

Public Assessment Report
VAKSIN POLIOMYELITIS ORAL (OPV)

INFORMASI PRODUK

Nama obat : VAKSIN POLIOMYELITIS ORAL (OPV)
Bentuk sediaan : Drops
Zat aktif : Tiap dosis (0,1 mL) mengandung :

- Live attenuated poliomyelitis virus type 1 (sabin strain) $\geq 10^6$ CCID₅₀
- Live attenuated poliomyelitis virus type 2 (sabin strain) $\geq 10^5$ CCID₅₀
- Live attenuated poliomyelitis virus type 3 (sabin strain) $\geq 10^{5,8}$ CCID₅₀

Kemasan : Dus, 10 vial @ 2 ml (20 dosis) + dus, 10 penetes
Pendaftar : PT Bio Farma, Bandung
Produsen : PT Bio Farma, Bandung
Kategori Registrasi : Registrasi produk biologi baru
Indikasi yang diajukan : Untuk imunisasi aktif terhadap poliomyelitis.
Posologi yang diajukan : OPV hanya diberikan secara oral. Diteteskan langsung ke dalam mulut dari vial *multidose* melalui *dropper* sebanyak 2 tetes. Hati-hati jangan sampai *dropper* terkontaminasi dengan air liur anak yang divaksinasi.
Bayi-bayi sedikitnya harus mendapatkan 3 dosis OPV dengan interval waktu 6 minggu pada usia 3 bulan. Imunisasi ulangan diberikan 1 dan 3 tahun kemudian: 1 dosis.

PENGANTAR

Polio terutama menyerang anak-anak di bawah usia 5 tahun. Satu dari 200 infeksi menyebabkan kelumpuhan yang tidak dapat disembuhkan. Di antara mereka yang lumpuh, 5% hingga 10% meninggal ketika otot-otot pernapasan mereka tidak dapat bergerak. Kasus polio telah dilaporkan menurun lebih dari 99% sejak tahun 1988, dari perkiraan 350.000 kasus pada saat itu, menjadi 406 kasus dilaporkan pada tahun 2013. Penurunan ini merupakan hasil dari upaya global untuk memberantas penyakit ini. Pada tahun 2012, hanya 3 negara (Afghanistan, Nigeria dan Pakistan) masih endemis polio, turun dari lebih dari 125 pada tahun 1988.

Selama masih ada satu anak yang terinfeksi, anak-anak di semua negara berisiko tertular polio. Kegagalan memberantas polio dari benteng terakhir yang tersisa ini dapat mengakibatkan munculnya sebanyak 200.000 kasus baru setiap tahun, dalam kurun waktu 10 tahun, di seluruh dunia. Dalam rangka dapat mendukung Program Perluasan Imunisasi dalam bentuk penyediaan vaksin polio oral, Bio Farma mengajukan registrasi vaksin polio oral. Galur yang digunakan dalam vaksin baru ini adalah galur sabin standar, galur yang telah digunakan secara global dan terbukti memiliki imunogenisitas tinggi dan reaktogenisitas rendah. Vaksin ini pernah terdaftar di Badan POM sejak tahun 1994. Namun NIE dikembalikan oleh PT Bio Farma. Saat ini terjadi outbreak polio secara global dan WHO meminta kembali untuk diregistrasikan produk tersebut.

ASPEK MUTU

Vaksin poliomyelitis oral (OPV) adalah vaksin trivalent yang merupakan cairan berwarna kuning kemerahan dikemas dalam vial gelas yang mengandung suspensi virus polio yang dilemahkan tipe 1, 2, dan 3 (strain Sabin) yang disiapkan dalam sel ginjal monyet primer. Setiap dosis (2 tetes = 0,1 ml) mengandung tidak kurang dari $10^{6,0}$ CCID₅₀ tipe 1, $10^{5,0}$ CCID₅₀ tipe 2, dan $10^{5,8}$ CCID₅₀ tipe 3. Sukrosa digunakan sebagai penstabil. OPV dapat mengandung sejumlah kecil eritromisin tidak lebih dari 2 mcg dan kanamisin tidak lebih dari 10 mcg. Vaksin poliomyelitis oral ini merupakan suspensi drops untuk diteteskan melalui *dropper* secara oral.

