

Public Assessment Report
ADACEL

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: ADACEL														
Bentuk sediaan	: Injeksi														
Zat aktif	: Tiap 0,5 mL mengandung : <table><tr><td>- Tetanus toxoid</td><td>5 Lf</td></tr><tr><td>- Reduced Diphtheria toxoid</td><td>2 Lf</td></tr><tr><td>- Acellular pertussis vaccine absorbed:</td><td></td></tr><tr><td> o Pertussis toxoid</td><td>2,5 mcg</td></tr><tr><td> o Filamentous haemagglutinin</td><td>5 mcg</td></tr><tr><td> o Fimbrial agglutinogens 2 + 3</td><td>5 mcg</td></tr><tr><td> o Pertactin</td><td>3 mcg</td></tr></table>	- Tetanus toxoid	5 Lf	- Reduced Diphtheria toxoid	2 Lf	- Acellular pertussis vaccine absorbed:		o Pertussis toxoid	2,5 mcg	o Filamentous haemagglutinin	5 mcg	o Fimbrial agglutinogens 2 + 3	5 mcg	o Pertactin	3 mcg
- Tetanus toxoid	5 Lf														
- Reduced Diphtheria toxoid	2 Lf														
- Acellular pertussis vaccine absorbed:															
o Pertussis toxoid	2,5 mcg														
o Filamentous haemagglutinin	5 mcg														
o Fimbrial agglutinogens 2 + 3	5 mcg														
o Pertactin	3 mcg														
Kemasan	: Dus, 5 vial @ 0,5 ml (1 dosis)														
Pendaftar	: PT. Aventis Pharma, Jakarta														
Produsen	: Sanofi Pasteur Limited, Toronto, Kanada														
Kategori Registrasi	: Registrasi produk biologi baru														
Indikasi yang diajukan	: <i>ADACEL [Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed Combined with Component Pertussis Vaccine] is indicated for active booster immunization for the prevention of tetanus, diphtheria and pertussis as a single dose in persons 4 to 64 years of age.</i> <i>In children 4 to 6 years of age, ADACEL may be considered as an alternative to the fifth dose of tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccine (DTaP). These children should also receive a separate booster with IPV vaccine to complete the vaccination series for this age, when indicated.</i>														
Posologi yang diajukan	: <u>Recommended Dose</u> <i>ADACEL [Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed Combined with Component Pertussis Vaccine] should be administered as a single injection of 1 dose (0,5 mL) by the intramuscular route. The preferred site is into the deltoid muscle.</i>														

PENGANTAR

Adacel merupakan vaksin kombinasi yang diproduksi oleh Sanofi Pasteur Ltd., Canada terdiri dari tetanus dan difteri toxoid yang diserap pada aluminium fosfat dan dikombinasikan dengan komponen pertussis aseluler (TdaP). Vaksin DTaP produksi Sanofi Pasteur Ltd., Canada telah disetujui sebelumnya. Di samping itu, vaksin jerap tetanus dan difteri toxoid yang tidak dikombinasikan dengan pertussis (Td) telah terdaftar juga di Indonesia. Dengan demikian, Adacel merupakan produk biologi dengan komposisi baru, maka evaluasi efikasi, keamanan difokuskan pada data klinik dan evaluasi mutu dievaluasi secara menyeluruh.

ASPEK MUTU

Adacel tersedia dalam bentuk suspensi steril, homogen, dan berwarna putih dalam vial. Setiap dosis (0,5 mL) mengandung: Toksoid Tetanus (5 Lf); Toksoid Difteri (2 Lf); Pertusis Aselular [Toksoid Pertusis (PT), 2,5 mcg; Hemagglutinin Filamentosa (FHA), 5 mcg; Pertactin (PRN), 3 mcg dan Fimbriae Tipe 2 dan 3 (FIM), 5 mcg].

