

Public Assessment Report
PENTABIO

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	PENTABIO
Bentuk sediaan	:	Suspensi injeksi
Zat aktif	:	Setiap dosis (0.5 ml) mengandung: <ul style="list-style-type: none">• Toksoid difteri murni 20 Lf (\geq 30 IU)• Toksoid tetanus murni 5 Lf (\geq 60 IU)• <i>Bordetella pertussis</i> inaktif 12 OU (\geq 4 IU)• HBsAg 10 mcg• Konjugat HiB 10 mcg
Kemasan	:	<ul style="list-style-type: none">• Dus, 10 vial @ 1 dosis (0,5 mL)• Dus, 10 vial @ 5 dosis (2,5 mL)• Dus, 10 vial @ 10 dosis (5 mL)
Pemilik Ijin Edar	:	PT. Bio Farma
Produsen	:	PT. Bio Farma
Kategori Registrasi	:	Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan:	:	Pentabio digunakan untuk pencegahan terhadap difteri, tetanus, pertusis (batuk rejan), hepatitis B dan infeksi <i>Haemophilus influenzae</i> tipe b secara simultan.
Posologi yang diajukan	:	Pentabio harus diberikan secara intramuskular. Vaksin ini harus diberikan secepat mungkin dengan dosis pertama pada usia 6 minggu dan 2 dosis berikutnya diberikan dengan jarak waktu 4 minggu.

PENGANTAR

Vaksin Pentabio adalah vaksin kombinasi yang diindikasikan untuk pencegahan terhadap penyakit difteri, tetanus, pertussis (batuk rejan), hepatitis B dan infeksi *Haemophilus influenzae* tipe secara simultan. Pengembangan vaksin Pentabio dilakukan di Indonesia dengan persetujuan Badan POM untuk setiap tahapan uji kliniknya. Uji klinik pada manusia pertama kali pada tahun 2011 (Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik oleh Badan POM pada tanggal 28 Februari 2011).

ASPEK MUTU

Pentabio merupakan vaksin yang mengandung zat aktif difteria toksoid, tetanus toksoid, bordetella pertusis inaktif, HbsAg, *Haemophilus Influenzae* tipe B dan zat tambahan aluminium fosfat dan thiomersal.

Zat Aktif

Produksi zat aktif dilakukan di PT Bio Farma, kecuali HbsAg yang produksinya dilakukan di Berna biotech Korea, Corp.

Toksoid Difteri Murni

Proses produksi Toksoid Difteri Murni dilakukan secara aseptis (proses detoksifikasi dilakukan terhadap toksin difteri pekat) dimulai dengan pembuatan inokulum, kultivasi, panen sehingga dihasilkan toksin difteri encer. Toksin difteri encer tersebut dipekatkan. Detoksifikasi dilakukan dengan inkubasi toksin yang telah ditambahkan dengan larutan detoks. Kemudian dilakukan pemekatan dengan menggunakan TFF (Tangential Flow Filtration), terhadap toksoid difteri pekat dilakukan pemurnian dengan cara fraksinasi (dengan menggunakan ammonium sulfat) kemudian dilakukan dialfiltrasi, dan thimerosal ditambahkan sebagai pengawet.

Toksoid Tetanus Murni

Proses produksi Toksoid Tetanus Murni dilakukan secara aseptis (proses detoksifikasi dilakukan terhadap toksin tetanus murni) dimulai dengan pembuatan inokulum, kultivasi, panen sehingga dihasilkan toksin tetanus encer. Toksin tetanus encer tersebut dipekatkan dengan menggunakan TFF kemudian ditambahkan larutan detoksifikasi. Detoksifikasi dilakukan dengan inkubasi toksin. Kemudian dilakukan pemekatan dengan menggunakan TFF. Pemurnian toksoid dilakukan dengan cara fraksinasi (dengan menggunakan ammonium sulfat) kemudian dilakukan dialfiltrasi, dan thimerosal ditambahkan sebagai pengawet.