Zat Aktif

Zat aktif *type 1, 2, and 3 live attenuated poliomyelitis virus (sabin strain)* diproduksi di PT Bio Farma. Proses produksi diawali dengan penyiapan suspensi sel dari ginjal fetus kera (*Macaca fascicularis*) yang kemudian dikultur dalam Dulbecco's Modified Eagle (DME) dan diinkubasi. Ketika kultur sel konfluen, benih virus Polio diinokulasi. Kultur virus diinkubasi dalam medium Lactalbumin in Earle (LEV) dan dipanen sebagai panen tunggal (monovalent). Panen tunggal diuji potensinya, sterilitasnya, identitasnya, agen adventifnya, penanda RCT, mikoplasma. Validasi proses produksi telah dilakukan. Bulk polio tipe 1, tipe 2, dan tipe 3 yang diproduksi PT Bio Farma stabil hingga 20 tahun studi stabilitas pada suhu $\leq -60^{\circ}\text{C}$.

Obat jadi

Prosedur pembuatan vaksin dilakukan di ruang bersih kelas B, di bawah *laminar air flow cabinet* kelas A. Bulk suspensi monovalen dicampur dalam Basal Medium Eagle (BME) dan larutan sukrosa ditambahkan sebagai penstabil. Sebelum *filling*, *final bulk* disimpan pada suhu 2 - 8°C. pH *final bulk* disesuaikan dengan penambahan

asam asetat. *Final bulk* disaring dengan filter dan diisi ke dalam vial 2 ml. Setiap vial diperiksa secara visual untuk partikel, serat, vial yang pecah/retak, warna, volume, dan penutupan. Lot akhir disimpan pada suhu -20°C. Sampel diambil untuk potensi, sterilitas, identitas, pH dan stabilitas. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan, mencakup proses formulasi bulk produk jadi, *fill finish* dan validasi *media fill*. Hasil validasi menunjukkan kemampuan proses menghasilkan vaksin yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan. Spesifikasi obat jadi telah ditetapkan, mencakup parameter uji, referensi metode uji serta kriteria penerimaannya mengacu pada WHO TRS 980. Prosedur uji telah divalidasi. Data stabilitas vaksin mendukung penyimpanan vaksin selama 36 bulan pada suhu -25 – -20°C.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Klinik

Diserahkan 2 studi klinik, yaitu:

- a. Studi Jogja, merupakan studi klinik dengan desain *prospective, intervention study* yang bertujuan untuk menentukan imunogenisitas OPV pada bayi sehat usia 2-3 bulan yang diberikan 3 dosis OPV dengan interval 1 bulan (N= 123).
- b. Studi mOPV1 0306, merupakan studi klinik dengan desain *randomized, double blind, controlled study* yang bertujuan untuk membandingkan imunogenisitas dan keamanan mOPV1 Bio Farma dengan tOPV Bio Farma pada bayi *newborn* sehat yang diberikan 2 dosis tOPV dengan interval 1 bulan (N= 296).

Hasil evaluasi terhadap studi di atas sebagai berikut:

1. Imunogenisitas

- a. Studi Jogja, pemberian tOPV 3 dosis dengan interval 1 bulan pada bayi usia 2-3 bulan menunjukkan:
 - i. Persentase bayi yang memiliki antibodi terhadap ketiga jenis tersebut meningkat menjadi 95% setelah tiga dosis vaksinasi.
 - ii. Dari total 100 bayi yang berpartisipasi secara lengkap, 54 bayi (54%) teridentifikasi *triple* seronegatif sebelum vaksinasi dan setelah menerima tiga dosis vaksin polio oral, tidak ada bayi yang masih teridentifikasi *triple* seronegatif rangkap tiga. Dari 54 bayi seronegatif tersebut, tingkat serokonversi terhadap masing-masing tipe virus polio adalah 98%, 98% dan 94% untuk polio tipe 1, 2 dan 3.
 - iii. Tingkat serokonversi terhadap ketiga jenis virus polio tersebut adalah 93%.
- b. Studi mOPV1 0306, pemberian tOPV 2 dosis dengan interval 1 bulan pada bayi baru lahir menunjukkan:
 - i. Tiga puluh hari setelah menerima satu dosis vaksin uji, 91,8% mengalami serokonversi virus polio tipe 1 pada kelompok mOPV1 dibandingkan dengan 53,3% pada kelompok tOPV (GMT: 320,17 vs 115,86).
 - ii. Serokonversi setelah dosis kedua terhadap virus polio tipe 1 adalah 100% untuk kelompok mOPV1 dan 95,56% untuk kelompok tOPV (GMT: 759,12 vs 351,19).
 - iii. Tingkat perlindungan terhadap polio tipe 1, 2 dan 3 adalah 98,3%, 98,5% dan 90,2% setelah dua dosis tOPV pada bayi baru lahir.
 - iv. Hasil isolasi tinja positif setelah uji tantang masing-masing jenis virus polio tampak lebih tinggi pada kelompok II (tOPV). Pada kelompok I (mOPV1) 33,6% dibandingkan dengan kelompok II (tOPV) 85,94%. Dalam penelitian ini, ekskresi setelah pemberian dosis tantang mOPV1 pada kunjungan 30 hari lebih rendah daripada kelompok tOPV yang diteliti. Respon imun setelah uji tantang tOPV lebih dominan oleh virus polio tipe 2 daripada virus polio tipe 1, artinya imunitas mukosa terhadap polio tipe 1 yang dibentuk oleh mOPV1 lebih cepat daripada tOPV.

