

Public Assessment Report
VECON ADULT

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	VECON ADULT
Bentuk sediaan	:	Suspensi Injeksi
Zat aktif	:	Tiap ml mengandung: - Hepatitis b surface antigen 20 mcg
Kemasan	:	Dus, 1 pre-filled syringe (pfs) @ 20 µg/1.0 ml (1 dosis)
Pendaftar	:	PT. Bio Farma, Bandung
Produsen	:	Shenzhen Kangtai Biological Products Co., Ltd., Shenzhen, China
Kategori Registrasi	:	Registrasi Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan	:	<i>Vecon Adult can induce immunity against hepatitis B virus in recipients following immunization. It is used to prevent hepatitis B. Eligible for the subjects susceptible to hepatitis B virus, 16 years of age and above.</i>
Posologi yang diajukan	:	<i>The immunization schedulse for HepB vaccine should be based on official recommendations.</i> <i>Vecon Adult should be injected intramuscularly. The deltoid muscle is the preferred site for intramuscular injection for adults. For individuals aged 16 years and above who are susceptible to the hepatitis B virus, three injections (1.0 mL each dose) for a complete immunization course at the schedule of 0, 1, and 6 months will be given.</i>

PENGANTAR

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menunjukkan, prevalensi hepatitis B turun dari 7,1% pada 2013 menjadi 2,4% pada 2023, walaupun menunjukkan penurunan pada 10 tahun terakhir namun menurut WHO, Indonesia menempati peringkat keempat di kawasan Asia Tenggara atau *South-East Asia Region* (SEARO) untuk kejadian dan kematian akibat penyakit liver.

Vaksin Hepatitis B yang terdaftar di Indonesia saat ini diantaranya Engerix B, HBV, Vaksin Hep B Rekombinan dan Havrix 1440, namun berdasarkan informasi dari industri farmasi ketersediaan vaksin terbatas dipasaran salah satunya dikarenakan suplai zat aktif yang terbatas sehingga untuk mencukupi kebutuhan nasional diperlukan alternatif vaksin Hepatitis B lain.

ASPEK MUTU

Produk jadi Vecon Adult disediakan dalam bentuk suspensi injeksi yaitu pre-filled syringe (PFS). Tiap 1 mL vaksin dalam PFS mengandung 20 mcg Hepatitis B surface antigen.

Vaksin mengandung bahan tambahan Aluminum hydroxide sebagai adjuvant dan sodium chloride sebagai pengatur osmolalitas. Produk harus disimpan pada suhu 2-8°C.

Zat aktif

Zat aktif Hepatitis B surface antigen diproduksi oleh Shenzhen Kangtai Biological Products Co., Ltd., China. Proses pembuatan secara umum meliputi proses fermentasi (dihasilkan suspensi sel), purifikasi (dihasilkan bulk), formulasi (dihasilkan bulk), dan filling (dihasilkan final product).

Seed diperoleh dari Merck & Co., Inc., USA dan dikembangkan menjadi Master Seed dan Working Seed oleh Shenzhen Kangtai. Tidak ada bahan atau material bersumber hewan, manusia atau rekombinan yang digunakan.

Parameter proses yang kritis, uji IPC dan release telah ditetapkan untuk mengendalikan proses. Kontrol terhadap tahapan kritis dalam proses produksi ditetapkan dan diserahkan.

Prosedur pengujian dan ringkasan validasi metode uji IPC diberikan dengan hasil yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan. Validasi proses produksi zat aktif vaksin Hepatitis B surface antigen diserahkan dengan hasil validasi menunjukkan proses produksi konsisten dan memenuhi kriteria penerimaan validasi yang ditetapkan. Proses aseptis diterapkan dalam memastikan tidak ada kontaminasi mikroba. 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 pada 2-8°C.

Obat Jadi

Vaksin Vecon Adult dibuat dari zat aktif Hepatitis B surface antigen yang diserapkan pada adjuvant Aluminum hydroxide. Proses produksi, pengemasan, pengujian, sampai pelulusan produk dilakukan di Shenzhen Kangtai Biological Products Co., Ltd.

Proses produksi secara umum terdiri atas filling kedalam kemasan PFS, inspeksi visual, dan pengemasan sekunder. Proses filling dilakukan secara aseptis. Proses produksi diserahkan dengan rincian yang memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan, mencakup validasi proses pembuatan (proses *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 komersial.