Zat Aktif

- Toksoid difteri: *C. diphtheriae* ditumbuhkan dalam media pertumbuhan Mueller yang dimodifikasi. Setelah pemurnian dengan fraksinasi amonium sulfat, toksin difteri didetoksifikasi dengan formaldehida dan diafiltrasi. Toksoid difteri diadsorpsi secara individual ke dalam aluminium fosfat.
- Toksoid tetanus: *C. tetani* ditumbuhkan dalam media asam kasamino Mueller-Miller yang dimodifikasi tanpa infus jantung sapi. Toksin tetanus didetoksifikasi dengan formaldehida dan dimurnikan dengan fraksinasi amonium sulfat dan diafiltrasi. Toksoid tetanus diadsorpsi secara individual ke dalam aluminium fosfat.
- 5 komponen vaksin pertusis aselular diperoleh dari kultur *B. pertusis* yang ditumbuhkan dalam media Stainer-Scholte yang dimodifikasi dengan penambahan asam kasamino dan dimetil-betasiklodekstrin. Toksoid pertusis (PT), hemagglutinin filamen (FHA), dan pertaktin (PRN) diisolasi secara terpisah dari

media kultur supernatan. Fimbriae tipe 2 dan 3 (FIM) diekstraksi dari sel bakteri. Antigen-antigen ini dimurnikan melalui penyaringan berurutan, pengendapan garam, ultrafiltrasi, dan kromatografi. PT didetoksifikasi dengan glutaraldehid dan FHA diolah dengan formaldehid dan aldehid yang tersisa dihilangkan melalui diafiltrasi. Antigen-antigen individual diadsorpsi secara terpisah ke dalam aluminium fosfat.

Obat jadi

Secara umum, proses pembuatan vaksin dilakukan dengan menggabungkan komponen difteri, tetanus, dan pertusis aselular yang diadsorpsi dengan aluminium fosfat (sebagai adjuvan), 2-fenoksietanol (sebagai eksipien), dan air untuk injeksi. Proses produksi diserahkan dengan rician yang memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan, mencakup proses formulasi bulk produk jadi, 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 bets yang digunakan dalam uji klinik, data stabilitas jangka panjang, variabilitas proses produksi maupun metode analisis dan data pengembangan proses yang relevant. Data stabilitas obat jadi mendukung penyimpanan obat jadi selama 36 bulan pada suhu 2-8°C.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Klinik

Diserahkan 4 studi klinik fase II (TC9704, TD9707, TD9805, dan TD508) dan 2 studi klinik fase III (TD505 dan TD506), yaitu:

- Studi TC9704, merupakan studi fase II dengan desain *double-blinded, randomized, five groups, controlled* yang bertujuan untuk membandingkan keamanan dan imunogenisitas dari tiga lot kombinasi vaksin TdcP (injeksi tunggal) dengan satu lot vaksin Td dan satu lot cP (diberikan secara terpisah dengan jarak satu bulan) pada remaja dan dewasa usia 12 – 54 tahun; serta mengevaluasi konsistensi lot TdcP dalam hal keamanan dan imunogenisitas (n= 750).
- Studi TD9707, merupakan studi fase II pada remaja dan dewasa usia 12 – 60 tahun dengan desain *double-blinded, randomized, ten groups* yang bertujuan untuk membandingkan keamanan dan imunogenisitas vaksin TdcP atau Td yang diberikan secara terpisah dengan IPV atau cP dalam selang 1 bulan pada subyek dewasa (n= 1214).
- Studi TD9805, merupakan studi fase II dengan desain *two groups, randomized, open label* yang bertujuan untuk menentukan keamanan dan imunogenisitas vaksin tetanus dan difteri toxoid yang dikombinasikan dengan *component pertussis* (TdcP) dibandingkan dengan vaksin TdcP yang diberikan bersamaan dengan vaksin hepatitis B pada remaja. Di samping itu, studi juga bertujuan untuk menentukan apakah pemberian vaksin hepatitis B secara bersamaan dengan vaksin TdcP pada subyek usia 11 – 12 tahun dapat menyebabkan interaksi secara imunologi (n= 272).
- Studi TD508, merupakan studi fase II dengan desain *two groups, multi-center, modified double blind, controlled and randomized* yang bertujuan untuk membandingkan imunogenisitas tetanus toxoid, diphtheria toxoid dan komponen pertussis pada pemberian Adacel dan mIPV secara terpisah dengan pemberian Quadracel pada anak usia 4 – 6 tahun yang diberikan booster kedua (dosis kelima) serta membandingkan kejadian sampingan setelah pemberian kedua vaksin tersebut (n= 593).
- Studi TD505, merupakan studi fase III dengan desain *three groups, multi-center, randomized, double blinded* yang bertujuan untuk mengevaluasi konsistensi proses pembuatan lot vaksin TdcP melalui evaluasi respons imun 3 lot yang diberikan sebagai dosis booster pada remaja 11 – 17 tahun, serta mengevaluasi insidens *erythema, swelling*, nyeri dan demam dari 3 lot vaksin TdcP selama 14 hari pasca pemberian vaksin sebagai dosis booster (n= 1811).
- Studi TD506, merupakan studi fase III pada remaja dan dewasa usia 11 – 64 tahun dengan desain *two groups, multi-center, randomized, double blinded* yang bertujuan untuk memeriksa imunogenisitas difteri dan tetanus toxoid dari vaksin TdcP dibandingkan dengan vaksin Td yang terdaftar bila diberikan sebagai *booster* dan memeriksa imunogenisitas antigen pertussis dari vaksin TdcP pada saat diberikan booster dibandingkan dengan respons imun vaksin TdcP dari studi efikasi Sweden dan studi yang dilaksanakan di Canada (CPDT). Di samping itu, studi juga bertujuan untuk memeriksa *erythema, swelling*, nyeri dan demam selama 14 hari setelah pemberian dosis TdcP dibandingkan dengan vaksin TdcP bila diberikan sebagai booster (n= 4480).