Bordetella Pertussis

Proses produksi Bulk B.pertussis inaktif dimulai dengan pembuatan inokulum, kultivasi dengan menggunakan medium dalam fermentor, panen sehingga dihasilkan suspensi B.pertussis. Kemudian dilakukan continuous centrifuge untuk memisahkan suspensi sel B.pertussis dengan medium. Suspensi B.pertussis tersebut diatur sehingga diperoleh opasitas

Dirilis oleh Badan POM 14 Juni 2013.

tertentu, kemudian diinaktivasi dengan pemanasan. Thimerosal ditambahkan sebagai pengawet. Bulk B.pertussis inaktif diperoleh dengan mengumpulkan (pooling) beberapa bets single harvest B.pertussis.

Hemophilus influenzae type b

Proses produksi Bulk Konjugat Hib dimulai dengan pembuatan inokulum, kultivasi, panen sehingga dihasilkan kultur bakteri Hib. Kemudian dilakukan continuous centrifuge, pengendapan PRP dan inaktivasi. Pemurnian PRP dilakukan dengan elusi menggunakan kolom kromatografi. Endapan yang diperoleh dilarutkan untuk selanjutnya didialisis lalu difiltrasi sehingga diperoleh PRP murni. Proses konjugasi PRP dimulai dengan oksidasi PRP Murni serta aktivasi Tetanus Toxoid. Selanjutnya dilakukan proses pemurnian PRP-TT (konjugat Hib).

Hepatitis B

Produksi meliputi tahapan :

- Perbanyak sel dalam jumlah yang cukup untuk penyemaian bioreaktor;
- Produksi HBsAg oleh sel dalam bioreaktor dan media tanam
- Konsentrasi media tanam dan purifikasi HBsAg

Validasi telah dilakukan terhadap proses pembuatan zat aktif. Karakterisasi telah dilakukan antara lain dengan uji identitas dan kemurnian. Studi stabilitas menunjukkan hasil uji yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan pada suhu +2 hingga +8 ° C sampai **bulan ke 24** untuk difteri dan tetanus, bulan ke 18 untuk pertussis dan Hib. Hep B tidak dievaluasi karena sama dengan bulk zat aktif yang digunakan untuk Vaksin Hepatitis B Bio Farma.

Obat jadi

Proses pembuatan obat jadi dilakukan di PT Bio Farma. Studi telah dilakukan untuk menemukan formulasi optimal untuk vaksin pentavalen. Proses formulasi dimulai dengan pembuatan Aluminium fosfat sebagai adjuvant. Setelah pembuatan adjuvant, HBsAg dimasukan secara aseptik ke dalam mixing vessel, kemudian dilanjutkan oleh penambahan Toksoid Difteri Mumi, Toksoid Tetanus Murni, larutan thimerosal steril dan larutan NaCl steril. Selanjutnya dilakukan penambahan Bulk B.pertussis inaktif kemudian dilanjutkan dengan penambahan Bulk Konjugat Hib, volume akhir diatur dengan penambahan WFI. Selanjutnya dilakukan pengisian ke dalam vial gelas yang telah didepirogenasi, proses pengisian dilakukan secara aseptik. Selama proses pengisian, volume pengisian, homogenitas, dan kesempurnaan hasil capping dipantau secara periodik. Terhadap produk ruahan Pentabio) kemudian dilakukan proses labelling dan pengemasan.

Kontrol selama proses, termasuk terhadap tahapan kritis telah dilakukan untuk menjamin konsistensi Studi stabilitas yang dilakukan adalah studi stabilitas dipercepat, studi stabilitas real-time dan stabilitas in-use (untuk multidosis). Studi stabilitas interim sampai tahun ke-2 (24 bulan) untuk Pentabio 5 dosis dan 1 dosis sudah dilakukan dengan hasil yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan kecuali untuk uji potensi Hep B, hasil uji belum ada untuk 1 dosis dan 5 dosis. Untuk Pentabio 10 dosis, data baru sampai 6 bulan. Studi stabilitas masih berlangsung.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

1. Studi toksisitas akut.
Dilakukan studi toksisitas akut pada tikus wistar. Ditemukan pembengkakan pada kaki tikus yang bersifat sementara. Tidak ada makropatologi pada organ dalam. Diamati adanya kenaikan berat badan pada kelompok vaksin. Tidak ada hewan coba yang mati dalam periode pengamatan selama 14 hari. Hasil studi ini mengindikasikan bahwa pemberian vaksin dosis tunggal intramuskular Vaksin DTP-HB-Hib dapat ditoleransi dengan baik.
2. Studi toksisitas berulang.
Dilakukan studi toksisitas berulang pada tikus yang mendapat vaksin 3 kali dengan interval 2 minggu. Hasil studi menunjukkan tidak ada efek tertunda dan efek-efek toksik yang muncul seperti menurunnya aktivitas motorik dan terganggunya sikap tubuh tikus kembali normal dua minggu setelah penyuntikan. Selain itu, tidak ada hewan yang mati selama pemberian pertama, ke-2, dan ke-3x ketiga bets vaksin DTP. HB-Hib.

