

Public Assessment Report
(Initial)
PNEUMINVAC

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	Pneuminvac
Bentuk sediaan	:	Injeksi
Zat aktif	:	Tiap 0,5 ml mengandung: - Pneumococcal polysaccharide serotype 1 conjugated to tetanus toxoid 0,0018 mg - Pneumococcal polysaccharide serotype 3 conjugated to diptheria toxoid 0,0021 mg - Pneumococcal polysaccharide serotype 4 conjugated to diptheria toxoid 0,0021 mg - Pneumococcal polysaccharide serotype 5 conjugated to tetanus toxoid 0,00175 mg - Pneumococcal polysaccharide serotype 6a conjugated to tetanus toxoid 0,00185 mg - Pneumococcal polysaccharide serotype 6b conjugated to diptheria toxoid 0,0044 mg - Pneumococcal polysaccharide serotype 7f conjugated to diptheria toxoid 0,00175 mg - Pneumococcal polysaccharide serotype 9v conjugated to tetanus toxoid 0,0023 mg - Pneumococcal polysaccharide serotype 14 conjugated to diptheria toxoid 0,00135 mg - Pneumococcal polysaccharide serotype 18c conjugated to diptheria toxoid 0,00365 mg - Pneumococcal polysaccharide serotype 19a conjugated to tetanus toxoid 0,0016 mg - Pneumococcal polysaccharide serotype 19f conjugated to tetanus toxoid 0,0016 mg - Pneumococcal polysaccharide serotype 23f conjugated to tetanus toxoid 0,0016 mg
Kemasan	:	Dus, 1 syringe @ 0,5 mL
Pendaftar	:	PT. Jakarta Biopharmaceutical Industry
Produsen	:	Beijing Minhai Biotechnology Co., Ltd., Beijing, China
Kategori	:	Produk Biologi Baru
Registrasi	:	
Indikasi yang diajukan:	:	<i>This product is indicated for infants and children from 6 weeks to 5 years of (before the 6th birthday). After being vaccinated with this product, it can stimulate the body to produce immunity and is used to prevent infectious diseases caused by 13 serotypes (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) of streptococcus pneumonia. This product cannot prevent infectious diseases caused by other pneumococcal serotypes and other microorganisms.</i>
Posologi yang diajukan:	:	<i>Shake before use and inject intramuscularly. The preferred injection site for infants is the anterolateral thigh. The preferred injection site for toddlers and children is the outer deltoid muscle of the upper arm.</i>

Infants aged 2~6 months: 4 doses in total. It is recommended that the first dose be vaccinated at 2 months of age (at least 6 weeks of age), and 3 doses of primary series, with an interval of 2 months between each dose; 1 booster vaccination at 12 to 15 months of age.

Infants aged 7~11 months: 3 doses in total. Two doses of primary series, with an interval of at least 1 month between each dose; a booster vaccination after 12 months of age, at least 2-month interval from the second dose.

Toddlers aged 12~23 months: 2 doses at least 2-month interval.

Children aged 24 months~5 years: 1 dose.

PENGANTAR

Pneumovax merupakan vaksin pneumonia terkonjugasi (PCV) 13 serotipe, yang telah disetujui untuk beredar di China. Sebelumnya telah beredar vaksin Pneumonia sebagai berikut :

- a) Pneumonia conjugate:
 - Prevenar 13, PT Pfizer Indonesia impor dari Pfizer Manufacturing Belgium, NV (13 serotype)
 - Synflorix, PT Glaxo Wellcome Indonesia impor dari GSK Belgium (10 serotype)
 - Bio-PCV / Pneumosil, PT Bio Farma impor dari SII India (10 serotype)
- b) Pneumonia polysaccharide (23 serotype) yaitu Pneumovax 23, PT Organon Pharma Indonesia impor dari MSD USA.

ASPEK MUTU

Zat Aktif

Zat aktif diproduksi di Beijing Minhai Biotechnology Co., Ltd., China. Strain *Streptococcus pneumoniae* (serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F and 23F) dikultur dan dipurifikasi untuk memperoleh refined polysaccharide. Refined polysaccharide kemudian dilarutkan dan diproses dengan high-pressure homogenizer untuk memperoleh polisakarida terdegradasi. Selanjutnya polisakarida terdegradasi dikonjugasi secara kovalen dengan protein karier TT/DT untuk kemudian diultrafiltrasi dan purifikasi menghasilkan conjugate bulk. Conjugate bulk kemudian dikombinasi sehingga menghasilkan combined bulk. Raw material yang digunakan bebas TSE/BSE ditunjukkan dengan sertifikat bebas TSE/BSE untuk bahan *beef extract powder, casein tryptone, sheep blood, tyrosine, catalase, sodium deoxycholate, tryptone, tryptose soya agar*. Zat aktif dikemas dalam borosilicate glass dan stabil dalam kondisi penyimpanan 2-8°C hingga 9 bulan.