Data stabilitas obat jadi mendukung penyimpanan obat jadi selama 36 bulan pada suhu 2-8°C.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT KEAMANAN

STUDI NON KLINIK

Terdapat 2 (dua) studi non klinik, yaitu studi toksitas dosis tunggal pada hewan coba *NIH Mice* dan studi toksitas dosis berulang pada hewan coba *cynomolgus monkeys* dengan pembanding placebo. Tidak dilakukan studi farmakologi karena vaksin ini bukan merupakan jenis vaksin yang baru.

Hasil evaluasi terhadap studi di atas sebagai berikut:

- Berdasarkan studi non klinik (toksitas dosis tunggal dan berulang), tidak dilaporkan adanya kematian hewan uji, abnormalitas pada tanda klinik, pemeriksaan laboratorium, *gross pathological atau histopathological No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)* vaksin uji pada mice adalah 600 µg/kg dan 30 µg/kg pada *cynomolgus monkey*.

STUDI KLINIK

Untuk mendukung registrasi produk biologi baru Vecon Adult, diserahkan 1 studi klinik fase III; 1 studi klinik fase IV, data Periodic Safety Update Report (PSUR) dan dokumen Perencanaan Manajemen Risiko (RMP). Tidak dilakukan studi klinik fase I dan II dengan justifikasi bahwa komponen antigen, adjuvant yang digunakan, dosis dan jadwal vaksinasi telah diketahui.

- Studi klinik fase III : A randomized, double-blind, and parallel control of similar product clinical trial on 20µg recombinant hepatitis B vaccine (*Saccharomyces cerevisiae*) manufactured by Shenzhen Kangtai Biological Products Co., Ltd. (Clinical trial permission No.: 2008L11108)
- Studi Klinik Fase IV: Phase IV Clinical Trial of 20 µg Recombinant Hepatitis B Vaccine (*Saccharomyces cerevisiae*)

Hasil evaluasi terhadap studi di atas sebagai berikut:

1. Immunogenisitas:

- o Studi fase III (n=2.179) yang dilakukan pada subjek dewasa usia 16 tahun atau lebih untuk mengevaluasi pemberian vaksin uji 20 µg vs vaksin kontrol produksi GlaxoSmithKline, Belgium, menunjukkan profil immunogenisitas vaksin uji yang sebanding dengan vaksin kontrol 20 µg berdasarkan parameter *Anti-HBs positive conversion rate* (98,22% vs 97,64%) dan menunjukkan hasil lebih baik berdasarkan *level of anti-HBs (GMC)*

- dibandingkan vaksin kontrol 20 µg (1.770,81 vs 952,13 mIU/mL).
- Studi fase IV (n=5.046) yang dilakukan pada subjek dewasa usia 16 tahun atau lebih untuk mengevaluasi pemberian vaksin uji 20 µg vs vaksin kontrol produksi Beijing Tiantan Biological Products Co., Ltd, menunjukkan profil imunogenisitas pada vaksin uji lebih baik berdasarkan parameter *anti-HBs positive rate* (98,11% vs 92,54%) dan *GMC anti-HBs* (778,7 vs 296,3 mIU/mL).

