

Public Assessment Report
BOOSTRIX

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	BOOSTRIX
Bentuk sediaan	:	Suspensi injeksi
Zat aktif	:	Diphtheria toxoid NLT 2 IU Tetanus toxoid NLT 20 IU Bordetella pertussis antigens Pertussis toxoid 8 mcg Filamentous haemagglutinin 8 mcg Pertactin 2.5 mcg
Kemasan	:	Dus, 1 <i>prefilled syringe @ 0,5 ml</i>
Pemilik Ijin Edar	:	PT. SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Produsen	:	GSK Biologicals SA., Rixensart Belgia
Kategori Registrasi	:	Produk Biologi 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.</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 medicinal practices for booster vaccination with adult type combined diphtheria-tetanus vaccine, when a booster against pertussis is desired.</i>
		<i>Repeat vaccination against diphtheria, 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 recommendations</i>

PENGANTAR

Boostrix merupakan vaksin difteri, tetanus, pertusis (DTP) yang diajukan untuk pencegahan difteri, tetanus dan pertusis pada anak usia mulai 4 tahun, sebagai vaksinasi booster. Vaksin ini sudah disetujui di US, Kanada dan Australia

Vaksin DTP termasuk vaksin yang sangat penting mengingat pada tahun 2010 Indonesia mencatat 432 kasus difteri. Jumlah kasus ini menempatkan Indonesia sebagai negara kedua tertinggi setelah India. Kasus difteri naik menjadi 806 kasus pada tahun 2011, dan naik menjadi 1192 kasus pada tahun 2012. Sementara tetanus menjadi penyakit dengan angka kematian mencapai 50% pada 2010. Pada tahun 2010, Indonesia melaporkan 147 kasus tetanus dengan 84 kasus meninggal dunia.

ASPEK MUTU

Boostrix merupakan vaksin yang mengandung diphtheria toxoid, tetanus toxoid, pertussis toxoid, filamentous haemagglutinin dan pertactin. Sebelumnya telah disetujui Boostrix Polio dengan komposisi sama dengan vaksin Boostrix ini dan ditambah antigen polio. Dengan demikian evaluasi mutu mengacu pada vaksin Boostrix Polio.

Zat Aktif

Difteri toxoid

Pembuatan konsentrat toksoid difteri dilakukan dalam dua tahap, yaitu produksi *crude* toksoid difteri sebagai produk antara diikuti oleh pemurnian yang menghasilkan konsentrat toksoid difteri. *Crude* toksoid difteri diproduksi melalui proses fermentasi toksin yang dihasilkan oleh strain *Corynebacterium diphtheriae*. Toxin diaktifasi dengan formaldehid. Parameter proses yang kritis, uji IPC dan release telah ditetapkan untuk mengendalikan proses. Kontrol terhadap tahapan kritis dalam proses produksi telah ditetapkan. Bulk zat aktif toksoid difteri dapat disimpan pada suhu 2-8 °C selama 48 bulan.

Tetanus toxoid

Pembuatan konsentrat toksoid tetanus dilakukan dalam dua tahap. *Crude* Toksoid tetanus diproduksi pada fase pertama. Pada tahap kedua, *crude* toksoid tetanus dimurnikan. Masa simpan konsentrat toksoid tetanus yang dimurnikan adalah 48 bulan pada suhu +2 hingga +8°C.

Adsorbed DT concentrate

Pembuatan konsentrat difteri tetanus teradsorpsi dilakukan menggunakan adsorbent aluminium hydroxide. Masa simpan konsentrat DT yang teradsorpsi adalah 2 tahun pada suhu +2 hingga +8°C

Acelullar pertussis

Konsentrat antigen pertusis aseluler terdiri dari tiga antigen yang diekstraksi, dimurnikan dan didetoksifikasi, yaitu pertusis toksoid (PT), filamentous haemagglutinin (FHA) dan pertactin (PRN). Proses pembuatan antigen pertusis aseluler (PT, FHA dan pertactin) terdiri dari langkah-langkah berikut:

- *Fermentation of Bordetella pertussis*
- *Extraction of the Pa antigens*
- *Purification*
- *Detoxification/inactivation of the purified Pa antigens*
- *Homogenisation and filtration*
- *Diafiltration*
- *Adsorption.*

Masa simpan adalah 2 tahun pada suhu +2 hingga +8°C

Obat jadi

Proses produksi dilakukan di fasilitas produksi GlaxoSmithKline Biologicals SA Rixensart Belgium. Proses produksi secara umum terdiri atas *blending, filling, labelling* dan *packaging*. Konsentrat steril DT, T, PT, FHA, dan PRN yang teradsorpsi dicampur dengan larutan steril natrium klorida, aluminium hidroksida, aluminium fosfat, dan water for injection. Formulasi vaksin dilakukan dalam kondisi aseptik (Grade A). Eksipien disterilisasi dengan beberapa metode antara lain autoklaf, penyaringan, dan distilasi.

Proses produksi diserahkan dengan rincian yang memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. 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 kapabilitas proses, hasil uji bets yang digunakan dalam uji klinik dan hasil validasi proses skala komersil. Data stabilitas obat jadi mendukung penyimpanan obat jadi selama 36 bulan pada suhu 2-8°C.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Evaluasi data non klinik mengacu pada vaksin Boostrix Polio yang telah disetujui.

Studi Klinik

Studi pada anak

1. Studi No 208355/118 (APV-118)

Randomised, blinded clinical study to assess the immunogenicity and reactogenicity of SB Biologicals' dTpa and DTPa vaccines and a commercial Td vaccine administered as a booster dose to healthy children 4 to 6 years old, previously vaccinated with four doses of SB Biologicals' DTPa vaccine in the first two years of life.

Studi bertujuan untuk menilai imunogenisitas dosis booster vaksin dTpa dan DTPa produksi SKB Biologicals dalam hal respon imun humorai untuk tiga antigen pertusis (pertusis toxin [PT], filamentous haemagglutinin [FHA] dan pertactin [PRN]) satu bulan setelah vaksinasi booster. Studi juga bertujuan untuk menilai profil keamanan, Menentukan persistensi antibodi sesaat sebelum vaksinasi booster, menilai respon imun seluler

Desain studi Acak, tersamar tunggal, dengan 3 kelompok : kelompok vaksin **dTpa**, kelompok vaksin **DTPa** dan kelompok yang menerima vaksin **Td** dan kandidat vaksin pa lain atau vaksin Pa komersial setidaknya satu bulan terakhir. Jumlah subyek terdaftar 422, sampai dengan akhir studi berjumlah 418. Subjek yang diinklusi berusia 4-6 tahun yang telah mendapat vaksinasi primer 4 dosis pada saat berusia 0-2 tahun. Studi menunjukkan

- semua subyek pada semua kelompok memiliki titer antibodi ≥ 5 EU/ml untuk masing-masing antigen pertusis satu bulan setelah vaksinasi.
- Persentase subyek dengan kadar anti difteri ≥ 0.1 IU/ml setelah vaksinasi 100 % pada semua kelompok, begitu pula dengan anti tetanus.
- vaksin DTPa aman dan dapat ditoleransi.

2. Studi No 263855/014 (dTpa-014)

A phase III, double-blind, randomized, single vaccination study of GlaxoSmithKline Biologicals reduced antigen

Dirilis oleh Badan POM 27 Januari 2014

content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and combined diphtheria-tetanus-whole cell Bordetella pertussis vaccines in healthy children, aged 4 to 6 years.