Hasil evaluasi terhadap studi di atas sebagai berikut:

1. Keamanan

Studi fase II

- a. Studi TC9704 menunjukkan profil keamanan vaksin kombinasi DtcP sebanding dengan vaksin Dt dan cP terpisah. AE yang dilaporkan pada kelompok Td-cP, cP-Td, dan TdcP1-3 berturut-turut adalah 92,1%, 89,9%, dan 94,4%. Tiga *serious adverse events* (SAE) dilaporkan terjadi yaitu *abdominal pain*, namun semua SAE dinyatakan tidak terkait dengan vaksinasi. Tidak ada kematian yang dilaporkan selama studi.
- b. Studi TD9707 menunjukkan profil keamanan kelompok vaksin kombinasi TdcP sebanding dengan kelompok vaksin Td. Kejadian AE yang dilaporkan pada kelompok vaksin TdcP adalah 67,7% (dengan IPV terpisah) atau 75,0% (dengan cP terpisah) dan pada kelompok vaksin Td adalah 77% (dengan cP terpisah).
- c. Studi TD9805 menunjukkan profil keamanan kelompok vaksin DtcP yang diberikan terpisah dengan vaksin hepatitis B sebanding dengan vaksin DtcP yang diberikan bersama dengan vaksin hepatitis B.
- d. Studi TD508 menunjukkan profil keamanan yang baik. Laporan AE 30 menit setelah vaksinasi sebanding pada kedua kelompok ADACEL dan QUADRACEL (2,45% vs 2,40%). Persentase subyek yang mengalami reaksi lokal dan sistemik hingga hari keempat belas setelah vaksinasi menunjukkan hasil yang lebih baik pada kelompok ADACEL (AE lokal: 60,74% vs 81,85%; AE sistemik: 54,03% vs 63,01%).

Studi fase III

- a. Tidak ada kematian yang dilaporkan pada kedua studi TD505 dan TD506.
- b. SAE yang dilaporkan pada studi TD505 terjadi pada 4 subyek, yaitu 3 kasus apendisitis akut dan bunuh diri dan dinyatakan tidak terkait dengan pemberian vaksin TdcP. SAE yang dilaporkan pada studi TD506 terjadi pada 19 subyek, yaitu 11 dari kelompok vaksin TdcP dan 8 dari kelompok vaksin Td. Dari SAE yang dilaporkan, hanya 1 kasus yang dinyatakan mungkin terkait dengan pemberian vaksin yaitu migraine (pada kelompok vaksin TdcP).
- c. Studi TD506 menunjukkan perbandingan AE yang dilaporkan pada kelompok vaksin TdcP dan kelompok vaksin Td menunjukkan profil yang sebanding dengan reaksi AE 30 menit 0,51% vs 0,63%, AE lokal 0-14 hari 80,41% vs 73,99%, dan AE sistemik 0-14 hari 65,54% vs 60,98%. AE 0-14 hari yang paling sering dilaporkan adalah nyeri (77,79%), *swelling* (20,94%), dan *erythema* (20,77%).
- d. Studi TD505 menunjukkan perbandingan insiden AE sebanding antara 3 lot vaksin TdcP.