2. Keamanan

- Berdasarkan studi non klinik (toksisitas dosis tunggal dan berulang), tidak dilaporkan adanya kematian hewan uji, abnormalitas pada tanda klinik, pemeriksaan laboratorium, *gross pathological atau histopathological No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)* vaksin uji pada *mice* adalah 600 µg/kg dan 30 µg/kg pada *cynomolgus monkey*.
 - Profil keamanan berdasarkan hasil studi klinik fase III dan fase IV secara keseluruhan sebanding antara kelompok vaksin uji dengan kelompok vaksin kontrol, baik pada lokal *adverse reaction* maupun *systemic adverse reaction*. *Local adverse reaction* yang paling banyak dilaporkan adalah nyeri, indurasi, reaksi kulit dan membran, eritema, pembengkakan, gatal dan ruam. *Systemic adverse reaction* yang paling banyak dilaporkan adalah demam, sakit kepala, dan kelelahan.
 - PSUR (Maret 2015 – Maret 2020) menunjukkan:
 - Sebanyak 19.554.300 dosis telah digunakan pada usia 16 tahun keatas serta 2.582.700 dosis telah digunakan *susceptible nonresponder* usia 16 tahun keatas.
 - Dilaporkan 2 kasus AEFI pada subjek dewasa usia 16 tahun atau lebih yaitu 1 kasus encephalitis and meningitis dan 1 kasus *anaphylactic shock*.
 - PSUR (Mei 2020 – 2022) menunjukkan:
 - Dilaporkan 18.769 kasus AEFI untuk vaksin hepatitis B rekombinan, termasuk 4.010 kasus *Individual Adverse Drug Reactions* untuk dosis 20 µg/1,0 mL, 4 kasus *co-incidental reaction* dan 4 kasus lain (kecelakaan inokulasi, reaksi psikogenik dan kasus yang belum ditentukan). Dari 4.010 kasus *Individual Adverse Drug Reactions* tersebut, hanya 1 kasus serius yang dilaporkan (*anaphylactic shock*).
3. Dokumen RMP yang diserahkan berupa ringkasan dan dipertimbangkan belum disusun secara komprehensif.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Vecon Adult telah disetujui izin edarnya di Indonesia sejak 30 Desember 2024. Vecon Adult terdaftar dengan bentuk sediaan Suspensi Injeksi. Obat ini harus disimpan pada suhu dingin (2-8°C).

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, pembuatan zat aktif yang dimulai dari persiapan *seed lots* dan produk jadi Vecon Adult 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 bents 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 klinik, Vecon Adult memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

a. Aspek yang menguntungkan:

- i. Berdasarkan hasil studi klinik fase III yang dilakukan pada subjek dewasa usia 16 tahun atau lebih untuk mengevaluasi pemberian vaksin uji 20 µg vs vaksin kontrol menunjukkan profil immunogenisitas vaksin uji yang sebanding dengan vaksin kontrol 20 µg berdasarkan parameter *Anti-HBs positive conversion rate* (98,22% vs 97,64%) dan menunjukkan hasil lebih baik

- berdasarkan *level of anti-HBs (GMC)* dibandingkan vaksin kontrol 20 µg (1.770,81 vs 952,13 mIU/mL).
- ii. Berdasarkan hasil studi klinik fase IV yang dilakukan pada subjek dewasa usia 16 tahun atau lebih untuk mengevaluasi pemberian vaksin uji 20 µg vs vaksin kontrol menunjukkan profil imunogenisitas pada vaksin uji lebih baik berdasarkan parameter *anti-HBs positive rate* (98,11% vs 92,54%) dan *GMC anti-HBs* (778,7 vs 296,3 mIU/mL).
 - iii. Tidak ada isu keamanan baru.
- b. Aspek yang tidak menguntungkan :
- i. Profil efek samping local yang paling banyak dilaporkan adalah nyeri, indurasi, reaksi kulit dan membran, eritema, pembengkakan, gatal dan ruam.
 - ii. Profil efek samping sistemik yang paling banyak dilaporkan adalah penurunan demam, sakit kepala, dan kelelahan.
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan :
- i. Belum ada data keamanan dan efikasi penggunaan bersama dengan vaksin lain.
 - ii. Data *immune persistence* hanya tersedia hingga 3 tahun, sehingga efektivitas jangka panjang masih memerlukan pemantauan lebih lanjut.
- d. Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:
- Secara keseluruhan Vaksin ini menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan infeksi virus Hepatitis b. Risiko keamanan penggunaan vaksin minimal, dapat diprediksi dan tidak ada issue keamanan baru..

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Vecon Adult dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication

Vecon Adult can induce immunity against hepatitis B virus in recipients following immunization. It is used to prevent hepatitis B. Eligible for the subjects susceptible to hepatitis B virus, 16 years of age and above.

Posology

The immunization schedule for HepB vaccine should be based on official recommendations.

Vecon Adult should be injected intramuscularly. The deltoid muscle is the preferred site for intramuscular injection for adults. For individuals aged 16 years and above who are susceptible to the hepatitis B virus, three injections (1.0 mL each dose) for a complete immunization course at the schedule of 0, 1, and 6 months will be given.