

Public Assessment Report (Initial)

BIO-TCV

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: BIO-TCV
Bentuk sediaan	: Injeksi
Zat aktif	: Typhoid vi polysaccharide conjugated to diphtheria toxoid 25 mcg
Kemasan	: Dus, 10 vial @ 5 dosis (2.5 ml) Dus, 10 vial @ 10 dosis (5 ml)
Pendaftar	: PT. Bio Farma, Bandung
Produsen	: PT. Bio Farma, Bandung
Kategori Registrasi	: Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan:	: <i>Bio-TCV is indicated for active immunization against Salmonella typhi infection in infants aged 6 months and older, children, and adults</i>
Posologi yang diajukan	: <i>Inject 0.5 mL intramuscularly. Bio-TCV should be administered intramuscularly into the deltoid or anterolateral upper thigh in children under two years of age. Bio-TCV should not be injected into gluteal area where nerve trunks may be present. Prevention becomes effective within 3 - 4 weeks after immunization.</i> <i>The immunization dose for the age group 6 months to 2 years, children > 2 years and adults is a single 0.5 mL dose.</i>

PENGANTAR

Bio-TCV merupakan vaksin Typhoid Vi polysaccharide yang dikonjugasikan dengan toksoid difteri (disebut sebagai vaksin Vi-DT). Bio-TCV termasuk produk biologi yang telah melalui proses Obat Pengembangan Baru (OPB) yang dikembangkan dan diproduksi oleh industri farmasi dalam Negeri (PT Bio Farma). Baik zat aktif maupun produk jadi Bio-TCV diproduksi oleh PT Bio Farma. Studi klinik fase I, II, dan III juga dilakukan di Indonesia. Vaksin ini merupakan T-cell dependant yang menginduksi antibodi Vi yang dapat menetralkan antigen Vi.

ASPEK MUTU

Zat Aktif

Bio-TCV mengandung zat aktif polisakarida Typhoid Vi dari *Salmonella typhi* strain C6524 yang dikonjugasikan dengan toksoid difteri. Zat aktif ini diproduksi dan diuji di PT. Bio Farma, Bandung. Tahapan pembuatan zat aktif meliputi produksi *seed*; produksi *typhoid vi polysaccharide* dengan tahapan preparasi *seed* (subkultur 1), preparasi *seed* (subkultur 2), kultivasi dan inaktivasi, klarifikasi, purifikasi, filtrasi steril dan *sampling*; produksi typhoid vi polysaccharide conjugated to diphtheria toxoid dengan tahapan diafiltrasi, derivatisasi DT, dan konjugasi Vi-DT. Proses pembuatan zat aktif, kontrol terhadap tahapan kritis dan senyawa antara termasuk spesifikasi CPP dan IPC, serta kontrol terhadap bahan baku telah diinformasikan dengan memadai. Pengujian terhadap *seed Salmonella thypi* dilakukan sesuai dengan WHO TRS No 987 Annex 3 Tahun 2014 (*Guideline on the quality, safety, and efficacy of typhoid conjugate vaccine*). Validasi proses telah dilakukan menggunakan 3 betas skala komersial disertai validasi media aseptis di Gedung 36 PT. Bio Farma, Bandung dengan hasil memenuhi syarat.

Karakterisasi zat aktif dan pengotor telah dilakukan dengan memadai. Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan sesuai WHO TRS No 987 Annex 3 Tahun 2014 yang mencakup parameter fisikokimia, aktivitas biologi, kemurnian, cemaran, dan kontaminan. Semua prosedur analisis pengujian zat aktif telah sesuai dan telah divalidasi dengan hasil memenuhi syarat. Konsistensi hasil uji pelulusan zat aktif telah ditunjukkan pada 3 betas dengan hasil memenuhi syarat. Zat aktif stabil hingga 36 bulan pada kondisi penyimpanan yang direkomendasikan sesuai dengan hasil studi stabilitas jangka panjang.

Obat Jadi

Bio-TCV diproduksi dari bahan baku berupa zat aktif *Typhoid vi polysaccharide conjugated to diphtheria toxoid* dan zat tambahan berupa *2-phenoxyethanol* sebagai pengawet dan *Phosphate Buffer Saline (PBS)* sebagai larutan penyangga. Bio-TCV tidak menggunakan *adjuvant*. Proses pembuatan produk jadi Bio-TCV diuraikan dengan memadai, mencakup tahap formulasi, *filling*, pengemasan sekunder dan pengemasan tersier. Kontrol terhadap tahapan kritis dan senyawa antara telah dijelaskan disertai dengan informasi spesifikasi dan justifikasi penetapan spesifikasi. Validasi proses dilakukan menggunakan 6 bets skala komersial yang dihasilkan dari 3 bets formulasi *final bulk* dengan hasil memenuhi syarat. Informasi terkait zat tambahan telah diserahkan dengan memadai. Tidak ada zat tambahan yang bersumber hewan maupun manusia. Spesifikasi dan metode analisis pengujian zat tambahan telah sesuai dengan Farmakope Indonesia Edisi VI 2022. Spesifikasi produk jadi telah ditetapkan sesuai WHO TRS No 987 Annex 3 Tahun 2014. Semua prosedur analisis pengujian telah divalidasi dengan hasil memenuhi syarat. Konsistensi hasil uji pelulusan produk jadi telah ditunjukkan pada 6 bets dengan hasil memenuhi syarat. Produk jadi Bio-TCV stabil hingga 24 bulan pada suhu penyimpanan 2°C - 8°C sesuai dengan hasil studi stabilitas jangka panjang dan dapat digunakan hingga 6 jam pada suhu 2°C - 8°C setelah kemasan dibuka sesuai hasil studi stabilitas *in-use*.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Diserahkan 5 studi nonklinik yang terdiri dari 1 studi imunogenisitas (farmakologi), 2 studi toksisitas dosis tunggal dan 2 studi toksisitas dosis berulang. Hasil studi menunjukkan:

1. Imunogenisitas vaksin Bio-TCV sebanding dengan vaksin Vi-DT lainnya dan terlihat lebih baik dibandingkan dengan vaksin Vi (unconjugated). Tidak ada perbedaan imunogenisitas yang signifikan setelah dosis 1, 2, dan 3 sehingga vaksin Bio-TCV direkomendasikan diberikan 1 dosis.
2. Pada studi toksisitas dosis tunggal dan dosis berulang tidak menunjukkan toksisitas serius dan terlihat profil keamanan yang sebanding antara kelompok vaksin Bio-TCV dengan kelompok kontrol.

Studi Klinik

Diserahkan 3 studi klinik yang terdiri dari 1 studi klinik fase I (Typhoid 0116), 1 studi klinik fase II (Typhoid 0218), dan 1 studi klinik fase III (Typhoid 0319). Hasil studi menunjukkan:

1. Data keamanan berdasarkan 3 studi klinik yang diserahkan menunjukkan bahwa secara umum vaksin Bio-TCV dapat ditoleransi dengan baik dan memiliki profil *adverse event* (AE) yang serupa dengan kelompok kontrol (vaksin Typhoid Vi polysaccharide dan vaksin lain). AE umumnya dengan intensitas ringan sampai sedang, yang paling sering dilaporkan adalah *pain* di sekitar tempat suntikan, *fever*, *muscle pain*. Dilaporkan terjadi AE serius dan 1 kematian pada studi klinik fase III, namun dinilai tidak terkait vaksin uji
2. Hasil imunogenisitas menunjukkan bahwa vaksin Bio-TCV memiliki respon imun yang lebih baik dibanding kontrol:
 - a. Studi Typhoid 0116:
 - 1) Pemberian satu dosis vaksin Bio-TCV dinilai cukup untuk meningkatkan imunogenisitas vaksin.
 - 2) Nilai GMT Bio-TCV vs kontrol: 86,1179 vs 12,6957 (dewasa); 95,8238 vs 10,2208 (anak) pada 28 hari setelah vaksinasi pertama; dan 68,2747 vs 14,8461 (dewasa); 79,8969 vs 12,5911 (anak) pada 28 hari setelah vaksinasi kedua.
 - 3) Seluruh subjek (100%) pada subjek dewasa dan anak mengalami kenaikan GMT > 4 kali dibandingkan baseline.
 - b. Studi Typhoid 0218:
 - 1) Peningkatan titer antibodi dibandingkan baseline pada kelompok vaksin Bio-TCV lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol.
 - 2) Imunogenisitas vaksin Bio-TCV lebih baik dibandingkan kelompok kontrol dengan nilai GMT 263.93 vs 51.72 (dewasa); 185.16 vs 55.53 (anak) dan 301.54 vs 0.0000037 (bayi).
 - 3) Seluruh subjek (100%) pada subjek dewasa dan anak, juga 98,99% pada subjek bayi mengalami kenaikan GMT > 4 kali dibandingkan baseline.
 - c. Studi Typhoid 0319:
 - 1) Nilai GMT subjek bayi, anak, dan dewasa pada vaksin Bio-TCV sebanding dengan vaksin PQed TCV (terkonjugasi) (dengan nilai $p=0,931$).

- 2) Nilai GMT subjek dewasa pada vaksin Bio-TCV lebih baik dibandingkan dengan vaksin ViPS (dengan $p=0,001$).
- 3) Terdapat persistensi antibodi pada 6 bulan dan 1 tahun setelah vaksinasi meskipun terdapat trend penurunan nilai GMT.
- 4) Satu subjek dinyatakan meninggal namun dinilai tidak terkait vaksin uji dengan suspek gejala Covid-19.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data mutu, khasiat dan keamanan di atas, maka registrasi produk biologi baru Bio-TCV Injeksi **diterima** dengan indikasi dan posologi:

Indikasi:

Bio-TCV is indicated for active immunization against Salmonella typhi infection in infants aged 6 months and older, children, and adults.

Posologi:

Inject 0.5 mL intramuscularly. Bio-TCV should be administered intramuscularly into the deltoid or anterolateral upper thigh in children under two years of age. Bio-TCV should not be injected into gluteal area where nerve trunks may be present. Prevention becomes effective within 3 - 4 weeks after immunization.

The immunization dose for the age group 6 months to 2 years, children > 2 years and adults is a single 0.5 mL dose