

**Public Assessment Report**  
**IMMUNOHBS**

**INFORMASI PRODUK**

Nama obat	<b>IMMUNOHBS</b>
Bentuk sediaan	Injeksi
Zat aktif	Tiap mL mengandung: - Human hepatitis b immunoglobulin 100 - 180 mg
Kemasan	Dus, 1 vial @ 1 mL
Pendaftar	PT. Bernofarm
Produsen	Kedrion S.p.A, Italy
Kategori Registrasi	Registrasi Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan	<i>- Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation for hepatitis B virus induced liver failure. The concomitant use of adequate virostatic agents should be considered, if appropriate, as a standard in hepatitis B re-infection prophylaxis.</i> <i>- Immunoprophylaxis of hepatitis B</i> <i>1. In case of accidental exposure in non-immunised subjects (including persons whose vaccination is incomplete or status unknown).</i> <i>2. In haemodialysed patients, until vaccination has become effective.</i> <i>3. In the newborn of a hepatitis B virus carrier-mother.</i> <i>4. In subjects who did not show an immune response (no measurable hepatitis B antibodies) after vaccination</i> <i>and for whom a continuous prevention is necessary due to the continuous risk of being infected with hepatitis B.</i> <i>Consideration should also be given to other official guidance on the appropriate use of human hepatitis B immunoglobulin for intramuscular use.</i>
Posologi yang diajukan	<i>Prevention of hepatitis B virus re-infection after liver transplantation for hepatitis B induced liver failure.</i> <i>Adults</i> <i>2000 IU every 15 days.</i> <i>This posology should be modified in the long term treatment to ensure the maintenance of the serum level of HBsAg antibodies above 100 IU/l in HBV-DNA negative patients and above 500 IU/l in HBV-DNA positive patients.</i> <i>Paediatric population :</i> <i>No data are available regarding the efficacy in the paediatric population for this therapeutic indication.</i> <i>Immunoprophylaxis of hepatitis B</i> <i>- Prevention of hepatitis B in case of accidental exposure in non-immunised subjects :</i> <i>at least 500 IU, depending on the intensity of exposure, as soon as possible after exposure, and preferably within 24 - 72 hours.</i> <i>- Immunoprophylaxis of hepatitis B in haemodialysed patients :</i> <i>8 - 12 IU/kg with a maximum of 500 IU, every 2 months until seroconversion following vaccination.</i> <i>- Prevention of hepatitis B in the newborn, of a hepatitis B virus carrier-mother, at birth or as soon as possible after birth :</i> <i>30 - 100 IU/kg. The hepatitis B immunoglobulin administration may need to be repeated until seroconversion following vaccination.</i> <i>In all these situations, vaccination against hepatitis B virus is highly recommended. The first vaccine dose can be injected the same day as human hepatitis B immunoglobulin, however in different sites.</i> <i>In subjects who did not show an immune response (no measurable hepatitis B antibodies) after vaccination, and for whom continuous prevention is necessary, administration of 500 IU to adults and 8 IU/kg to children every 2 months can be considered; a minimum protective antibody titre is considered</i>

*to be 10 mIU/ml.*

*Consideration should also be given to dose and dose schedules for human hepatitis B immunoglobulin for intramuscular use recommended in other official guidance.*

*Method of administration*

*IMMUNOHBs should be administered via the intramuscular route.*

*If a large volume (> 2 ml for children or > 5 ml for adults) is required, it is recommended to administer this in divided doses at different sites.*

*When simultaneous vaccination is necessary, the immunoglobulin and the vaccine should be administered at two different sites.*

*Attention : the injection must be carried out after having ensured that a blood vessel has not been penetrated.*

## **PENGANTAR**

ImmunoHbs merupakan produk darah yang mengandung Human hepatitis b immunoglobulin 100-180 mg per ml. ImmunoHbs adalah larutan human hepatitis B immunoglobulin yang merupakan antibodi terhadap virus hepatitis B. Produk ini digunakan untuk mencegah terulangnya infeksi virus hepatitis B setelah transplantasi hati akibat gagal hati yang disebabkan oleh virus hepatitis B dan memberikan antibodi yang tersedia dengan cepat terhadap hepatitis B untuk mencegah hepatitis B dalam kasus tertentu.

Hepatitis B sendiri merupakan masalah kesehatan global. Sekitar 296 juta orang ( $\pm 3,8\%$  dari populasi dunia) hidup dengan infeksi kronik hepatitis B (HBsAg positif). Survei Kesehatan 2023 juga memperkirakan sekitar 6,7 juta orang di Indonesia terinfeksi hepatitis B.

## **ASPEK MUTU**

ImmunoHbs terdaftar dengan bentuk sediaan injeksi. Zat tambahan yang digunakan adalah glycine, sodium chloride dan water for injection. ImmunoHbs dikemas dalam vial dengan 1 besar kemasan yaitu Dus, 1 vial @ 1 mL. Produk ini harus disimpan pada suhu 2 – 8°C.

