

Public Assessment Report
JAPANESE ENCEPHALITIS VACCINE, LIVE

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: Japanese Encephalitis Vaccine, Live
Bentuk sediaan	: <i>Freeze-dried injection (2.5ml / 5 doses/vial)</i>
Zat aktif	: <i>Live attenuated JE, virus strain SA 14-14-2 $\geq 5,7$ lg PFU/mL</i>
Kemasan	: Dus, 10 vial vaksin @ 5 dosis + Dus, 10 vial pelarut @ 2,5 mL
Pendaftar	: PT. Bio Farma
Produsen	: Chengdu Institute of Biological Products Co. Ltd., Sichuan, China
Kategori registrasi	: Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan	: <i>The product can induce immunity against JE virus in recipients following immunization. It is used to prevent Japanese Encephalitis.</i>
Posologi yang diajukan	: <ol style="list-style-type: none"><i>1. Reconstitute the freeze dried vaccine with 2,5 mL of the enclosed vaccine diluent (PBS), and shake the container thoroughly before use.</i><i>2. Inject the vaccine s.c at the deltoid insertion area of the lateral upper arm.</i><i>3. 0,5 mL of vaccine shall be given. The available clinical data showed a single primary dose from 8 months of age can provide at least 5 years of protection. In the same countries for programmatic purposes a booster dose at 2 years old is recommended. No more injection is needed thenceforth.</i>

PENGANTAR

Japanese encephalitis (JE) *live vaccine* adalah Japanese Encephalitis virus (strain SA 14-14-2) yang tumbuh pada lapisan monolayer kultur sel *primary hamster kidney*. Vaksin JE ini akan digunakan dalam program imunisasi nasional tahun 2017.

Produk telah disetujui untuk beredar di China.

Vaksin JE merupakan produk biologi baru sehingga evaluasi akan dilakukan menyeluruh terhadap data mutu, non klinik dan klinik yang diserahkan.

ASPEK MUTU

Fasilitas produksi di Chengdu China.

Zat aktif

Merupakan *live attenuated JE virus SA 14-14-2* di *primary hamster kidney cell culture*. Proses produksi berjalan berkelanjutan mulai dari *primary cell* dan *working seed* sampai obat jadi, dan tidak dilakukan penyimpanan zat aktif.

- Virus seed: Japanese encephalitis virus primary seed lot menggunakan strain SA 14-14-2 passage 5. Virus master seed lot merupakan passage 6 dan working seed lot merupakan passage 7. Virus seed sudah dikarakterisasi.
- Sel menggunakan *primary hamster kidney cell culture* yang telah dikultivasi dan konsisten pertumbuhannya.

- Proses produksi zat aktif (bulk) meliputi: Inokulasi virus dan kultivasi, panen, penambahan stabilizer pada suspensi virus.

Evaluasi validasi proses pembuatan zat aktif diprioritaskan pada validasi proses pembuatan zat aktif yang mencakup tahapan proses yang kritis. Review terhadap validasi proses pembuatan zat aktif telah dilakukan pada saat inspeksi insitu. Dari hasil review disimpulkan bahwa produsen menunjukkan kemampuan memproduksi zat aktif secara konsisten dan memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan.

Spesifikasi zat aktif (bulk) telah ditetapkan mencakup parameter uji, informasi metode uji serta kriteria penerimaan. Prosedur uji diserahkan serta telah divalidasi. Data hasil uji 3 bets bulk menunjukkan pemenuhan spesifikasi yang ditetapkan.

Produk jadi

Komponen vaksin adalah live attenuated JE virus (strain SA 14-14-2), human serum albumin, gelatin, sucrose, lactose and carbamide. Tahapan produksi adalah formulasi, filling, liofilisasi. Setelah liofilisasi, maka serbuk berwarna kuning.

Validasi dilakukan dengan menggunakan 6 bets untuk 1 dosis dan 5 dosis (masing-masing 3 bets) telah dilakukan pada tahap-tahap sebagai berikut:

- *Sterilization filtration*
- *Filling*
- *Freeze drying*
- *Capping*
- *Visual inspection*

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. Data stabilitas obat jadi mendukung penyimpanan obat jadi selama 24 bulan pada suhu 2-8°C.

Perbandingan data analisis bets antara tempat produksi sebelumnya dan yang saat ini diajukan (masing-masing tiga bets obat skala produksi) menunjukkan hasil yang relatif sebanding. Data stabilitas yang diserahkan berupa perbandingan data stabilitas jangka panjang pada kondisi penyimpanan 2 – 8°C dan data stabilitas dipercepat, memenuhi persyaratan pada suhu yang diajukan.