Studi Klinik

Efikasi

1. **Studi Fase I (Safety of Hib Bio Farma Vaccine).**

Studi dilakukan untuk menilai kemanan dan imunogenisitas. Dilakukan pada 25 subjek dewasa 18-40 tahun. Hasil studi menunjukkan tidak ada reaksi lokal atau sistemik yang serius dalam penelitian ini. Semua reaksi

Dirilis oleh Badan POM 14 Juni 2013.

yang diamati bersifat ringan, sementara, dapat sembuh dengan sendirinya, tidak berlangsung lebih dari 72 jam setelah pemberian vaksin, dan teratasi tanpa intervensi medis. Indeks hematologi dan biokimia sebelum dan 4 hari setelah vaksinasi menunjukkan batas normal. Semua subjek (100%) mencapai tingkat perlindungan antibodi (seroprotektif) terhadap Hib. GMT meningkat dari 0,68 $\mu\text{g}/\text{ml}$ menjadi 30,16 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Semua subjek menunjukkan antibodi dengan aktivitas bakterisidal yang tinggi 1 bulan setelah vaksinasi.

2. Studi Fase I (*Safety and Immunogenicity of DTP- HB-Hib (Bio Farma) Vaccine*).

Studi dilakukan untuk melihat keamanan dan imunogenisitas dan diikuti 30 subjek bayi berusia 6-11 minggu. Disain studi fase I open label, tanpa pembanding. Subjek diamati selama 1 bulan setelah pemberian dosis tunggal vaksin untuk menilai keamanan, sedangkan serum anti difteri, tetanus, hepatitis B, haemophilus influenzae tipe B, dan antibodi pertusis diukur sebelum dan 1 bulan setelah dosis ke-3. Di antara 30 subjek yang divaksinasi, 18 subjek (60%) melaporkan demam dalam waktu 24 jam setelah vaksinasi. Sebagian besar demam berintensitas ringan dan hilang dalam waktu 24 jam. Tidak ada kejadian buruk yang serius.

Hasil imunogenisitas setelah dosis ke-3 menunjukkan bahwa, titer rata-rata geometrik tingkat antibodi anti-PRP meningkat secara signifikan dari 0,0041 $\mu\text{g}/\text{mL}$ menjadi 4,37, $\mu\text{g}/\text{mL}$ setelah vaksinasi, dan sebagian besar bayi mengalami peningkatan tingkat antibodi empat kali lipat atau lebih dibandingkan tingkat sebelum injeksi. Semua subjek yang menerima DTPw-HB/Hib memiliki antibodi seroprotektif terhadap tetanus, difteri, dan hepatitis B. Profil keamanan yang sangat baik dan respons antibodi pada bayi yang diamati selama penelitian ini merupakan faktor penentu dalam mendorong evaluasi klinis lebih lanjut pada Fase II.

3. Studi Fase II (*Immunogenicity and safety of DTP- HB-Hib (Bio Farma) Vaccine Compared to DTP-HB (Bio Farma) Vaccine Given Simultaneously with Hib (registered) vaccine in Indonesian infants*).

Tujuan studi untuk menilai imunogenisitas dan reaktogenisitas vaksin kombinasi pentavalen DTPw/HB/Hib dibandingkan dengan suntikan terpisah vaksin DTP/HB dan Hib sebagai vaksinasi primer pada bayi yang telah menerima satu dosis vaksin hepatitis B saat lahir. Disain studi acak, tersamar tunggal, dan prospektif. Bayi diberi vaksinasi pada minggu ke 6-11, 10-15, dan 14-19. Penilaian serologis dilakukan sebelum pemberian vaksin dosis pertama dan 28 hari setelah dosis ketiga.