Obat jadi

Obat jadi Pneumovax diproduksi di Beijing Minhai Biotechnology Co., Ltd., Beijing, China. Tahapan produksi obat jadi secara umum dibagi ke dalam dua tahap yaitu tahap formulasi final bulk dan tahap filling & stoppering. Spesifikasi rilis obat jadi meliputi filling volume, appearance, pH, sodium chloride content, osmolality, aluminum content, sterility, polysaccharide content, bacterial endotoxin, pyrogen, abnormal toxicity, conjugated antigen (immunonephelometry), total protein content, conjugated protein, polysorbate 80 content, leakproofness. Obat jadi dikemas dalam prefilled syringe pada penyimpanan 2-8°C dan stabil hingga 24 bulan.

ASPEK KHASIAT KEAMANAN

Studi non klinik

Dilakukan studi farmakodinamik dan toksikologi non klinik pada tikus SD. Studi non klinik menunjukkan pemberian vaksin menginduksi respon imun pada tikus SD. Data non-klinis tidak menunjukkan adanya bahaya khusus bagi manusia berdasarkan studi konvensional mengenai toksisitas dosis tunggal, toksisitas dosis berulang, uji stimulasi, dan uji anafilaksis sistemik aktif.

Studi klinik

1. Terdapat 1 studi klinik fase I/III untuk mendukung pengajuan registrasi Pneumovax injeksi sesuai indikasi yang diajukan yaitu Studi Clinical Trial of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (China, 2016-2018).
2. Laporan studi Clinical Trial of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (China, 2016-2018) menunjukkan hasil sebagai berikut:
 - **Imunogenisitas (1 bulan setelah dosis terakhir):**
 - Anak usia 2 bulan pada vaksinasi primer dosis pertama
 - Pada studi fase III primer (n=1059, pembandingan Prevenar 13), pemberian 3 dosis Pneumovax menghasilkan seroproteksi yang sebanding (98,86 - 100% vs 93,41 - 100%) dan GMC IgG yang lebih tinggi pada kelompok Pneumovax (2,06 – 21,72 mcg/mL vs 0,85- 18,06. mcg/mL). Batas bawah 97,5% CI pada perbedaan proporsi seroproteksi ini lebih besar dari -10 (terkecil -1,72).
 - Pada studi fase III booster (n=918, pembandingan Prevenar 13), pemberian 1 dosis Pneumovax sebagai booster pada usia 12-15 bulan (6 - 9 bulan setelah primer ketiga), menghasilkan peningkatan imunogenisitas dibanding sebelum booster (4,59 – 8,73 kali vs 3,35 – 6,66 kali), dengan seroproteksi sebesar 99,56- 100% di kedua kelompok dan GMC lebih tinggi pada kelompok Pneumovax (2,96 – 34,21 mcg/mL vs 1,78 – 20,43 mcg/mL).
 - Anak usia 7-11 bulan pada vaksinasi primer dosis pertama
 - Pada studi fase III primer (n=266, pembandingan Hib), pemberian 2 dosis Pneumovax menghasilkan seroproteksi 98,30 - 100% pada kelompok uji, dengan GMC 0,99 – 9,91 mcg/mL.
 - Pada studi fase III booster (n=141, tanpa pembandingan), pemberian 1 dosis Pneumovax sebagai booster pada usia 12-15 bulan (jarak minimal dari dosis kedua adalah 2 bulan) menghasilkan peningkatan imunogenisitas sebesar 2,10 – 4,13 kali, dengan seroproteksi 100% untuk semua serotipe.
 - Anak usia 12-23 bulan pada vaksinasi primer dosis pertama
 - Pada studi fase III (n=236, pembandingan Hib). pemberian 2 dosis vaksin primer Pneumovax menghasilkan seroproteksi 100% pada kelompok uji, dengan GMC 1,55 – 14,96 mcg/mL.
 - Anak usia 2-5 tahun pada vaksinasi primer dosis pertama
 - Pada studi fase I (n=20), pemberian 1 dosis Pneumovax menghasilkan Seroproteksi 94,74- 100% dan GMC 1,24 – 14,03 mcg/mL.
 - Studi persistensi antibodi selama 1 tahun sedang berjalan dan akan selesai akhir 2023.
 - Studi klinik untuk menilai konsistensi antar lot sedang dilakukan dan akan selesai pada 2025
 - **Keamanan**
 - Penggunaan Pneumovax dapat ditoleransi dengan baik pada subjek dewasa (n=20), dengan AE sebesar 65% dan AE terkait vaksin 60%, sebagian besar grade 1.
 - Profil keamanan Pneumovax pada subjek anak, adalah sebagai berikut:
 - Pada subjek usia 2 bulan ketika menerima vaksin primer dosis pertama, hasil studi fase III (n=1200) menunjukkan AE lebih rendah pada Pneumovax dibanding Prevenar-13 (76,33% vs 82,83% p=0,0064; AE terkait vaksin 72% vs 79,83%, p=0,0019). Kasus terbanyak adalah demam, kemerahan, indurasi. Sebagian besar AE grade 2 (43,17% ~ 50% - vs 45% - 51,67%) dan grade 1 (29,50% ~ 45% vs 27,33 ~ 30%). AE terjadi lebih banyak setelah dosis pertama dibanding dosis kedua dan ketiga. Setelah vaksinasi booster

