

Public Assessment Report
BOOSTRIX

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: Boostrix
Bentuk sediaan	: Suspensi Injeksi
Zat aktif	: Tiap dosis (0,5 ml) mengandung: - Diphtheria toxoid 2.5 lf - Tetanus toxoid 5.0 lf - Pertussis toxoid 8 mcg - Filamentous haemagglutinin 8 mcg - Pertactin 2.5 mcg
Kemasan	: Dus, 1 prefilled syringe @ 0,5 ml (1 dosis) + 2 jarum
Pendaftar	: PT Glaxo Wellcome Indonesia
Produsen	: Glaxosmithkline Biologicals SA, Rixensart, Belgium
Kategori Registrasi	: Registrasi produk biologi yang sudah terdaftar dengan indikasi dan posologi baru
Indikasi yang diajukan	: <i>Boostrix is indicated for booster vaccination against diphtheria, tetanus and pertussis of individuals from the age of four years onwards (see Posology). <u>Boostrix is also indicated for passive protection against pertussis in early infancy following maternal immunization during pregnancy (see Posology, Pregnancy and Pharmacodynamics).</u> <u>The use of Boostrix should be in accordance with official recommendations.</u></i>
Posologi yang diajukan	: <i>A single 0.5 mL dose of the vaccine is recommended.</i> <i>Boostrix can be given in accordance with the current local medical practices for booster vaccination with reduced-content combined diphtheria-tetanus vaccine, when a booster against pertussis is desired.</i> <i>Boostrix can be administered to pregnant women during the second or the third trimester in accordance with official recommendations (see Indications, Pregnancy and Pharmacodynamics).</i> <i>Boostrix may also be administered to adolescents and adults with unknown vaccination status or incomplete vaccination against diphtheria, tetanus and pertussis as part of an immunization series against diphtheria, tetanus and pertussis (see section Pharmacodynamics). Based on data in adults, two additional doses of a diphtheria and tetanus containing vaccine are recommended one and six months after the first dose to maximize the vaccine response against diphtheria and tetanus.</i> <i>Repeat vaccination against diptheria, tetanus and pertussis should be performed at intervals as per official recommendations (generally 10 years).</i> <i>Boostrix can be used in the management of tetanus prone injuries in persons who have previously received a primary vaccination series of tetanus toxoid vaccine. Tetanus immunoglobulin should be administered concomitantly in accordance with official recommendation</i>

PENGANTAR

Boostrix merupakan vaksin Diphtheria-Tetanus-Pertussis (acellular) dengan 3 komponen pertusis PT, FHA, PRN produksi Glaxosmithkline Biologicals SA, Rixensart, Belgium. Vaksin ini sudah disetujui di Indonesia, saat ini melakukan variasi perubahan indikasi dan posologi untuk pencegahan PERTUSIS di bayi baru lahir dengan melakukan vaksinasi pada wanita hamil.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

- Studi pada tikus hamil CD Rat menunjukkan tidak ada abnormalitas pada pre dan post-natal dan nekropsi di hari ke 20 kehamilan atau hari ke 25 masa laktasi, tidak ada abnormalitas pada embryo-fetal, pertumbuhan bayi tikus sampai usia 25 hari.
- Studi pada New Zealand White Rabbit menunjukkan Tidak ada abnormalitas pada pre dan post natal dan nekropsi di hari ke 29 setelah kawin.

