengawet. Vaksin ini harus disimpan pada suhu Dingin (2-8°C).

Zat aktif

Vaksin Hepatitis B Rekombinan mengandung antigen virus Hepatitis B, HbsAg, tiap 1,0 ML mengandung 20 mcg HbsAg teradsorbsi pada 0,5 mg aluminium hidroksida, yang terdaftar dengan bentuk sediaan Injeksi. Obat ini harus disimpan pada suhu Dingin (2-8°C). Uraian proses produksi diserahkan dengan rincian dan memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan.

Obat Jadi

Vaksin Hepatitis B Rekombinan diproduksi oleh PT Bio Farma, proses produksi dari formulasi sampai dengan pengemasan serta Quality control dilakukan di fasilitas PT Bio Farma, Indonesia. Proses produksi secara umum terdiri atas Formulasi, Pengisian, Labeling, Pengemasan dan Penyimpanan 2°C-8°C. Uraian proses produksi diserahkan dengan rincian dan memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang

Dirilis oleh BPOM tanggal 18 Desember 1998

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.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT KEAMANAN

STUDI NON KLINIK

Tujuan dari penelitian ini, yang dilakukan di Pusat Penelitian Huntingdon, Inggris, adalah untuk mendapatkan informasi tentang toksisitas akut dari bahan uji, vaksin Hepatitis B rekombinan, pada tikus setelah injeksi intramuskular tunggal dan untuk menganalisis sampel serum untuk mengetahui keberadaan antigen dan antibodi pada interval selama penelitian.

Dosis (30 µg/kg) didasarkan pada faktor 100 kali lipat dari dosis yang mungkin diberikan pada manusia.

Efek dari rHBsAg, vaksin Hepatitis B rekombinan, dinilai pada tikus dengan injeksi intramuskular. Lima jantan dan lima betina menerima rHBsAg pada tingkat dosis 30 µg/kg. Tidak ada hewan kontrol. Semua hewan menerima dosis tunggal diikuti dengan periode pengamatan selama 14 hari di mana sampel serum dikumpulkan dengan interval dan dianalisis untuk mengetahui keberadaan antigen (rHBsAg) dan antibodi.

Berikut ini temuan-temuan utama selama penelitian kematian tidak ada, tidak ada tanda-tanda klinis yang terkait dengan pengobatan, berat badan dan konsumsi makanan tidak ada efek pengobatan, Efisiensi penggunaan makanan tidak ada efek pengobatan, Antibodi dan antigen ~ mengatakan Antigen (rHBsAg) terukur dalam serum 9 ekor hewan coba pada 6 jam atau 8 hari setelah dosis, Antibodi diproduksi oleh 5/10 hewan pada hari ke-15, Patologi makroskopis tidak ada temuan yang disebabkan oleh pengobatan.

STUDI KLINIK

Data klinik yang diserahkan *Bridging Study* yaitu *The Immunogenicity and Safety of recombinant Hepatitis B vaccine (Bio Farma) with two different accelerated schedules in Adults*.

Hasil evaluasi terhadap studi diatas sebagai berikut:

1. Pada hari ke-28, perbedaan yang signifikan dalam tingkat seroproteksi (SPRS) yaitu, 81,5% serokonversi > 10 mIU/mL diamati pada kelompok I dan 40,9% pada kelompok II ($p < 0,001$). Sebulan setelah menyelesaikan tiga jadwal dosis, SPRS adalah sebagai berikut: 72,2% pada kelompok I; dan 98,2% pada kelompok II ($p < 0,001$); jika subjek dengan perlindungan anti-HBs sebelum imunisasi tidak diperhitungkan; 74,4% subjek pada kelompok I dan 20,9% subjek pada kelompok II terlindungi pada hari ke-28, dan 72,3% subjek terlindungi pada kelompok I dan 97,7% subjek terlindungi pada kelompok II, 28 hari setelah dosis ketiga ($p < 0,001$). Pada hari ke 365 tidak ada perbedaan titer antibodi antara kelompok I dan II; dengan tingkat seroproteksi masing-masing 95,0% dan 95,3%.
2. Pada 28 hari setelah dosis booster, semua subjek dari kedua kelompok memiliki tingkat seroproteksi kecuali satu subjek dari kelompok I (kelompok I: 99% dan kelompok II: 100%). Dalam waktu 30 menit setelah injeksi, rasa sakit di tempat suntikan terlihat pada 26,6%, 22,2%, 14,8% dan 17,8% dari analisis pada kelompok I dan 27,9%, 23,4%, 23,3 dan 17,9% pada kelompok II setelah dosis satu, dua dan tiga, serta booster masing-masing ($p: 0,318$); semua gejala bersifat sementara dan hilang secara spontan.
3. Pemberian vaksin menimbulkan efikasi dan efektivitas dalam melindungi penularan hepatitis B. Pemberian vaksin hepatitis B rekombinan pada hari ke 0, 7, 21, menghasilkan tingkat seroproteksi yang tinggi dan aman, sama halnya dengan jadwal 0, 1, 2 bulan.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Vaksin Hepatitis B Rekombinan terdaftar dengan bentuk sediaan Injeksi, setiap 1,0 ml mengandung 20 mcg HbsAg teradsorpsi pada 0,5 mg aluminium hidroksida, seluruh formulasi vaksin mengandung 0,01 w/v % thimerosal yang ditambahkan sebagai pengawet. Vaksin ini harus disimpan pada suhu Dingin (2-8°C).

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi Vaksin Hepatitis B Rekombinan 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.

Dirilis oleh BPOM tanggal 18 Desember 1998

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi nonklinik dan klinik, vaksin Vaksin Hepatitis B Rekombinan memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- a. Aspek yang menguntungkan:
 - i. Vaksin Hepatitis B Rekombinan untuk pencegahan hepatitis B pada orang dewasa, bayi dan anak-anak.
 - ii. Vaksin Hepatitis B Rekombinan dapat diberikan bersama dengan vaksin jerap toksoid difteri dan tetanus serta pertusis atau vaksin oral polio virus, tetapi harus diberikan dengan jarum suntik terpisah dan pada tempat berlainan.
- b. Aspek yang tidak menguntungkan :
 - i. Profil efek samping yang paling sering dilaporkan adalah rasa sakit, kemerahan dan pembengkakan di daerah suntikan.
 - ii. Profil efek samping sistemik yang tidak umum seperti demam, sakit kepala, mual, pusing dan rasa lelah.
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan : Belum ada data keamanan pada lansia.
- d. Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko: Secara keseluruhan vaksin Hepatitis B Rekombinan menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan pada infeksi hepatitis A. Risiko keamanan penggunaan vaksin minimal, dapat diprediksi dan tidak ada issue keamanan baru.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Vaksin Hepatitis B Rekombinan dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication

Imunisasi aktif melawan infeksi yang disebabkan oleh virus hepatitis B

Posology

vaksinasi dasar terdiri dari 3 dosis intramuskular dengan jadwal alternatif 1: 0-1-6 bulan atau alternatif 2:0-1-2 bulan, dan untuk keadaan emergensi atau untuk traveler bagi orang dewasa yang dalam waktu dekat harus mengunjungi daerah endemis dapat menggunakan jadwal imunisasi alternatif 3: 0-7-21 hari. Vaksinasi dasar ini dapat memberikan perlindungan sampai beberapa tahun