Liofilisasi akan di rekonstitusi dengan 2,5 mL phosphate buffered saline (PBS).

Pada perubahan proses produksi pelarut PBS (syarat: pelarut berupa WFI atau larutan garam termasuk larutan buffer, tidak ada perubahan komposisi, pelarut tersedia di Indonesia), data proses produksi pelarut disertai diagram proses, spesifikasi pelarut, perbandingan analisis 3 bets pelarut sebelum dan sesudah perubahan, data stabilitas produk yang direkonstitusi dengan pelarut menunjukkan hasil yang memenuhi syarat. Juga dilakukan batch numbering system pelarut.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Studi non klinik yang dilakukan yaitu:

- Safety studies, dilakukan pada mencit. Hasil studi menunjukkan bahwa injeksi vaksin 106 *infectious unit SA 14-14-2 strain* tidak menyebabkan penyakit.
- Specific pharmacological actions. Studi dilakukan dengan membandingkan pemberian killed PHK (Primary Hamster Kidney cells) Vaccine dengan SA 14-14-2 secara IP pada mencit. Hasil studi menunjukkan efek proteksi yang lebih tinggi dengan durasi yang lebih lama pada SA 14-14-2 dibanding PHK cells.
- Toksikologi. Studi toksisitas subkronik (28 hari) dilakukan pada NIH Hartley Guinea pigs. Secara umum, pemberian single exposure vaksin JE tidak menimbulkan efek toksik ketika diberikan sampai 10 kali dosis terapeutik sampai 28 hari pengamatan.

Studi Klinik

1. *Safety and immunogenicity of live JE vaccine strain SA14-14-2 observed in inoculated children (1982).*

Tujuan primer adalah untuk menilai keamanan dan imunogenisitas pada anak usia 8-12 tahun. Hasil studi menunjukkan:

- o Tidak ada *adverse reactions* yang muncul dalam waktu 14 hari setelah vaksinasi.
- o Live attenuated vaccine JE menunjukkan proteksi yang lebih baik dibandingkan dengan inactivated vaccine JE pada anak 8-12 tahun.

2. *Safety of a live-attenuated JE virus vaccine (SA14-14-2) for children (1988)*

Tujuan studi adalah untuk menilai keamanan beberapa dosis vaksin ini pada anak 5-12 tahun serta menilai imunogenisitas pada subset subjek 6-7 tahun setelah 1 bulan imunisasi. Hasil studi menunjukkan :

- o Tidak ada adverse reaction yang muncul 14 hari setelah vaksinasi.
- o Nilai positif seroconversion rates setelah vaksinasi pada kelompok dengan dosis 6,9 lgTCID₅₀, 6,7 lgTCID₅₀ dan 5,7 lgTCID₅₀ sebesar 100%, 100% dan 83,3%.

3. *Observation of safety and serological efficacy from large-scale field trial on JE live vaccine (1993)*

Studi dilakukan untuk menilai keamanan JE live attenuated vaccine strain SA14-14-2 (JE vaccine) pada anak usia 1-15 tahun serta menilai imunogenisitas pada anak usia 8-9 tahun setelah 1 bulan imunisasi.

- o Dari 588.512 anak yang diobservasi, kejadian demam terjadi pada 270 anak, *eruption* pada 46 anak, *fainting on acupuncture* dan *nausea vomiting* masing masing 18 anak. Dan reaksi lain (*dizziness dan discomfort*) pada 33 anak.
- o Nilai positif *seroconversion rates* setelah vaksinasi sebesar 84.52%, 71.43%, 67.43% dan 0% pada kelompok 2 (dosis : 6,33 lgTCID₅₀/0,2 mL) , 3 (dosis : 6,00 lgTCID₅₀/0,2 mL), 4 (dosis : 5,33 lgTCID₅₀/0,2 mL) dan 5 (*normal saline*).