Studi Klinik

Diserahkan 3 laporan studi klinik:

1. *A Phase IV, observer-blind, randomised, cross-over, placebo-controlled, multicentre study to assess the immunogenicity and safety of a single dose of Boostrix in pregnant women - Studi 047.*
Merupakan studi klinik fase 4 dengan desain *observer-blind, randomised, placebo-controlled, multicountry, multicentre study with 2 cross-over* yang bertujuan untuk menilai imunogenisitas dan keamanan pada 687 subjek ibu hamil di Australia, Canada, Czechia, Finland, Italy dan Spain pada Oktober 2015 – Oktober 2017.
2. *A phase IV, open-label, non-randomised, multicentre study to assess the immunogenicity and safety of Infanrix hexa administered as primary vaccination in healthy infants born to mothers given Boostrix during pregnancy or post-delivery in 116945 [DTPA (BOOSTRIX)-047]. – Studi 048.*
Merupakan studi klinik fase 4 dengan desain *open-label, non-randomised, multi-country, multicentre study with 2 parallel groups* yang bertujuan untuk menilai imunogenisitas dan keamanan pada 601 subjek bayi baru lahir dari ibu yang mengikuti studi 47 di Australia, Canada, Czechia, Finland, Italy dan Spain – Januari 2016 – Maret 2018.
3. *A phase IV, open-label, non-randomised, multi-centre study to assess the immunogenicity and safety of a booster dose of Infanrix hexa in healthy infants born to mothers vaccinated with Boostrix during pregnancy or immediately post-delivery – Studi 049,*
Merupakan studi klinik fase 4 dengan desain *open-label, non-randomised, multi-country, multicentre study with 2 parallel groups* yang bertujuan menilai imunogenisitas dan keamanan pada 540 subjek bayi usia 9 bulan yang telah mengikuti studi 48 dari ibu yang mengikuti studi 47 di Australia, Canada, Czechia, Finland, Italy dan Spain – September 2016 – Maret 2019.

Studi Pendukung

1. Studi Efektivitas

Diserahkan ringkasan 5 studi efektivitas terpublikasi:

- a. Studi efektivitas di Inggris (pustaka Amirthalingam) pada vaksin Tdap3-IPV dan vaksin Tdap5-IPV lain menunjukkan efektivitas Tdap3-IPV dalam pencegahan pertussis pada bayi baru lahir sebesar 88%, yang lebih rendah dibanding Tdap5-IPV 93%. Efektivitas vaksinasi maternal menurun sejalan dengan bayi menerima vaksinasi primer (tetapi tidak diketahui data berasal dari bayi yang menerima vaksin apa).
 - b. Studi efektivitas di Inggris (pustaka Public Health England) pada vaksin kombinasi Boostrix-polio menunjukkan efektivitas vaksin kombinasi Boostrix-polio dalam pencegahan pertussis pada bayi baru lahir sebesar 87% (95% confidence interval (CI): 84 – 90%).
 - c. Studi efektivitas di Spanyol (pustaka Bellido-Blasco) pada vaksin Tdap menunjukkan efektivitas vaksin Tdap dalam pencegahan pertussis pada bayi baru lahir sebesar 90,9% (95% confidence interval (CI): 56.6 - 98.1%).
 - d. Studi efektivitas di Australia (pustaka Saul) pada vaksin Boostrix menunjukkan efektivitas vaksin Tdap dalam pencegahan pertussis pada bayi baru lahir usia <3 bulan sebesar 69% (95% confidence interval (CI): 13 – 89%).
 - e. Studi efektivitas di Spanyol (pustaka Uriarte) pada vaksin Boostrix menunjukkan efektivitas vaksin Tdap dalam pencegahan pertussis pada bayi baru lahir sebesar 89% (95% confidence interval (CI): 72 - 96%. Dari cakupan vaksinasi 93,7%, terjadi 19 pertusis, diantaranya 12 bayi usia <3 bulan yang sudah divaksinasi.
2. Studi Imunogenisitas perbandingan trimester kedua vs. trimester ketiga
Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis dan Pertussis antibody transfer to preterm neonates after second versus third-trimester maternal immunization.
Merupakan studi imunogenisitas dengan desain *prospective observational noninferiority nonrandomized controlled study* pada 335 subjek ibu hamil (122 subjek menerima vaksin di trimester 2 vs. 213 subjek trimester 3).