2. Imunogenisitas

Studi fase II

- a. Studi TC9704 menunjukkan Vaksin TdcP menunjukkan imunogenisitas pada subjek usia 12-54 tahun walaupun tidak lebih tinggi dari vaksin cP dan Td yang diberikan secara terpisah. Profil imunogenisitas antara tiga lot vaksin DtcP yang diujikan umumnya menunjukkan hasil yang tidak sebanding dimana lot ketiga menunjukkan respon imun yang lebih rendah dibandingkan 2 lot lainnya.
- b. Studi TD9707 menunjukkan pemberian vaksin kombinasi TdcP menunjukkan imunogenisitas yang kurang lebih sebanding dengan vaksin Td dan cP yang diberikan secara terpisah.
- c. Studi TD9085 menunjukkan profil imunogenisitas lebih baik pada vaksin DtcP yang diberikan secara terpisah dengan vaksin hepatitis B. Namun, vaksin DtcP yang diberikan bersama dengan vaksin hepatitis B tetap menunjukkan profil imunogenisitas yang tinggi.
- d. Studi TD508 menunjukkan walaupun persentase subyek yang menunjukkan seroproteksi dan mengalami peningkatan titer antibodi minimal 4 kali dari *baseline* pada kedua kelompok sebanding, namun nilai GMT yang dicapai sangat rendah terhadap tetanus toxoid dan diphtheria toxoid pada subjek usia 4-6 tahun.

Studi fase III

- a. Studi TD506, pemberian booster TdcP pada remaja dan dewasa usia 11 – 64 tahun menunjukkan:
 - Analisis respon terhadap difteri setelah vaksinasi booster berdasarkan persentase subyek dengan seroproteksi menunjukkan persentase yang sebanding antara kelompok vaksin TdcP dan vaksin Td (99,8% vs 99,8% pada usia 11-17 tahun dan 94% vs 95,1% pada usia 18-64 tahun). Berdasarkan peningkatan titer sebesar 4 kali dan GMT juga menunjukkan hasil yang sebanding, yaitu 95,1% vs 95% pada usia 11-17 tahun dan 87,4% vs 83,4% pada usia 18-64 tahun serta GMT 8,46 IU/mL vs 7,10 IU/mL pada usia 11-17 tahun dan 2,49 IU/mL vs 2,37 IU/mL pada usia 18-64 tahun.
 - Analisis respon terhadap tetanus setelah vaksinasi booster berdasarkan persentase subyek

dengan seroproteksi menunjukkan persentase yang sebanding antara kelompok vaksin TdcP dan vaksin Td (100% vs 100% pada usia 11-17 tahun dan 100% vs 99,8% pada usia 18-64 tahun). Berdasarkan peningkatan titer sebesar 4 kali dan GMT juga menunjukkan hasil yang sebanding, yaitu 91,7% vs 91,3% pada usia 11-17 tahun dan 63,1% vs 66,48% pada usia 18-64 tahun serta GMT 12,87 IU/mL vs 14,35 IU/mL pada usia 11-17 tahun dan 7,65 IU/mL vs 8,18 IU/mL pada usia 18-64 tahun.

- Perbandingan respon antibodi pertussis dari vaksin TdcP studi ini dengan vaksin TdcP dari studi efikasi Sweden dan studi yang dilaksanakan di Canada (CPDT) menunjukkan respons antibodi semua komponen pertussis setelah pemberian vaksin TdcP booster lebih tinggi dibandingkan respons imun yang dihasilkan setelah pemberian vaksin CPDT pada studi Sweden:
 - i. Usia 11 – 17 tahun: GMT antigen PT 309,26 vs 86,55 EU/mL, FHA 214,83 vs 39,95 EU/mL, FIM 1792,40 vs 341,10 EU/mL, PRN 344,52 vs 108,12 EU/mL.
 - ii. Usia 18 – 64 tahun: GMT antigen PT 178,84 vs 86,55 EU/mL, FHA 192,91 vs 39,95 EU/mL, FIM 852,72 vs 341,10 EU/mL, PRN 341,89 vs 108,12 EU/mL.
- b. Studi TD505 menunjukkan perbandingan seroprotection rate dan GMT sebanding pada ketiga lot TdcP yang diuji.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Adacel merupakan vaksin kombinasi tetanus dan difteri toxoid yang diserap pada aluminium fosfat dan dikombinasikan dengan komponen pertussis aseluler (TdaP). Saat ini, terdapat vaksin DTaP dan vaksin Td yang telah disetujui di Indonesia.

