

Public Assessment Report
TYPHIM VI

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	TYPHIM VI
Bentuk sediaan	:	injeksi
Zat aktif	:	Tiap 0,5 mL mengandung: Typhoid vi polysaccharide 0.025 IU
Kemasan	:	Dus, 1 syringe @ 1 dosis (0,5mL)
Pemilik Ijin Edar	:	PT. Aventis Pharma, Jakarta (Kalventis)
Produsen	:	Sanofi Pasteur, Lyon, France
Kategori Registrasi	:	Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan:	:	<p><i>This vaccine is based on a constituent (capsular antigen) of the bacteria which causes typhoid fever for persons two years of age or older.</i></p> <p><i>Typhoid fever prevention becomes effective approximately 2 to 3 weeks after injection and protection lasts around 3 years.</i></p>
Posologi yang diajukan	:	<p>Posology</p> <p><i>A single injection (0,5 ml) by the intramuscular or subcutaneous route with protection lasts around 3 years.</i></p> <p><i>If exposure to risk continues, revaccination will be performed every 3 years.</i></p> <p><i>Vaccination schedule is the same for children and for adults.</i></p> <p><i>A successful extraction operation for one or more vaccine doses from a multidose vial depends essentially on the quality of the handling.</i></p> <p>Method of administration</p> <p><i>A single injection (deep subcutaneous or intramuscular route) provides protection for a minimum period of 2 years.</i></p> <p><i>A successful extraction operation for one or more vaccine doses from a multidose vial depends essentially on the quality of the handling.</i></p> <p><i>If the vaccine is an adsorbed vaccine, the vial must first of all be shaken gently, to avoid foaming, but sufficiently to obtain a homogenous mixture of the contents. Then, using a sterile syringe fitted with a sterile needle, a single dose is withdrawn from the multidose vial, after disinfecting the outer surface of the vial stopper using a disinfectant.</i></p> <p><i>For the subsequent dose(s), the same operation should be repeated.</i></p> <p><i>Between the different withdrawal operations and, in any case, within not more than five minutes after the last dose withdrawn, the vial should be replaced in a refrigerator to keep the product at its normal storage temperature, i.e. between + 2°C and + 8°C (never place it in a freezer).</i></p> <p><i>The manufacturer's legal liability covers the product up until its use.</i></p> <p><i>The quality of the handling performed by the user to withdraw vaccine doses can affect the quality of a product packaged in a multidose vial. For this reason, the manufacturer cannot assume responsibility for the product over 24 hours after the first extraction operation unless the vial has been stored, in compliance with the manufacturer's recommendations, at a normal refrigerator temperature.</i></p> <p><i>Thereafter, follow the W.H.O. recommendations which, may be found in UNICEF or PAHO brochures.</i></p>

PENGANTAR

Typhim Vi mengandung Typhoid vi polysaccharide merupakan larutan jernih dan tidak berwarna. Vaksin diproduksi oleh Sanofi Pasteur dan didaftarkan oleh Aventis Pharma, Indonesia. Demam tifoid adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Salmonella Typhi* (S. typhi). Infeksi terjadi akibat konsumsi makanan atau air yang terkontaminasi oleh ekskresi penderita akut atau pembawa (carrier). Bakteri S. typhi mampu menyerang mukosa usus manusia dengan efisien, yang kemudian menyebabkan bakteremia. Setelah masa inkubasi selama 10 hingga 14 hari, penyakit ini berkembang menjadi infeksi sistemik.

ASPEK MUTU

Zat Aktif

Dirilis oleh Badan POM 27 Desember 2021

Typhim Vi mengandung Typhoid vi polysaccharide diproduksi oleh Sanofi Pasteur SA, adalah larutan steril yang mengandung cell surface VI polysaccharide yang diekstraksi dari *Salmonella enterica* serovar Typhi, strain S. typhi Ty2. Organisme dikembangkan dalam medium semi-sintetik. Bahan baku yang berasal dari kasein digunakan pada tahap awal proses fermentasi selama produksi. Polisakarida kapsular diendapkan dari supernatan kultur yang telah dikonsentrasi, dan produk kemudian dimurnikan melalui sentrifugasi diferensial dan pengendapan.

Setiap dosis 0,5 mL dapat mengandung sisa formaldehida (tidak lebih dari 100 mcg), yang digunakan untuk menginaktivasi kultur bakteri. Potensi polisakarida yang telah dimurnikan dievaluasi berdasarkan ukuran molekul dan kandungan O-asetil. Fenol 0,25% ditambahkan sebagai pengawet. Sistem kontrol proses selama pembuatan zat aktif menggunakan uji in-process dengan spesifikasi yang telah ditetapkan dan uji monitoring yang digunakan untuk memantau konsistensi proses produksi.