- (n=1040), kejadian AE lebih rendah pada Pneumovax (40,04% vs 48,37% p=0,0073; AE terkait vaksin 36,68% vs 47,61%, p=0,0040). Kasus terbanyak adalah demam, kemerahan, indurasi. Sebagian besar AE ini grade 2 (19,73% vs 25,24%) dan grade 1 (17,99% vs 19,12%), AE terjadi lebih sedikit setelah booster dibandingkan setelah primer.
- Pada subjek usia 7-11 bulan ketika menerima vaksin primer dosis pertama, hasil studi fase III (n=300) menunjukkan kejadian AE lebih tinggi pada kelompok Pneumovax dari kelompok vaksin Hib (67% vs 49% p=0,0038; AE terkait vaksin 66,50% vs 45,00%, p=0,0005). Kasus terbanyak adalah demam, kemerahan, indurasi. Sebagian besar AE grade 1 (53,50% vs 37,00%) dan 2 (30,00% vs 19,00%), Setelah vaksinasi booster (n=164, tanpa pembandingan), kejadian AE setelah booster lebih rendah dibandingkan setelah vaksinasi primer. Sebanyak 25% subjek melaporkan AE, dan 21,34% subjek mengalami AE terkait vaksin. AE terbanyak adalah demam.
 - Pada subjek usia 12-23 bulan ketika menerima vaksin primer dosis pertama, hasil studi fase III (n=300) menunjukkan kejadian AE lebih tinggi pada kelompok Pneumovax dari kelompok vaksin Hib (61% vs 43% p=0,0045; AE terkait vaksin 59,50% vs 42,00%, p=0,0048). AE terbanyak adalah demam, kemerahan dan indurasi. Sebagian besar AE ini grade 1 (41,00% vs 31,00%) dan 2 (34,50% vs 16,00).
 - Subjek usia 2-5 tahun ketika menerima vaksin primer dosis pertama, hasil studi fase III (n=300) menunjukkan kejadian AE pada lebih rendah kelompok Pneumovax dibanding kelompok vaksin Hib (40,50% vs 45%, p>0,05; AE terkait vaksin 39,50% vs 43,00%, p>0,05). AE terbanyak adalah demam, kemerahan dan indurasi. Sebagian besar AE solicited ini grade 2 (19,50% vs 10,00) dan grade 1 (19,00% vs 31,00%).
 - Data PSUR periode 7 September 2021 - 30 September 2022 menunjukkan kejadian AEFI sebanyak 608 kasus, 605 merupakan Adverse Reactions dan 3 merupakan Coincidental reactions. Adverse Reaction didominasi oleh demam, kemerahan dan indurasi.

EVALUASI

Penilaian manfaat risiko

Pneumovax adalah vaksin pneumonia terkonjugasi 13 serotipe yang diproduksi oleh Beijing Minhai Biotechnology Co., Ltd., China. Zat aktifnya berasal dari polisakarida *Streptococcus pneumoniae* yang dikonjugasi dengan protein karier TT/DT dan diproses melalui metode purifikasi serta ultrafiltrasi. Produk ini stabil hingga 24 bulan pada suhu 2-8°C, dikemas dalam prefilled syringe, dan memenuhi spesifikasi mutu yang berhasil tervalidasi, termasuk sterilisasi, kandungan antigen, serta keamanan bahan baku yang bebas TSE/BSE.