Studi bertujuan untuk menilai keamanan dan reaktogenisitas vaksin dTpa dibandingkan dengan DTPw sebagai booster pada anak usia **4-6 tahun** yang sebelumnya telah mendapat vaksinasi primer dan respon terhadap antibodi yang ditimbulkan oleh vaksin dTpa sebaik DTPw. Disain studi tersamar ganda, acak, multi senter. Subjek dibagi 2 kelompok. Kelompok pertama menerima vaksin DTPw dan kelompok kedua menerima vaksin dTpa. . Subjek yang diinklusi berusia 4-6 tahun sehat, bebas dari masalah kesehatan, telah mendapat vaksinasi primer DTP sesuai dengan jadwal yang berlaku. Studi menunjukkan:

- Vaksin dTpa kurang reaktogenik dibandingkan DTPw.
- Tidak ada SAE selama studi.
- Persentase subyek yang memiliki titer antibodi diatas *cut off* untuk difteri dan tetanus sama untuk vaksin DTPw dan dTpa.
- Untuk pertussis, vaksin dTpa lebih baik dalam menimbulkan respon imun dibanding vaksin DTPw

Studi pada remaja

3. Studi No 263855/001 (dTpa-001)

Single-blind, randomised clinical study to assess and compare the immunogenicity and reactogenicity of the SB Biologicals' dTpa, Pa and pa vaccines, and two commercial Td vaccines when administered as a booster dose to healthy adolescents 10 to 18 years old, previously vaccinated with the DTP whole cell vaccine (DTPw) in the first three years of life.

Studi bertujuan untuk menilai imunogenisitas vaksin Td dan komponen diteri dan tetanus pada vaksin dTpa, dalam hal seropositivitas difteri dan tetanus toxoid, 1 bulan setelah vaksinasi. Selain itu, studi bertujuan menilai persistensi antibodi 1 tahun setelah vaksinasi booster ini, imunogenisitas seluler dan profil keamanan. Disain studi Tersamar tunggal, acak, monosenter. Subjek dibagi menjadi 3 kelompok yaitu

- kelompok dTpa
- kelompok pa (+Td) : menerima satu dosis vaksin pa dan satu bulan kemudian menerima satu dosis vaksin Td (Lederle)
- kelompok Td(+Pa) : menerima satu dosis vaksin Td (Chiron-Behring) dan satu bulan kemudian menerima satu dosis vaksin Pa.

Subjek yang diinklusi Remaja (10-18 tahun), sehat.

Studi menunjukkan:

- Vaksin dTpa mampu menginduksi titer antibodi anti difteri ≥ 1.0 IU/ml pada semua subyek. Nilai GMT dTpa dan Td_L sama-sama tinggi, sedangkan untuk Td_{CB} lebih rendah.
- Vaksin dTpa juga mampu menginduksi titer antibodi anti tetanus ≥ 1.0 IU/ml pada semua subyek, walaupun nilai GMT lebih rendah dibanding Td.
- Vaksin dTpa juga imunogenik terhadap anti-pertusis, dan mampu menginduksi respon imun pada $\geq 95\%$ subyek, untuk masing-masing antigen.
- Vaksin dTpa aman dan dapat ditoleransi.

4. Studi No 263855/004 (dTpa-004)

Randomised clinical study of the consistency of three lots of SB Biologicals' dTpa vaccine in terms of immunogenicity and reactogenicity, and of the immunogenicity and reactogenicity of SB Biologicals' pa vaccine and Lederle's Td vaccine when administered as a booster dose to healthy adolescents at the age of 10 to 14 years.

Studi bertujuan konsistensi dari 3 lots vaksin dTpa dalam hal imunogenisitas dan keamanan 1 bulan setelah vaksinasi. Pemberian vaksin dTpa secara tersamar ganda, dan Td tersamar tunggal, serta vaksin pa terbuka. Acak, monosenter. Jumlah subyek yang direkrut 510, yang melengkapi sampai akhir studi 509. subyek kemudian dibagi menjadi 4 kelompok dengan rasio 3:3:3:1 untuk kelompok lot 1 : lot 2 : lot 3 : Td (+pa). Subjek yang diinklusi adalah remaja berusia 10-14 tahun dan sehat. Studi menunjukkan:

- Ketiga batch vaksin dTpa konsisten dalam hal respon imun untuk tiap antigen dan reaktogenisitas.
- Vaksin dTpa imunogenik untuk antigen pertusis seperti halnya vaksin pa.
- Vaksin dTpa imunogenik untuk antigen difteri dan tetanus seperti halnya vaksin Td

Studi pada dewasa (>18 tahun)

5. Studi No 263855/002 (dTpa-002)

Single-blind, randomised clinical study of the immunogenicity and reactogenicity of SB Biologicals' dTpa, pa vaccines and a Td vaccine, given as a booster dose to healthy adults, from the age of 18 years onwards.