Obat jadi

Vaksin Typhim VI diberikan secara intramuskular. Vaksin ini merupakan larutan jernih dan tidak berwarna. Setiap dosis 0,5 mL diformulasikan mengandung 25 mcg polisakarida Vi yang telah dimurnikan dalam larutan garam fosfat isotonik yang tidak berwarna (pH 7 ± 0,3), Natrium Klorida, Dinatrium Fosfat, Mononatrium Fosfat, dan Air Steril untuk Injeksi. Sistem kontrol proses telah ditetapkan dengan menggunakan in-process test untuk menjamin konsistensi. Parameter proses penting telah diidentifikasi secara memadai dan data batch diserahkan. Produk akhir telah diuji stabilitas dan shelf-life ditetapkan 36 bulan pada suhu 2-8C.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

-

Studi Klinik

Efikasi

1. Studi klinik Nepal.

Studi bertujuan menilai efikasi dan keamanan dengan desain double-blind, randomized, controlled dan dilakukan pada daerah endemik di Nepal. Subjek yang diikutsertakan berusia 5-44 tahun. Sebanyak 3454 menerima vaksin Typhim VI, dan 3454 subjek menerima vaksin pembanding (Vaksin pneumokokus polisakarida 23 serotype) Hasil menunjukkan efikasi vaksin terhadap kasus demam tifoid yang dikonfirmasi melalui kultur darah selama 20 bulan pemantauan aktif pada subjek yang menerima satu dosis TYPHIM Vi adalah 74% (CI 95%: 49; 87).

2. Studi Klinik Afrika Selatan.

Studi bertujuan menilai efikasi dan keamanan dengan desain double-blind, randomized, controlled, dilakukan di daerah endemik di Afrika Selatan. Vaksin pembanding adalah vaksin meningokokus A dan C. Subjek yang diikutsertakan berusia 5-15 tahun. Sebanyak 5692 subjek menerima vaksin Thypim VI dan 5692 subjek menerima vaksin pembanding (vaksin meningokokus polisakarida A dan C). Hasil menunjukkan efikasi vaksin terhadap kasus demam tifoid yang dikonfirmasi melalui kultur darah dengan follow up 3 tahun adalah 55% (CI 95%: 30; 71)

Imunogenisitas

Tingkat serokonversi diperoleh dari 19 uji klinis. Uji ini dilakukan di daerah endemik dan non-endemik pada orang dewasa dan anak-anak mulai usia 2 tahun, dengan total 2.137 subjek.

1. Pada populasi dewasa, tingkat serokonversi berkisar antara 62,5% hingga 100% pada empat minggu setelah vaksinasi, dengan respons imun anti-Vi yang serupa antara daerah non-endemik dan daerah endemik. Persistensi antibodi anti-Vi bergantung pada tingkat endemisitas, dengan kecenderungan bertahan lebih lama di daerah endemik (terdokumentasi hingga 10 tahun pada 83 anak dengan kadar antibodi setara atau di atas 1 µg/mL, yang dianggap sebagai indikator serologis perlindungan terhadap demam tifoid). Di daerah non-endemik, antibodi anti-Vi bertahan selama 2 hingga 3 tahun.

2. Pada populasi pediatrik (2-17 tahun), dilakukan 9 uji klinis yang melibatkan 733 anak. Empat minggu setelah penyuntikan dosis tunggal vaksin TYPHIM Vi, tingkat serokonversi berkisar antara 67% hingga 100%, dengan respons imun anti-Vi yang serupa dengan yang ditunjukkan pada orang dewasa.

Keamanan

Data keamanan diambil dari 15.000 subyek yang menerima Typhim VI (baik 1 injeksi atau 2 injeksi) dengan usia 2-17 tahun dan 18 tahun keatas. Efek samping yang paling umum dilaporkan pada semua kelompok usia adalah sakit di area injeksi, dan kejadian efek samping yang paling sering terjadi adalah reaksi sistemik. Sebagian besar reaksi efek samping terjadi dalam tiga hari setelah vaksinasi. Sebagian besar reaksi efek samping akan mereda dalam 1 hingga 3 hari setelah muncul.

Kejadian efek samping yang paling sering dilaporkan pada anak-anak dan remaja (usia 2 hingga 17 tahun) adalah reaksi di tempat injeksi: nyeri (52,6%), pembengkakan/edema/indurasi (16,5%), dan eritema (14,4%). Pada orang dewasa mulai usia 18 tahun, kejadian efek samping yang paling sering dilaporkan adalah nyeri di tempat injeksi (75,6%), mialgia (47,1%), serta kelelahan/asthenia (25,0%).

Hasil evaluasi terhadap studi studi di atas:

1. Efikasi/imunogenisitas

Vaksin TYPHIM Vi menunjukkan efikasi sebesar 74% (CI 95%: 49; 87) pada studi di Nepal dan 55% (CI 95%: 30; 71) pada studi di afrika selatan.

2. Keamanan:

- a. Pada anak-anak (2-17 tahun), efek samping utama: nyeri (52,6%), pembengkakan (16,5%), eritema (14,4%).
- b. Pada dewasa (18 tahun ke atas), efek samping utama: nyeri (75,6%), mialgia (47,1%), kelelahan (25,0%).