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

a. Aspek yang menguntungkan:

- Pneumovax menunjukkan tingkat seroproteksi yang tinggi (98,3%-100%) di berbagai kelompok usia, tingkat *Geometric Mean Concentration* (GMC) IgG lebih tinggi dibanding vaksin pembandingan (Prevenar 13 atau Hib).
- Peningkatan imunogenisitas setelah booster yang baik, dengan lipatan peningkatan antibodi yang lebih besar daripada pembandingan.
- Pneumovax dapat ditoleransi dengan baik, pada anak usia 2 bulan, dengan angka kejadian AE (adverse events) lebih rendah dibanding Prevenar 13, setelah vaksinasi booster. Sebagian besar AE bersifat ringan (grade 1 atau 2) seperti demam, kemerahan, dan indurasi.
- Hasil imunogenisitas baik pada kelompok usia bayi, balita, hingga anak usia 2-5 tahun, dengan fleksibilitas penggunaan dosis primer maupun booster.

b. Aspek yang tidak menguntungkan:

- Pada subjek usia 7-11 bulan dan 12-23 bulan, angka AE pada Pneumovax lebih tinggi dibandingkan vaksin Hib, terutama setelah vaksinasi primer, meskipun sebagian besar AE bersifat ringan.
- Anak usia 2 bulan membutuhkan 3 dosis primer untuk mencapai seroproteksi optimal, sementara vaksin lain seperti Hib membutuhkan lebih sedikit dosis untuk kelompok usia tertentu.
- Efek samping yang sering terjadi adalah demam, kemerahan, dan indurasi.

c. Ketidakpastian dan keterbatasan:

- Studi persistensi antibody selama 1 tahun masih berjalan dan belum selesai.
- Studi konsistensi antar lot produksi sedang dilakukan dan baru akan selesai pada 2025
- Uji klinis pada subjek dewasa masih sangat terbatas (n=20)
- Selama periode PSUR (2021-2022), tercatat 608 kasus AEFI, sebagian besar berupa reaksi ringan

Kesimpulan manfaat-risiko

Pneumovax cenderung untuk diterima karena manfaatnya yang signifikan dalam memberikan tingkat seroproteksi yang tinggi (98,3%-100%) pada berbagai kelompok usia, dengan imunogenisitas yang lebih baik dibandingkan vaksin pembanding seperti Prevenar 13 atau Hib. Selain itu, vaksin ini memberikan respons antibody yang lebih kuat setelah booster, serta dapat ditoleransi dengan baik pada bayi usia 2 bulan, dengan angka kejadian efek samping lebih rendah dibandingkan beberapa vaksin lain. Meskipun terdapat beberapa risiko, seperti angka kejadian efek samping yang lebih tinggi pada kelompok usia tertentu (7-23 bulan) dan kebutuhan dosis primer yang lebih banyak untuk bayi, sebagian besar efek samping yang terjadi bersifat ringan. Ketidakpastian terkait data jangka panjang dan populasi dewasa masih menjadi batasan, namun manfaat perlindungannya untuk bayi dan anak-anak lebih besar dibandingkan risiko.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Pneumovax injeksi dapat diterima sesuai indikasi dan posologi yang diajukan.

Indikasi

This product is indicated for infants and children from 6 weeks to 5 years old (before the 6th birthday).

After being vaccinated with this product, it can stimulate the body to produce immunity and is used to prevent infectious diseases caused by 13 serotypes (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) of streptococcus pneumonia. This product cannot prevent infectious diseases caused by other pneumococcal serotypes and other microorganisms.

Posologi

Shake before use and inject intramuscularly. The preferred injection site for infants is the anterolateral thigh. The preferred injection site for toddlers and children is the outer deltoid muscle of the upper arm.

Infants aged 2~6 months: 4 doses in total. It is recommended that the first dose be vaccinated at 2 months of age (at least 6 weeks of age), and 3 doses of primary series, with an interval of 2 months between each dose; 1 booster vaccination at 12 to 15 months of age.

Infants aged 7~11 months: 3 doses in total. Two doses of primary series, with an interval of at least 1 month between each dose; a booster vaccination after 12 months of age, at least 2-month interval from the second dose.

Toddlers aged 12~23 months: 2 doses at least 2-month interval.

Children aged 24 months - 5 years: 1 dose.