Hasil evaluasi terhadap studi-studi di atas:

1. Hasil studi komparatif observer-blind pada ibu hamil (Studi 047, n=680) dengan pengamatan open label pada bayi sampai usia bayi sekitar 18 bulan (Studi 048, n=601 dan studi 049, n=540) menunjukkan:
 - Vaksin Boostrix dapat ditoleransi dengan baik oleh ibu hamil, tidak ada kematian, dan tidak ada SAE yang berhubungan dengan vaksin Boostrix. Keamanan vaksinasi primer dan booster Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV-Hib) + Prevenar 13 pada bayi tidak dipengaruhi oleh adanya antibodi maternal.
 - Antibodi maternal anti-PT, FHA, PRN yang diambil dari cordblood ibu yang divaksinasi vs. tidak divaksinasi berada diatas cut-off assay (46.9 IU/mL, 366.1 IU/mL, 301.8 IU/mL vs. 5.5 IU/mL, 22.7 IU/mL, 14.6 IU/mL) dengan seroproteksi 98.6%, 100%, 99.7% vs. 68.8%, 96.6%, 88.0%.

- Titer antibodi anti-PT, FHA, PRN diatas cut-off assay ini mampu bertahan sampai 2 bulan, yang ditunjukkan dengan seroproteksi ibu yang divaksinasi vs. tidak divaksinasi sebesar 90,1%, 100%, 95,5% vs. 34,8%, 83%, 59,7%.
 - Batas bawah rasio GMC anti-PT, FHA, PRN vaksin Boostrix/placebo sebesar 7.02; 13.48; 15.86.
 - Antibodi maternal mempengaruhi antibodi vaksinasi primer dengan GMC bayi dari ibu yang divaksinasi lebih rendah tetapi tidak ada pengaruh klinis dan seluruh subjek mencapai seroproteksi. Antibodi anti-PT dan anti-FHA pada pemberian booster masih dipengaruhi oleh antibodi maternal.
2. Studi 047 menunjukkan pemberian vaksin optimal pada usia kehamilan 27-36 minggu.
 3. Data terpublikasi dari negara Inggris dan Spanyol (4 studi) menunjukkan efektivitas vaksin pada bayi usia < 3 bulan yang konsisten sekitar 88-91%, kecuali 1 studi di Australia yang menunjukkan efektivitas vaksin 69%.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi variasi penambahan indikasi dan posologi baru Boostrix suspensi injeksi dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication

Boostrix is indicated for booster vaccination against diphtheria, tetanus and pertussis of individuals from the age of four years onwards (see Posology).

Boostrix is also indicated for passive protection against pertussis in early infancy following maternal immunization during pregnancy (see Posology, Pregnancy and Pharmacodynamics).

The use of Boostrix should be in accordance with official recommendations

Dosage and Administration

A single 0.5 mL dose of the vaccine is recommended.

Boostrix *can be given in accordance with the current local medical practices for booster vaccination with reduced-content combined diphtheria-tetanus vaccine, when a booster against pertussis is desired.*

Boostrix *can be administered to pregnant women between 27 and 36 weeks of pregnancy in accordance with official recommendations (see Indications, Pregnancy and Pharmacodynamics).*

Boostrix *may also be administered to adolescents and adults with unknown vaccination status or incomplete vaccination against diphtheria, tetanus and pertussis as part of an immunization series against diphtheria, tetanus and pertussis (see section Pharmacodynamics). Based on data in adults, two additional doses of a diphtheria and tetanus containing vaccine are recommended one and six months after the first dose to maximize the vaccine response against diphtheria and tetanus.*

Repeat vaccination against diphtheria, tetanus and pertussis should be performed at intervals as per official recommendations (generally 10 years).

Boostrix *can be used in the management of tetanus prone injuries in persons who have previously received a primary vaccination series of tetanus toxoid vaccine. Tetanus immunoglobulin should be administered concomitantly in accordance with official recommendations.*