Studi bertujuan mengevaluasi dan membandingkan kejadian dan keparahan AE pada semua kelompok. Selain itu bertujuan menilai imunogenisitas vaksin satu bulan setelah vaksinasi dan persistensi antibodi satu tahun setelah vaksinasi. Disain studi tersamar tunggal, acak, monosenter. Subjek dibagi menjadi:

- Kelompok dTpa : menerima satu dosis dTpa. Jumlah subyek untuk dianalisis reaktogenisitas (ATP) = 438, analisis imunogenisitas (ATP) = 428

- Kelompok Td (+pa) menerima satu dosis vaksin Td dan satu bulan kemudian menerima satu dosis vaksin pa. Jumlah subyek untuk dianalisis reaktogenisitas (ATP) = 54, analisis imunogenisitas (ATP) = 48
- Kelompok pa (+Td) menerima satu dosis vaksin pa dan satu bulan kemudian, menerima satu dosis vaksin Td. Jumlah subyek untuk dianalisis reaktogenisitas (ATP) = 55, analisis imunogenisitas (ATP) = 52

Studi menunjukkan:

- Setelah vaksinasi dTpa, 93,6% subyek memiliki titer anti-difteri \geq 0.1 IU/ml, dan anti-tetanus \geq 0.1 IU/ml sebanyak 99,8%.
- dTpa mampu menginduksi respon imun terhadap pertusis setidaknya pada 94,8% subyek.
- Vaksin dTpa menimbulkan respon imun terhadap difteri, tetanus dan pertusis serupa pada usia $<$ 40 tahun dan \geq 40 tahun, walaupun nilai GMT untuk antigen pertusis cenderung lebih tinggi pada usia $<$ 40 tahun.

6. Studi No 263855/003(dTpa-003)

A phase III, blinded, randomised, monocentre, comparative clinical study of the immunogenicity, reactogenicity and safety of a single booster dose of SB Biologicals' candidate dTpa and pa vaccines and SB Biologicals' licensed Td vaccine in healthy adults aged \geq 18 years.

Studi bertujuan menilai imunogenisitas dan keamanan 1 bulan setelah dosis tunggal vaksin dTpa dan Td. Studi ini merupakan studi fase 3, tersamar ganda, dengan subyek berusia \geq 18 tahun jumlah subyek 295 (analisis reaktogenisitas) dan 279 (analisis imunogenisitas).

Studi menunjukkan:

- Setelah vaksinasi dTpa, 88% subyek memiliki titer anti-difteri \geq 0.1 IU/ml dan 100% subyek memiliki titer anti-tetanus \geq 0.1 IU/ml. Untuk anti-PT, titer antibodi mencapai 96,8%, anti-FHA, 100% dan anti-PRN 98,9%.
- Tidak ada SAE yang dilaporkan selama studi.
- Terdapat beberapa *unsolicited symptoms* yang dinyatakan *probable* atau *suspected*, diantaranya : pruritus, arthralgia, arthritis, myalgia.

