

Public Assessment Report
Vaksin SERAP DIFTERI TETANUS PERTUSIS

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	Vaksin SERAP DIFTERI TETANUS PERTUSIS
Bentuk sediaan	:	Cairan injeksi
Zat aktif	:	Tiap dosis (0,5 mL) mengandung: Toksoid Difteri Murni 20 Lf Toksoid Tetanus Murni 7,5 Lf B pertussis inaktif 12 OU
Kemasan	:	Vial 5 mL, Dus 10 vial
Pemilik Ijin Edar	:	Perum Bio Farma, Bandung
Produsen	:	Perum Bio Farma, Bandung
Kategori Registrasi	:	Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan:	:	Imunisasi aktif terhadap difteri, tetanus dan pertusis (batuk rejan) secara simultan pada anak-anak
Posologi yang diajukan	:	Untuk imunisasi dasar diberikan pada umur 3 bulan, 3 kali 0,5 mL intramuscular, dengan masa antara 4-6 minggu. Booster 12 bulan kemudian dengan dosis 0,5 mL intramuscular, di daerah endemis dimana pertusis dianggap sebagai ancaman tersendiri bagi bayi, imunisasi DTP harus diberikan sejak usia 6 minggu dan 2 dosis selanjutnya diberikan dengan interval waktu 4 minggu. WHO merekomendasikan, jika memungkinkan, satu dosis tambahan DTP dapat diberikan satu tahun setelah dosis primer lengkap.

PENGANTAR

Vaksin DTP merupakan vaksin yang mengandung toksoid tetanus murni, toksoid Difteri murni dan bakteri pertusis yang diinaktivasi yang teradsorsi kedalam aluminium fosfat. Satu dosis vaksin mengandung potensi lebih dari 4 IU untuk pertusis, tidak kurang dari 30 IU untuk difteri dan untuk tetanus 60 IU (uji potensi pada tikus) atau 40 IU (uji potensi pada guinea pig)

ASPEK MUTU

Vaksin DTP merupakan vaksin yang mengandung zat aktif difteria toksoid, tetanus toksoid, bordetella pertusis inaktif, HbsAg, 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 Tetanus Murni

Strain yang digunakan untuk pembuatan Toksoid Tetanus Murni yaitu Massachusetts D4 dari Commonwealth Serum Laboratories (CSL), Australia yang diterima tahun 1984. Proses dimulai dengan pembuatan master seed dan working seed. Master seed dan working seed disimpan pada suhu <-20°C. Proses produksi dilakukan secara aseptis dimulai dengan pembuatan inokulum, kultivasi, panen sehingga dihasilkan toksin tetanus encer. Toxin tetanus encer tersebut dipekatkan dengan menggunakan TFF kemudian ditambahkan larutan detoksifikasi. Kemudian dilakukan pemekatan dengan menggunakan TFF. Pemurnian toksoid dilakukan dengan cara fraksinasi (dengan menggunakan amonium sulfat) kemudian dilakukan dialfiltrasi, dan thimerosal ditambahkan sebagai pengawet.

Toksoid Difteri Murni

Strain yang digunakan untuk pembuatan Toksoid Difteri Murni yaitu Corynebacterium diphtheriae strain Nr 8, CN 2000 dari RIVM, Belanda. Proses dimulai dengan pembuatan master seed yang diturunkan dari Nr.8 dan diberi nama T087. Master seed dan working seed disimpan pada suhu <-70°C. 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. Toxin 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.

Bordetella Pertussis

Strain yang digunakan untuk pembuatan bulk Bordetella pertussis yaitu Maeno dari Japan Kitasato Institute yang diterima tahun 1979. Master seed diturunkan dari Maeno strain dan disebut sebagai B.pertussis pelita III. Master seed dan working seed disimpan pada suhu 2-8°C. 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 tertentu, kemudian diinaktivasi dengan pemanasan. Thimerosal ditambahkan sebagai pengawet. Bulk B.pertussis inaktif diperoleh dengan mengumpulkan (pooling) beberapa bets single harvest B.pertussis.

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 36** untuk bulk toksoid tetanus, bulk pertussis, dan bulk Diphtheria toxoid.

