

Public Assessment Report
VECON PEDIATRIC

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	VECON PEDIATRIC
Bentuk sediaan	:	Suspensi Injeksi
Zat aktif	:	Tiap ml mengandung: - Hepatitis b surface antigen 10 mcg
Kemasan	:	Dus, 1 pre-filled syringe (pfs) @ 10 µg/0.5 ml (1 dosis) Dus, 1 vial @ 10 mcg/0.5 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 Pediatric 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, under 16 years of age, especially newborns born by Hepatitis B Surface Antigen and/or HBeAg-positive mothers.</i>
Posologi yang diajukan	:	<i>The immunization schedules for HepB vaccine should be based on official recommendations.</i> <i>Vecon Pediatric should be injected intramuscularly. The deltoid muscle is the preferred site for intramuscular injection for adolescents, children 1 year of age and older whose deltoid is large enough for intramuscular injection. The anterolateral aspect of the thigh is the preferred site for intramuscular injection for infants younger than 1 year of age.</i> <i>For newborns and individuals under 16 years of age who are susceptible to the hepatitis B virus, especially newborns born by Hepatitis B Surface Antigen and/or HBeAg-positive mothers, three injections (0.5 mL each dose) for a complete immunization course at the schedule of 0, 1 and 6 months will be given. The first injection for the newborns shall be given within 24 hours after birth.</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 Pediatric disediakan dalam bentuk suspensi injeksi yaitu pre-filled syringe (PFS) dan vial. Tiap 0,5 mL vaksin dalam PFS atau vial mengandung 10 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 Pediatric 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 atau vial, 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 pada suhu 2-8°C selama 36 bulan untuk kemasan PFS dan selama 18 bulan untuk kemasan vial.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT KEAMANAN STUDI NON KLINIK

Terdapat studi non klinik toksisitas dosis tunggal pada hewan coba NIH mice dan dan dosis berulang pada hewan uji cynomolgus monkeys dan pembandingan placebo. Tidak dilakukan studi farmakologi karena vaksin ini bukan merupakan jenis vaksin yang baru. Hasil studi sebagai berikut:

- Pada studi toksisitas dosis tunggal menunjukkan tidak menyebabkan kematian, perubahan berat badan, tanda klinis abnormal, atau perubahan patologis selama 4 minggu pengamatan. NOAEL 600 ug/kg
- Pada studi toksisitas dosis berulang menunjukkan tidak menyebabkan kematian, respon imun terhadap vaksin HepB, edema hepatoseluler ringan yang dapat pulih setelah penghentian vaksin, NOAEL ditetapkan 30 µg/kg.

STUDI KLINIK

Untuk mendukung registrasi produk biologi baru Vecon pediatric 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.

- A Randomized, Double-Blind, and Parallel Control of Similar Product Clinical Trial on 10 ug Recombinant Hepatitis B Vaccine (Saccharomyces cerevisiae) Manufactured by Shenzhen Kangtai Biological Products Co., Ltd. in Mother-to-Child Blocking. Tujuan studi untuk mengevaluasi keamanan dan imunogenisitas bayi baru lahir dari 2 kelompok ibu yaitu Ibu dengan status HBsAg-positif dan HBeAg-positif (double positive group), Ibu dengan status HBsAg-positif (single positive group), dan Ibu dengan status HBsAg-, HBeAg-, HBeAb-, dan HBeAb-negatif (negative group)
- Phase IV Clinical Trial of Shenzhen Kangtai 10 µg Recombinant Hepatitis B Vaccine (Saccharomyces

cerevisiae)

Hasil evaluasi terhadap studi di atas sebagai berikut:

1. Immunogenisitas:

- Profil imunogenisitas vaksin uji yang sebanding dengan vaksin kontrol berdasarkan data parameter sebagai berikut:
 - Tingkat proteksi blokade ibu ke anak: *double positive group*: 95,69% vs 93,94%, *single positive group*: 99,47% vs 95,81%, *sum of positive groups*: 98,21% vs 95,17%
 - Tingkat konversi positif Anti-HBs dan GMT Anti-HBs pasca-imunisasi: *double positive group*: 91,26% vs 89,09% dan 491,49 vs 457,32 mIU/mL, *single positive group*: 94,69% vs 90,74% dan 639,25 vs 626,20 mIU/mL, *sum of positive groups*: 93,55% vs 90,06% dan 587,04 vs 563,10 mIU/mL, *negative group*: 95,01% vs 94,72% dan 802,83 vs 797,48 mIU/mL
- Studi fase IV (n=701) yang dilakukan pada subjek bayi baru lahir untuk mengevaluasi pemberian vaksin uji produksi Shenzhen Kangtai menunjukkan immune persistence yang masih baik hingga 3 tahun setelah vaksinasi lengkap, di mana sebanyak 212 dan 203 bayi baru lahir dari ibu dengan HBsAg-positif dan HBsAg-negatif menunjukkan respons imun yang sebanding berdasarkan tingkat positif anti-HBs (88,68% vs 86,21%, $P = 0,447$) dan GMC anti-HBs (80,49 mIU/mL vs 91,18 mIU/mL, $P = 0,495$).
- Tidak ada informasi titer antibody subjek sebelum vaksinasi.
- Tidak ada studi penggunaan bersama dengan vaksin lain.
- Tidak ada studi pada bayi dan anak-anak usia lain

2. Keamanan

- Berdasarkan studi non klinik yang diserahkan, studi toksisitas dosis tunggal dan berulang tidak dilaporkan adanya kematian hewan uji, abnormalitas pada tanda klinik, pemeriksaan laboratorium, *gross pathological* atau *histopathological*. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) vaksin uji pada *mice* adalah 600 mikrogram/kilogram dan 30 mikrogram/kilogram 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 *local adverse reaction* maupun *systemic adverse reaction*. *Local adverse reaction* yang paling banyak dilaporkan adalah nyeri, indurasi, eritema, dan pembengkakan. *Systemic adverse reaction* yang paling banyak dilaporkan adalah demam, reaksi alergi, *weariness* dan *asthenia*, mual dan muntah. *Local adverse reaction* dan *systemic adverse reaction* yang dilaporkan paling banyak adalah *grade 1* dan *2*. Tidak ada *local adverse reaction* dan *systemic adverse reaction grade 3* atau lebih yang dilaporkan.
- Profil keamanan berdasarkan hasil studi klinik fase IV dapat ditoleransi dengan baik hingga pengamatan 3 tahun setelah vaksinasi. *Local adverse reaction* yang paling banyak dilaporkan adalah ruam. *Systemic adverse reaction* yang paling banyak dilaporkan adalah demam. Seluruh *adverse reaction* yang dilaporkan adalah *grade 1*. Tidak ada *adverse reaction grade 2* atau lebih yang dilaporkan.
- PSUR (Maret 2015 – Maret 2020) menunjukkan:
 - Sebanyak 123.188.500 dosis telah digunakan pada usia dibawah 16 tahun.
 - Selama periode PSUR ini terdapat 14.552 adverse drug reaction.
 - Dilaporkan 99 kasus AEFI dikategorikan severe (38 kasus thrombocytopenic purpura, 7 kasus anaphylactoid purpura, 6 kasus arthus reaction, 6 kasus febrile convulsion, 6 kasus allergic shock, 2 kasus epilepsy, 1 kasus death cause to be investigated, 1 kasus other allergic reaction with food asphyxiation), 104 kasus coincidental reaction, 25 kasus masih dalam tahap penentuan)
 - Dilaporkan 97 kasus (0,0002%) AEFI menyebabkan kematian (86 kasus didiagnosa sebagai coincidental reactions atau masih dalam tahap penentuan; 3 kasus didiagnosa sebagai reaksi abnormal. Dari total 8 kasus kematian yang dikumpulkan, 4 kasus merupakan coincidental reactions dan 4 kasus masih dalam tahap penentuan.
 - Dilaporkan 3 kasus dikategorikan rare reaction dikarenakan food asphyxiation and allergic reaction