4. *PMS. An 11 year follow up of epidemiological effect of live attenuated JE live vaccine (2001).*

Studi dilakukan dengan tujuan menilai efikasi dan keamanan pada anak 1-10 tahun. Hasil studi:

- Pengamatan pada anak usia 1-2 tahun, hanya beberapa yang mengalami demam ringan atau sedang selama 1 hari tanpa mempengaruhi aktivitas.
 - Sebelum inokulasi dengan vaksin JE (1978-1988) terjadi 769 kasus JE dan 11 tahun setelah inokulasi (1989-1999) terjadi 138 kasus JE. Morbiditas JE yaitu 3,39/100.000 pada seluruh populasi dan 15,31/100.000 pada anak usia 1-10 tahun. Dibandingkan tahun 1978-1988, nilai morbiditas menurun 84,50% dan 86,01%. *Protection rate* sebesar 98,99%.
5. *Immunizing children aged 9 to 15 months with live attenuated SA14-14-2 Japanese encephalitis vaccine in Thailand (2006).*
 Studi bertujuan untuk menilai keamanan dan imunogenisitas (single dose dan booster dose) pemberian vaksin JE pada anak usia 9-15 bulan. Hasil studi:
- Selama 30 hari pengamatan setelah vaksinasi, tidak ada serious AE yang terkait vaksin dan tidak ada orangtua yang menghentikan anaknya dari studi karena alasan efek samping. Reaksi lokal dialami 3% subjek, yang paling sering kemerahan. Efek samping lain yaitu batuk, pilek, demam ringan.
 - Imunogenisitas dievaluasi pada 140 subyek dengan seronegative virus JE dan/atau dengue. Sebanyak 125 subyek menunjukkan serokonversi 30 hari setelah vaksinasi dan 15 subyek tidak. Nilai *seroconversion rate* sebesar 89.3% (125/140) (95%CI, 83.1-93.4%) dan GMT 74. Delapan dari 15 subyek dengan seronegative juga menunjukkan serokonversi dalam waktu 90 hari setelah vaksinasi pertama, sementara 7 subjek lainnya tetap negatif. Nilai *seroconversion rate* meningkat menjadi 95% (133/140) (95%CI, 90.0-97.6%) dan GMT 66.1 (min 11, max 654). Kelima belas subyek tersebut mendapatkan dosis kedua 3 bulan setelah dosis pertama. Dosis kedua menghasilkan 100% *seroconversion* (95%CI, 97.3-100) dan GMT 260.8 (min. 57, max. 1034).
6. *Comparison of the immunogenicity and safety of measles vaccine administered alone or with live. Attenuated JE SA 14-14-2 vaccine in Philippine infants (2008).*
 Studi dilakukan dengan tujuan untuk membandingkan reaktogenisitas dan imunogenisitas measles vaccine (MV) dan live JE vaccine (LJEV) ketika diberikan bersamaan atau terpisah pada infants kurang dari 1 tahun.
 Hasil studi pemberian vaksin JE bersama vaksin measles tidak mempengaruhi efikasi dan keamanan.

Evaluasi Khasiat dan Keamanan

1. Dari 3 studi yang dilakukan di Asia (Korea, Sri Lanka dan China) diketahui bahwa pemberian vaksin JE pada anak usia antara 8 bulan — 3 tahun memberikan nilai seroprotection rate yang baik (90 - 96%), dengan GMT antara 110 - 191. Selain itu dari studi yang dilakukan di Cina diketahui bahwa 3 bets vaksin JE menunjukkan imunogenisitas yang konsisten antar lot (lot to lot consistency).
2. Dari 1 studi di Nepal (anak usia 1-15 tahun) diketahui bahwa pemberian vaksin JE dapat memberikan proteksi sampai 4 tahun dengan nilai seropositive rate sebesar 89.9% (GMT 133), dan cenderung menurun pada tahun ke-5 dengan nilai seropositive rate sebesar 63.8% (GMT 51.6).
3. Tidak ada studi klinik yang menunjukkan profil persistensi imunogenisitas pada subyek mulai usia 8 bulan.
4. Tidak ada studi yang dilakukan pada usia > 15 tahun.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi ***Japanese Encephalitis Vaccine*** diterima dengan indikasi dan posologi sebagai berikut:

Diterima dengan perbaikan indikasi dan posologi sebagai berikut:

Indikasi:

Japanese Encephalitis Vaccine, Live is used to prevent Japanese encephalitis in children from 8 months to 15 years of age.

Posologi:

- 1) Reconstitute the freeze-dried vaccine with 2.5 ml of the enclosed vaccine diluent (PBS), and shake the container thoroughly before use.*
- 2) Inject the vaccine s.c. at the deltoid insertion area of the lateral upper arm.*
- 3) 0.5 ml of vaccine shall be given.*

Clinical trial for booster vaccination not yet established.

Clinical trial for long term protective immune response not yet available.