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Demam tifoid adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Salmonella Typhi* (*S. typhi*). Infeksi terjadi akibat konsumsi makanan atau air yang terkontaminasi oleh ekskresi penderita akut atau pembawa (carrier). Bakteri *S. typhi* mampu menyerang mukosa usus manusia dengan efisien, yang kemudian menyebabkan bakteremia. Vaksin Typhim VI diberikan secara intramuskular. Setiap dosis 0,5 mL mengandung 25 mcg polisakarida Vi yang telah dimurnikan.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, pembuatan zat aktif 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 bents yang konsisten. Parameter kritis dan atribut mutu kritis ditetapkan dan dimonitor selama proses pembuatan. Masa kadaluarsa produk hingga 36 bulan pada kondisi penyimpanan 2-8°C telah dibuktikan dengan hasil studi stabilitas yang menunjukkan kestabilan mutu produk selama penyimpanan.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh, vaksin Typhim VI memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

1. Aspek yang menguntungkan

- a. Vaksin TYPHIM VI menunjukkan efikasi yang cukup tinggi yaitu 74% pada studi di Nepal dan 55% pada studi di Afrika Selatan.
- b. Vaksin menunjukkan efek perlindungan jangka panjang, terutama di daerah endemik, dengan antibodi anti-Vi yang bertahan hingga 10 tahun pada beberapa anak.
- c. Efek samping yang dilaporkan umumnya ringan dan sementara, sebagian besar reaksi terjadi dalam 1-3 hari setelah vaksinasi.

2. Aspek yang tidak menguntungkan

- a. Efikasi vaksin bervariasi tergantung pada daerah endemik atau non-endemik.
- b. Meskipun sebagian besar reaksi efek samping ringan dan sementara, efek samping yang paling sering dilaporkan, seperti nyeri dan pembengkakan di tempat injeksi, dapat menurunkan kenyamanan subjek setelah vaksinasi.
- c. Durasi perlindungan yang lebih singkat pada daerah Non-Endemik. Di daerah non-endemik, antibodi anti-Vi hanya bertahan 2-3 tahun, yang mengindikasikan perlunya vaksinasi ulang dalam interval lebih pendek dibandingkan dengan daerah endemik.

3. Ketidakpastian dan keterbatasan

- a. Efikasi vaksin dapat bervariasi tergantung pada faktor lingkungan, tingkat endemisitas, dan karakteristik populasi yang berbeda.
- b. Studi uji klinis sebagian besar melibatkan populasi anak-anak dan dewasa muda, sehingga kurangnya data untuk populasi lanjut usia atau individu dengan kondisi medis tertentu perlu dipertimbangkan dalam implementasi vaksinasi luas.
- c. Belum ada data keamanan yang meyakinkan pada ibu hamil dan menyusui.

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Secara keseluruhan vaksin Typhim VI menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan typhoid. Kejadian efek samping yang terjadi umumnya ringan sampai sedang dan tidak ada issue keamanan. Dengan demikian, dipertimbangkan manfaat vaksin Typhim Vi lebih besar dari resikonya untuk digunakan pada usia 2 tahun keatas sesuai indikasi dan posologi yang disetujui di bawah ini.

KEPUTUSAN

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

Indication

This vaccine is based on a constituent (capsular antigen) of the bacteria which causes typhoid fever for person two years of age or older.

Typhoid fever prevention becomes effective approximately 2 to 3 weeks after injection and protection lasts around 3 years.

Posology :

Posology

A single injection (0,5 ml) by the intramuscular or subcutaneous route with protection lasts around 3 years. If exposure to risk continues, revaccination will be performed every 3 years. Vaccination schedule is the same for children and for adults. A successful extraction operation for one or more vaccine doses from a multidose vial depends essentially on the quality of the handling.

Method

of

administration

A single injection (deep subcutaneous or intramuscular route) provides protection for a minimum period of 2 years. A successful extraction operation for one or more vaccine doses from a multidose vial depends essentially on the quality of the handling.

If the vaccine is an adsorbed vaccine, the vial must first of all be shaken gently, to avoid foaming, but sufficiently to obtain a homogenous mixture of the contents. Then, using a sterile syringe fitted with a sterile needle, a single dose is withdrawn from the multidose vial, after disinfecting the outer surface of the vial stopper using a disinfectant. For the subsequent dose(s), the same operation should be repeated.

Between the different withdrawal operations and, in any case, within not more than five minutes after the last dose withdrawn, the vial should be replaced in a refrigerator to keep the product at its normal storage temperature, i.e. between + 2°C and + 8°C (never place it in a freezer).

The manufacturer's legal liability covers the product up until its use.

The quality of the handling performed by the user to withdraw vaccine doses can affect the quality of a product packaged in a multidose vial. For this reason, the manufacturer cannot assume responsibility for the product over 24 hours after the first extraction operation unless the vial has been stored, in compliance with the manufacturer's recommendations, at a normal refrigerator temperature.

Thereafter, follow the W.H.O. recommendations which, may be found in UNICEF or PAHO brochures.