Obat jadi

Proses pembuatan obat jadi dilakukan di PT Bio Farma. Proses formulasi dan filling, pelabelan dan pengemasan dilakukan di 1 bangunan yang sama namun berbeda lantai. Proses formulasi dilakukan di dimulai dengan pembuatan Aluminium fosfat sebagai adjuvant. Setelah pembuatan adjuvant, HBsAg dimasukan secara aseptik ke dalam mixing vessel, kemudian dilanjutkan oleh penambahan Toksoid Difteri Mumti, Toksoid Tetanus Murni, larutan thimerosal steril dan larutan NaCl steril. Selanjutnya dilakukan penambahan Bulk B.pertussis inaktif kemudian, 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. Studi stabilitas yang dilakukan mendukung klim shelf life vaksin 3 tahun disimpan pada suhu +2 hingga +8°C

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Klinik

Studi untuk mendukung efikasi dan keamanan vaksin yang diserahkan yaitu bridging study “ Immunogenicity and safety of DTwP (Bio Farma) vaccine, with modified medium for pertussis cultivation”

Tujuan uji klinik menentukan imunogenisitas dan keamanan dari vaksin DTwP (Bio Farma) tiga dosis dengan jadwal vaksinasi pada usia 6-10 minggu, 10-14 minggu dan 14-18 minggu.

Studi melibatkan 156 subjek yang terdiri dari 83 bayi laki laki dan 73 bayi perempuan dengan usia rata-rata 8 minggu.

Hasil evaluasi terhadap studi diatas :

1. Seroproteksi terhadap difteri, tetanus dan pertussis pada infant setelah pemberian dosis primer menunjukkan kenaikan dibandingkan dengan subjek sebelum diberikan vaksin masing-masing sebesar 97,4%, 100%, dan 82,1% vs 59,6%, 100%, dan 3,2%
2. Tingkat serokonversi untuk difteri dan pertussis masing-masing adalah 93,4% dan 81,5%
3. Semua subjek dalam penelitian ini sudah memiliki perlindungan terhadap tetanus sebelum imunisasi, sehingga tidak memungkinkan untuk menilai serokonversi terhadap tetanus. Namun setelah imunisasi primer serokonversi tetap 100% meskipun diharapkan terjadi penurunan antibodi maternal.
4. Vaksin dapat ditoleransi dengan baik, tidak ditemukan efek samping yang serius selama penelitian.
5. Kejadian adverse event lokal yang paling banyak terjadi setelah pemberian vaksin yaitu nyeri, kemerahan, pembengkakan dan indurasi
6. Kejadian adverse event sistemik yang paling banyak terjadi setelah pemberian vaksin yaitu demam dan irritability

7. Tidak ada reaksi lokal atau sistemik yang tertunda yang terjadi dalam rentang waktu 72 jam hingga 28 hari setelah penyuntikan

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Difteri, tetanus dan pertusis menjadi penyebab tingginya angka morbiditas dan mortalitas terutama di negara berkembang. Vaksinasi telah terbukti efektif dalam mengendalikan penyakit-penyakit ini ketika program imunisasi masal mencakup sebagian besar populasi. Keberhasilan program vaksinasi ini dipengaruhi oleh tingkat penerimaan vaksin serta jadwal pemberian vaksin kepada populasi yang menjadi target.

Vaksin ini mengandung antigen difteri, tetanus, pertusis. Vaksin ini digunakan untuk bayi mulai usia 3 bulan.

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 bantuan 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 DTP memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

1. Aspek yang menguntungkan
 - a. Konsistensi respon imun dan keamanan dapat ditunjukkan.
 - b. Efek samping secara umum dapat ditoleransi.
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. Tidak ada data ilmiah bahwa episode hypotonic-hyporesponsive dan kejang karena demam (step) mempunyai dampak yang permanen pada anak.
 - b. Belum ada studi untuk anak diatas 3 tahun

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

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

KEPUTUSAN

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

Indication

Imunisasi aktif terhadap difteri, tetanus dan pertusis (batuk rejan) secara simultan pada anak-anak

Posology :

Untuk imunisasi dasar diberikan pada umur 3 bulan, 3 kali 0,5 mL intramuskular dengan masa antara 4-6 minggu. Booster 12 bulan kemudian dengan dosis 0,5 mL intramuscular, di daerah endemis dimana pertusis dianggap sebagai ancaman tersendiri bagi bayi. Imunisasi DTP harus diberikan sejak usia 6 minggu, dan 2 dosis selanjutnya diberikan dengan interval waktu 4 minggu. WHO merekomendasikan, jika memungkinkan satu dosis tambahan DTP dapat diberikan satu tahun setelah dosis primer lengkap.