### **Zat aktif**

ImmunoHbs adalah produk darah yang mengandung Human hepatitis b immunoglobulin 100-180 mg per ml. ImmunoHbs adalah larutan human hepatitis B immunoglobulin yang merupakan antibodi terhadap virus hepatitis B. Produk ini digunakan untuk mencegah terulangnya infeksi virus hepatitis B setelah transplantasi hati akibat gagal hati yang disebabkan oleh virus hepatitis B dan memberikan antibodi yang tersedia dengan cepat terhadap hepatitis B untuk mencegah hepatitis B dalam kasus tertentu. Dokumen terkait proses produksi yang diserahkan telah komprehensif dan terperinci. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan.

### **Obat Jadi**

ImmunoHbs diproduksi oleh Kedrion S.p.A, Italy. Proses produksi secara umum terdiri atas *Sterile Filtration, Filling, Stoppering, Crimping, Storage, QC Batch Release, Visual Inspection, Labelling and Packaging*. Uraian proses produksi diserahkan dengan rincian dan memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang 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 betas yang digunakan dalam uji klinik, data stabilitas jangka panjang, variabilitas proses produksi maupun metode analisis dan data pengembangan proses yang relevan. Data stabilitas Produk jadi ImmunoHbs mendukung penyimpanan obat jadi selama 36 bulan pada suhu 2°C - 8°C.

## **Kesimpulan**

Berdasarkan data mutu ImmunoHbs yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk obat yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan *shelf-life*.

## **ASPEK KHASIAT KEAMANAN**

Pengajuan registrasi produk ini didukung oleh studi klinik, data Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER) dan dokumen Risk Management Plan (RMP).

## STUDI NON KLINIK

Tidak dilakukan uji non klinik. Penilaian keamanan non-klinik terutama didasarkan pada sifat fisiologis antibodi (imunoglobulin manusia), hasil validasi proses terkait keamanan virus, serta kajian literatur mengenai potensi toksisitas impuritas (TnBP dan sodium cholate). Selain itu, keamanan produk juga didukung oleh pengalaman klinis penggunaan jangka panjang. Berdasarkan pertimbangan tersebut, pendekatan tanpa studi hewan tambahan ini dinilai memadai dan sejalan dengan pedoman regulator.

## STUDI KLINIK

Studi farmakokinetik, dosis 540 IU/3 mL, mengevaluasi profil PK pada pasien HBsAg negatif pasca transplantasi hati (OLT) yang masih mendapat antivirus dan HBIg. Tujuan utamanya adalah menilai farmakokinetik dan keamanan jangka pendek–menengah. Studi ini bersifat terbuka, fase II, multicenter, dengan regimen intramuskular 2160 IU setiap dua minggu selama enam bulan. Sebanyak 16 subjek direkrut dan 15 dievaluasi; laporan yang tersedia bersifat interim.

Studi farmakokinetik, dosis 1000 IU/3 mL, menilai parameter PK dan tolerabilitas pada populasi pasien HBsAg negatif pasca OLT dengan desain terbuka, fase II, multicenter. Produk diberikan secara intramuskular dalam dosis 2000 IU setiap dua minggu selama enam bulan. Total 15 pasien direkrut dan 13 dievaluasi, dengan status laporan interim.

Studi efikasi, berfokus pada penilaian efikasi pada pasien HBsAg negatif pasca OLT, sekaligus memantau keamanan jangka pendek–menengah. Penelitian terbuka fase II multicenter ini menggunakan dua kekuatan (540 IU/3 mL dan 1000 IU/3 mL) dengan injeksi intramuskular setiap dua minggu selama enam bulan. Sebanyak 31 pasien direkrut dan 30 dievaluasi; laporan bersifat interim.

Studi efikasi dan keamanan pada bayi adalah uji fase IV terbuka multicenter yang mengevaluasi apakah regimen sesuai SmPC (30–100 IU/kg saat lahir, dengan dosis tambahan bila antibodi <10 IU/L) mampu mencegah hepatitis B pada bayi dari ibu pembawa virus Hepatitis B, serta menilai keamanan penggunaan. Produk diberikan intramuskular, dengan pemantauan 9–15 bulan sesuai jadwal vaksinasi. Studi ini masih berlangsung

### Hasil evaluasi terhadap studi diatas yaitu:

1. Farmakokinetik: data farmakokinetik menunjukkan t1/2 eliminasi ImmunoHBs 2160 IU/2 weeks secara im sebanding dengan Venbig 5000 IU/4 weeks secara iv yaitu 21 hari dan 27 hari (dalam rentang 3-4 minggu).
2. Efikasi: studi part 2 menunjukkan ImmunoHBs dapat mempertahankan antibodi anti-HBs di atas 100 IU/L dengan durasi studi 12 bulan.
3. Keamanan: secara umum produk dapat ditoleransi.