Berdasarkan data mutu yang telah dievaluasi sebelumnya, produksi zat aktif dan produk jadi Adacel injeksi telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk vaksin yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan *shelf-life*. Data stabilitas yang tersedia mendukung stabilitas vaksin pada penyimpanan 2-8°C selama 36 bulan.

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

- a. Aspek yang menguntungkan:
 - i. Analisis respon terhadap difteri dan tetanus setelah vaksinasi booster pada subyek usia 11 – 64 tahun berdasarkan persentase subyek dengan seroproteksi menunjukkan persentase yang sebanding antara kelompok vaksin TdcP dan vaksin Td. Berdasarkan peningkatan titer sebesar 4 kali dan GMT juga menunjukkan hasil yang sebanding pada kedua kelompok.
 - ii. Perbandingan respon antibodi pertussis pada subyek usia 11 – 64 tahun dari vaksin TdcP studi TD506 dengan vaksin TdcP dari studi efikasi Sweden dan studi yang dilaksanakan di Canada (CPDT) menunjukkan respons antibodi semua komponen pertussis setelah pemberian vaksin TdcP booster lebih tinggi dibandingkan respons imun yang dihasilkan setelah pemberian vaksin CPDT pada studi Sweden.
 - iii. Konsistensi lot ditunjukkan melalui perbandingan keamanan dan imunogenisitas yang sebanding pada ketiga lot TdcP yang diuji.
- b. Aspek yang tidak menguntungkan:
 - i. Terdapat 1 kasus SAE yang dinyatakan mungkin terkait dengan pemberian vaksin yaitu *migraine*.
 - ii. AE 0-14 hari yang paling sering dilaporkan adalah nyeri (77,79%), *swelling* (20,94%), dan *erythema* (20,77%).
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan:
 - i. Walaupun studi-studi yang diserahkan menunjukkan pemberian ADACEL dapat memberikan imunogenisitas pada subyek usia 4-6 tahun dan subyek usia 11-64 tahun dengan keamanan yang dapat ditoleransi, namun pada subyek usia 4-6 tahun nilai titer GMT tidak cukup tinggi sehingga tidak memadai untuk memberikan proteksi jangka panjang.
 - ii. Tidak ada studi yang dilakukan pada anak usia 7-10 tahun.
 - iii. Belum ada data penggunaan vaksin Adacel pada wanita hamil dan populasi khusus.

Kesimpulan Manfaat-Risiko

Secara keseluruhan vaksin ini menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan tetanus, difteri, dan pertussis pada remaja dan dewasa usia 11 – 17 tahun dan 18 – 64 tahun, sementara itu pada anak usia 4 – 6 tahun profil imunogenisitas dinilai belum memadai dan tidak ada studi yang dilakukan pada anak usia 7 – 10 tahun. Risiko efek samping termasuk efek samping serius perlu dikomunikasikan dan dicantumkan dalam Informasi Produk; Pendaftar wajib melakukan pemantauan farmakovigilans dan pelaporan efek samping obat ke Badan POM. Dengan demikian, vaksin Adacel dipertimbangkan memiliki manfaat yang lebih besar dibanding risikonya.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data mutu, khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi baru Adacel injeksi diterima dengan perbaikan indikasi dan posologi sebagai berikut:

Indications

ADACEL [Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed Combined with Component Pertussis Vaccine] is indicated for active booster immunization for the prevention of tetanus, diphtheria and pertussis as a single dose in persons 11 to 64 years of age.

Posology

ADACEL [Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed Combined with Component Pertussis Vaccine] should be administered as a single injection of 1 dose (0,5 mL) by the intramuscular route. The preferred site is into the deltoid muscle.