Hasil evaluasi terhadap studi studi di atas:

1. Untuk mendukung registrasi Boostrix diserahkan 2 studi klinik pada anak 4-6 tahun (208355/118 APV-118 dan 263855/014 (dTpa-014)), 2 studi pada remaja 10-18 tahun (263855/001 dTpa-001, 263855/004 dTpa-004) dan 2 studi klinik pada dewasa (263855/002 dTpa-002, 263855/003 dTpa-003),
2. Studi klinik menunjukkan:
 - a. Imunogenisitas:
 - i. Vaksin dTpa (Boostrix) mampu menginduksi titer antibodi anti difteri dan anti tetanus \geq 1.0 IU/ml dan antibodi anti pertusis 5 EU/ml pada sebagian besar subyek, baik pada populasi anak, remaja dan dewasa (88% - 100% subjek).
 - ii. Vaksin dTpa memiliki efikasi yang sebanding dengan vaksin pa (untuk pertusis), dan sebanding dengan vaksin Td (untuk difteri dan tetanus).
 - b. Keamanan:
 - i. Vaksin dTpa memiliki profil keamanan yang dapat ditoleransi
 - ii. Efek samping lokal yang sering dilaporkan yaitu nyeri, kemerahan dan pembengkakan di tempat suntikan .
 - iii. Efek samping sistemik yang sering dilaporkan yaitu demam (pada anak dan remaja) dan kelelahan (pada dewasa).

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Boostrix adalah vaksin yang mengandung diphteria toxoid, etanus toxoid, pertussis toxoid, filamentous haemagglutinin dan pertactin dan diajukan untuk melindungi terhadap penyakit difteri tetanus dan pertusis pada anak dan dewasa mulai usia 4 tahun. Vaksin DTP termasuk vaksin yang sangat penting mengingat pada tahun 2010 Indonesia mencatat 432 kasus difteri. Jumlah kasus ini menempatkan Indonesia sebagai negara kedua tertinggi setelah India. Kasus difteri naik menjadi 806 kasus pada tahun 2011, dan naik menjadi 1192 kasus pada tahun 2012. Sementara tetanus menjadi penyakit dengan angka kematian mencapai 50% pada 2010. Pada tahun 2010, Indonesia melaporkan 147 kasus tetanus dengan 84 kasus meninggal dunia.

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 bets yang konsisten. Parameter kritis dan atribut mutu kritis ditetapkan dan dimonitor selama proses pembuatan. Hasil pengujian memenuhi spesifikasi yang ditetapkan termasuk pengujian impurities. 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 dari hasil studi non klinik dan klinik, vaksin Boostrix memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

1. Aspek yang menguntungkan
 - a. Vaksin dTpa (Boostrix) mampu menginduksi titer antibodi anti difteri dan anti tetanus \geq 1.0

- IU/ml dan antibodi anti pertusis 5 EU/ml pada sebagian besar subyek.
- b. Vaksin dTpa memiliki efikasi yang sebanding dengan vaksin pa (untuk pertusis), dan sebanding dengan vaksin Td (untuk difteri dan tetanus) yang dinilai dengan perbandingan respon imun.
 - c. Vaksin dTpa memiliki profil keamanan yang dapat ditoleransi
2. Aspek yang tidak menguntungkan
 - a. Efek samping lokal yang sering dilaporkan yaitu nyeri, kemerahan dan pembengkakan di tempat suntikan .
 - b. Efek samping sistemik yang sering dilaporkan yaitu demam (pada anak dan remaja) dan kelelahan (pada dewasa).
 3. Ketidakpastian dan keterbatasan
 - a. Belum ada data efikasi dan keamanan pada wanita hamil dan menyusui.
 - b. Belum data penggunaan pada populasi *immunocompromised*.
 - c. Belum ada data penggunaan bersama vaksin lain

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Secara keseluruhan vaksin Boostrix menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan Difteri, tetanus dan pertussis. Kejadian efek samping yang terjadi umumnya ringan sampai sedang dan tidak ada masalah keamanan. Dengan demikian, dipertimbangkan manfaat vaksin Boostrix lebih besar dari risikonya, dengan kehati-hatian penggunaan pada populasi *immunocompromised*.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Boostrix diterima 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.

Posology :

A single 0,5 mL dose of the vaccine is recommended.

Boostrix can be given in accordance with the current local medicinal practices for booster vaccination with adult type combined diphtheria-tetanus vaccine, when a booster against pertussis is desired.

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