2. Keamanan

- a. Studi Jogja: tidak ada efek samping serius yang diamati setelah pemberian vaksinasi dosis 1, 2, dan 3.
- b. Studi mOPV1 0306:
 - i. *Immediate AE* muntah dan diare ditemukan lebih sering pada kunjungan ke-2 di kedua kelompok, tetapi intensitasnya ringan.
 - ii. Setelah dosis pertama, satu subjek dari kelompok II (tOPV) dirawat di rumah sakit selama 4 hari karena infeksi saluran pernapasan atas dan penyakit kuning pada bayi baru lahir. Kejadian ini dinilai tidak berkaitan dengan vaksinasi.
 - iii. Tidak ada SAE yang teramati selama studi yang berkaitan dengan vaksinasi.
 - iv. Tidak ada *Vaccine Associated Poliomyelitis Paralysis* (VAPP) yang terjadi selama studi.
- c. *Post-marketing data*: Dari laporan spontan, reaksi serius dan tidak serius, reaksi yang tercantum atau tidak tercantum, tidak ada satu pun yang menunjukkan informasi baru atau sinyal yang muncul. Dari laporan KIPi tidak ada indikasi yang berkaitan dengan kualitas vaksin. Tidak ada kelompok kasus

KIPI.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Polio merupakan penyakit yang menyerang anak-anak di bawah usia 5 tahun. Satu dari 200 infeksi menyebabkan kelumpuhan yang tidak dapat disembuhkan. Upaya untuk mencegah penyakit polio adalah melalui vaksinasi. Vaksin poliomyelitis oral (OPV) adalah vaksin trivalent yang merupakan cairan berwarna kuning kemerahan dikemas dalam vial gelas yang mengandung suspensi virus polio yang dilemahkan tipe 1, 2, dan 3 (strain Sabin).

Berdasarkan data mutu yang telah dievaluasi sebelumnya, produksi zat aktif dan produk jadi OPV drops telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk vaksin yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan *shelf-life*. Data stabilitas yang tersedia mendukung stabilitas vaksin pada penyimpanan -25 – -20°C selama 36 bulan.

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

- a. Aspek yang menguntungkan:
 - i. Tingkat serokonversi terhadap virus polio tipe 1, 2, dan 3 adalah 93%.
 - ii. Persentase bayi yang memiliki antibodi terhadap ketiga jenis virus polio meningkat menjadi 95% setelah tiga dosis vaksinasi.
- b. Aspek yang tidak menguntungkan:
 - i. Hasil isolasi tinja positif setelah ujiantang masing-masing jenis virus polio tampak lebih tinggi pada kelompok II (tOPV). Pada kelompok I (mOPV1) 33,6% dibandingkan dengan kelompok II (tOPV) 85,94%. Dalam penelitian ini, ekskresi setelah pemberian dosis tantang mOPV1 pada kunjungan 30 hari lebih rendah daripada kelompok tOPV yang diteliti. Respon imun setelah ujiantang tOPV lebih dominan oleh virus polio tipe 2 daripada virus polio tipe 1, artinya imunitas mukosa terhadap polio tipe 1 yang dibentuk oleh mOPV1 lebih cepat daripada tOPV
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan:
 - i. Belum ada data penggunaan OPV pada populasi khusus.
 - ii. Belum ada studi penggunaan OPV bersamaan dengan vaksin lain.

Kesimpulan Manfaat-Risiko

Secara keseluruhan vaksin ini menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan polio pada bayi. Risiko efek samping minimal dan dapat ditoleransi. Dengan demikian, vaksin OPV dipertimbangkan memiliki manfaat yang lebih besar dibanding risikonya.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data mutu, khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi baru OPV drops diterima sesuai dengan indikasi dan posologi yang diajukan.

Indikasi

Untuk imunisasi aktif terhadap poliomyelitis.

Posologi

OPV hanya diberikan secara oral. Diteteskan langsung ke dalam mulut dari vial *multidose* melalui *dropper* sebanyak 2 tetes. Hati-hati jangan sampai *dropper* terkontaminasi dengan air liur anak yang divaksinasi.

Bayi-bayi sedikitnya harus mendapatkan 3 dosis OPV dengan interval waktu 6 minggu pada usia 3 bulan. Imunisasi ulang diberikan 1 dan 3 tahun kemudian: 1 dosis.