Hasil studi menunjukkan dari 220 subjek, 211 telah menyelesaikan penelitian: 105 menerima vaksin gabungan dan 106 menerima vaksin terpisah. Semua vaksin dapat ditoleransi dengan baik. Tidak ada perbedaan reaksi lokal dan sistemik yang terlihat antara kedua metode pemberian. Pada kelompok vaksin pentavalen DTP/HB/Hib, setidaknya 98,1% bayi mencapai tingkat perlindungan antibodi (seropositif) terhadap antigen yang digunakan dalam vaksin.

4. Studi Fase III PENTA 004 (*A phase III, double blind, multi-centre, randomised study to evaluate the safety and immunogenicity of three lots of the Green Cross Vaccine Corporation combined full liquid DTwPHibHBV vaccine administered to healthy infants at 6, 10, and 14 weeks of age*).

Tujuan studi menilai konsistensi lot dalam hal seroproteksi dan keamanan. Disain studi acak, tersamar ganda, multi-center study. Jumlah subjek 300.

Hasil studi menunjukkan tingkat seroproteksi dan serokonversi sebanding untuk HBV, Hib, Difteri, dan Tetanus antar kelompok (90% Cls berada dalam interval kesetaraan yang telah ditentukan (-10% hingga +10%). Profil keamanan sebanding antar ketiga lot. Dilaporkan 7 SAE namun tidak terkait vaksin.

Hasil evaluasi terhadap studi studi di atas:

1. Imunogenisitas
 - a. Efikasi ditunjukkan dengan respon imun, mengingat cut off proteksi untuk vaksin pentavalent telah established.
 - b. Sebanyak lebih 90% subjek pentavalen memiliki respon imun diatas cut-off dan sebanding dengan vaksin DTP/HB+Hib.
 - c. Konsistensi respon imun dan keamanan dapat ditunjukkan.
2. Keamanan:
 - a. Efek samping lokal yang sering dilaporkan adalah Bengkak, nyeri dan kemerahan.
 - b. Efek samping sistemik yang sering dilaporkan adalah demam, iritabilitas dan menangis.

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Pentabio adalah vaksin yang mengandung antigen difteri, tetanus, pertusis, Hib dan Hepatitis B. Vaksin ini digunakan untuk bayi mulai usia 6 minggu. Pengembangan vaksin Pentabio dilakukan di Indonesia dengan persetujuan Badan POM untuk setiap tahapan uji kliniknya. Uji klinik pada manusia pertama kali pada tahun 2011 (Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik oleh Badan POM pada tanggal 28 Februari 2011).

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.

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

1. Aspek yang menguntungkan
 - a. Sebanyak lebih 90% subjek yang mendapat vaksin Pentabio memiliki respon imun diatas cut-off proteksi dan sebanding dengan vaksin DTP/HB+Hib.
 - b. Konsistensi respon imun dan keamanan dapat ditunjukkan.
 - c. Efek samping secara umum dapat ditoleransi.
 - d. Pemberian pentavalent meningkatkan kepatuhan terhadap vaksinasi dibanding pemberian terpisah, karena lebih nyaman untuk pengguna.
2. Aspek yang tidak menguntungkan
 - a. Efek samping lokal yang sering dilaporkan adalah Bengkak, nyeri dan kemerahan. sementara
 - b. Efek samping sistemik yang sering dilaporkan adalah demam, iritabilitas dan menangis.
3. Ketidakpastian dan keterbatasan
 - a. Belum data penggunaan pada populasi immunocompromised.

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Secara keseluruhan vaksin Pentabio menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan difteri, tetanus, pertusis, Hib dan Hepatitis B. Kejadian efek samping yang terjadi umumnya ringan sampai sedang dan tidak ada issue keamanan. Dengan demikian, dipertimbangkan manfaat vaksin Pentabio lebih besar dari resikonya.

KEPUTUSAN

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

Indikasi

Pentabio digunakan untuk pencegahan terhadap difteri, tetanus, pertusis (batuk rejan), hepatitis B dan infeksi Haemophilus influenza tipe b secara simultan.

Posologi

Pentabio harus diberikan secara intramuskular. Vaksin ini harus diberikan secepat mungkin dengan dosis pertama pada usia 6 minggu dan 2 dosis berikutnya diberikan dengan jarak waktu 4 minggu