## EVALUASI

### Penilaian Manfaat-Risiko

ImmunoHbs terdaftar dengan bentuk sediaan injeksi. Zat tambahan yang digunakan adalah glycine, sodium chloride dan water for injection. ImmunoHbs dikemas dalam vial dengan 1 besar kemasan yaitu Dus, 1 vial @ 1 mL. Produk ini harus disimpan pada suhu 2°C - 8°C. ImmunoHbs dikemas dalam vial dengan 1 besar kemasan yaitu Dus, 1 vial @ 1 mL. Produk ini harus disimpan pada suhu 2°C - 8°C.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi ImmunoHbs telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan *shelf-life*.

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

1. Aspek yang menguntungkan:
  - a. Profil farmakokinetik sebanding dengan produk komparator Venbig
  - b. Studi efikasi menunjukkan ImmunoHBs dapat mempertahankan antibodi anti-HBs di atas 100 IU/L dengan durasi studi 12 bulan
  - c. Profil keamanan dapat ditoleransi.
2. Aspek yang tidak menguntungkan :
  - a. Efek samping yang dilaporkan pada penggunaan obat ini yaitu nyeri pada tempat injeksi, muntah, hipersensitif / syok anafilaktik, sakit kepala, takikardi, hipotensi, mual, reaksi kulit, nyeri sendi, demam, reaksi pada tempat injeksi seperti bengkak, kemerahan, indurasi.

3. Ketidakpastian dan keterbatasan:

- a. Kemampuan mencegah hepatitis B pada bayi dari ibu pembawa virus Hepatitis B dan profil keamanan dari populasi pada bayi dari ibu pembawa virus Hepatitis B.

**Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:**

Secara keseluruhan, produk ini menunjukkan kemanfaatan sebagai imunoprofilaksis hepatitis B. Kejadian efek samping yang terjadi secara umum dapat ditoleransi umumnya bersifat ringan. Risiko keamanan penggunaan minimal dan dapat diprediksi, serta tidak ada issue keamanan baru.

**KEPUTUSAN**

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

**Indication**

- *Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation for hepatitis B virus induced liver failure.*
- *Immunoprophylaxis of hepatitis B:*
  - *In case of accidental exposure in non-immunized subjects (including persons whose vaccination is incomplete or status unknown).*
  - *In haemodialysed patients, until vaccination has become effective.*
  - *In the newborn of a hepatitis B virus carrier-mother.*
  - *In subjects who did not show an immune response (no measurable hepatitis B antibodies) after vaccination and for whom a continuous prevention is necessary due to the continuous risk of being infected with hepatitis B.*

**Posology**

- *Prevention of hepatitis B virus re-infection after liver transplantation for hepatitis B induced liver failure.*

*Adults:*  
*2000 IU every 15 days.*  
*This posology should be modified in the long-term treatment to ensure the maintenance of the serum level of HBsAg antibodies above 100 IU/L in HBV-DNA negative patients and above 500 IU/L in HBV-DNA positive patients.*  
*Paediatric population:*  
*No data are available regarding the efficacy in the paediatric population for this therapeutic indication.*
- *Immunoprophylaxis of hepatitis B*
  - *Prevention of hepatitis B in case of accidental exposure in non-immunised subjects: at least 500 IU, depending on the intensity of exposure, as soon as possible after exposure, and preferably within 24–72 hours.*
  - *Immunoprophylaxis of hepatitis B in haemodialysed patients: 8–12 IU/kg with a maximum of 500 IU, every 2 months until seroconversion following vaccination.*
  - *Prevention of hepatitis B in the newborn, of a hepatitis B virus carrier-mother, at birth or as soon as possible after birth: 30–100 IU/kg. The hepatitis B immunoglobulin administration may need to be repeated until seroconversion following vaccination.*

*In all these situations, vaccination against hepatitis B virus is highly recommended. The first vaccine dose can be injected the same day as human hepatitis B immunoglobulin, however in different sites.*

*In subjects who did not show an immune response (no measurable hepatitis B antibodies) after vaccination, and for whom continuous prevention is necessary, administration of 500 IU to adults and 8 IU/kg to children every 2 months can be considered; a minimum protective antibody titre is considered to be 10 mIU/mL.*

**Method of administration**

*IMMUNOHBs should be administered via the intramuscular route.*

*If a large volume (> 2 ml for children or > 5 ml for adults) is required, it is recommended to administer this in divided doses at different sites.*

*When simultaneous vaccination is necessary, the immunoglobulin and the vaccine should be administered at two different sites.*

*Attention: the injection must be carried out after having ensured that a blood vessel has not been penetrated.*