- PSUR (Mei 2020 – 2022) menunjukkan:
 - Dilaporkan 18.769 kasus AEFI untuk vaksin hepatitis B rekombinan, termasuk 12.937 kasus Individual Adverse Drug Reactions untuk dosis 20 mcg/1,0 mL, 705 kasus co-incident reaction dan 57 kasus lain (kecelakaan inokulasi, reaksi psikogenik dan kasus yang belum ditentukan).
 - Dilaporkan kumulatif 50 kasus kematian yang terdiri dari coincidental reaction (systemic damage 40 kematian dan neonatal and infant abnormal 4 kematian) dan vaccination accident and psycogenic reaction 6 kematian. Seluruh kematian terjadi pada pemberian dosis 10 mcg/0.5 ml Hepatitis B Vaccine.
- 3. Dokumen RMP yang diserahkan berupa ringkasan dan dipertimbangkan belum disusun secara komprehensif.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Vecon Pediatric telah disetujui izin edarnya di Indonesia sejak 30 Desember 2024. Vecon Pediatric 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 Pediatric 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 klinik, Vecon Pediatric memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- a. Aspek yang menguntungkan:
 - i. Profil imunogenisitas vaksin yang baik ditunjukkan dengan tingkat proteksi blokade ibu ke anak yang sebanding dengan vaksin kontrol, *double positive group*: 95,69% vs 93,94%, *single positive group*: 99,47% vs 95,81%, *sum of positive groups*: 98,21% vs 95,17%.
 - ii. Tingkat konversi positif Anti-HBs dan GMT Anti-HBs setelah imunisasi menunjukkan respons imun yang tinggi. *double positive group*: 91,26% vs 89,09% dan 491,49 vs 457,32 mIU/mL, *single positive group*: 94,69% vs 90,74% dan 639,25 vs 626,20 mIU/mL, *sum of positive groups*: 93,55% vs 90,06% dan 587,04 vs 563,10 mIU/mL, *negative group*: 95,01% vs 94,72% dan 802,83 vs 797,48 mIU/mL
 - iii. Studi fase IV menunjukkan *immune persistence* yang masih baik hingga 3 tahun setelah vaksinasi.
 - iv. Studi klinik fase III dan IV menunjukkan bahwa *local adverse reaction* dan *systemic adverse reaction* sebagian besar *grade* 1 dan 2, tanpa adanya *grade* 3 atau lebih.
 - v. Tidak ada laporan kejadian efek samping serius terkait langsung dengan vaksinasi dalam studi klinik.
- b. Aspek yang tidak menguntungkan :
 - i. Profil efek samping lokal yang paling banyak dilaporkan adalah nyeri, indurasi, eritema, dan pembengkakan.
 - ii. Profil efek samping sistemik yang paling banyak dilaporkan adalah demam, reaksi alergi, kelelahan (*weariness* dan *asthenia*), mual, dan muntah.
 - iii. Efek samping lokal dan sistemik yang dilaporkan sebagian besar berada pada *grade* 1 dan 2, namun tetap terjadi pada sejumlah besar peserta studi. Tidak ada laporan *grade* 3 atau lebih, tetapi efek samping ringan hingga sedang masih perlu diperhatikan.
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan :
 - i. Tidak ada studi penggunaan bersama dengan vaksin lain.
 - ii. Tidak ada studi efektivitas vaksin pada bayi dan anak-anak usia lain selain yang telah diuji dalam studi fase III dan IV.

- iii. 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 Pediatric suspensi injeksi **diterima dengan perbaikan indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication

Vecon Pediatric 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, newborn and infants younger than 1 year of age, especially newborns born by Hepatitis B Surface Antigen and/or HBeAg-positive mothers.

Posology

The immunization schedules for HepB vaccine should be based on official recommendations. Vecon Pediatric should be injected intramuscularly. The anterolateral aspect of the thigh is the preferred site for intramuscular injection for newborn and infants younger than 1 year of age. For newborns and infants younger than 1 year of age who are susceptible to the hepatitis B virus, especially newborns born by Hepatitis B Surface Antigen and/or HBeAg-positive mothers, three injections (0.5 mL each dose) for a complete immunization course at the schedule of 0, 1 and 6 months will be given. The first injection for the newborns shall be given within 24 hours after birth.