

Public Assessment Report
CERVARIX

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	CERVARIX
Bentuk sediaan	:	Suspensi injeksi
Zat aktif	:	Human papillomavirus type 16 L1 protein 20 mcg Human papillomavirus type 18 L1 protein 20 mcg
Kemasan	:	Dus, 1 prefilled syringe @ 1 dosis (0,5 ml) Dus, 1 vial @ 0,5 ml
Pemilik Ijin Edar	:	PT SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Jakarta
Produsen	:	Glaxo Smithkline Biologicals S.A., Belgia
Kategori Registrasi	:	Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan:	:	<i>Cervarix is indicated in females from 10 years of age onwards for for the prevention of cervical cancer (squamous cell carcinoma and adenocarcinoma) by protecting against incident and persistent infections, cytological abnormalities including atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) and cervical intraepithelial beoplasia (CIN), CIN1 and precancerous lesions (CIN2 and CIN3) caused by oncogenic human papillomavirus (HPV) type 16 and 18. In addition, cervarix has shown efficacy against persistent infection caused by oncogenic HPV types other than HPV-16 and HPV-18.</i>
Posologi yang diajukan	:	<i>The primary vaccination course of three doses. The recommended vaccination schedule is 0, 1, 6 months. If flexibility in the vaccination schedule is necessary, the second dose can be administered between 1 month and 2,5 months after the first dose, The necessity for a booster dose has not been established</i>

PENGANTAR

Human papillomavirus (HPV) merupakan virus yang menjadi penyebab utama kanker serviks. Prevalensi infeksi HPV di dunia diperkirakan antara 9-13%, sehingga kanker serviks menjadi penyebab kedua kematian karena kanker pada wanita di dunia. Di Indonesia, kanker serviks merupakan jenis kanker yang terbanyak (36% kanker pada wanita). Berdasarkan data distribusi tipe HPV di RSCM, tipe 16 dan 18 merupakan tipe virus HPV terbesar (masing masing sekitar 40%). Vaksin HPV Cervarix yang mengandung HPV tipe 16 dan 18 ditujukan untuk pencegahan proses kerusakan cervical epithelium akibat infeksi HPV.

ASPEK MUTU

Vaksin Cervarix mengandung virus-like particles (VLPs) yang menyerupai virus HPV, tetapi tidak mengandung materi genetik yang dapat menyebabkan infeksi. Untuk memproduksi VLPs, gen yang mengkode bagian dari protein L1 dari HPV tipe 16 dan 18 diisolasi dan dimasukkan ke dalam vektor ekspresi. Vaksin ini mengandung adjuvant AS04 (adjuvant containing aluminium salts and MPL/3-O-desacyl-4' monophosphoryl lipid A).

Zat Aktif

Zat aktif terdiri dari dua monovalent antigen bulk yang masing-masing mengandung versi terpotong ujung C dari protein kapsid L1 utama dari tipe 16 atau 18 HPV. Protein-protein ini diproduksi dalam proses produksi terpisah menggunakan sistem vektor ekspresi Baculoviruses (BEVS) menggunakan GSK's insect cell line yang dikloning dari garis sel serangga Trichoplusia ni Hi-5 dan HPV-16 L1 atau HPV-18 L1 yang mengkodekan Baculovirus rekombinan. Setelah diekspresikan, protein L1 dimurnikan dengan serangkaian prosedur kromatografi dan penyaringan dan akhirnya dirakit menjadi (VLP) yang sangat mirip dengan konfigurasi partikel virus HPV asli. Sistem kontrol proses selama pembuatan zat aktif menggunakan uji in-process dengan spesifikasi yang telah ditetapkan dan uji monitoring yang digunakan untuk memantau konsistensi proses produksi. Validasi proses produksi antigen HPV-16 L1 VLP dan HPV-18 L1 VLP dilakukan dengan mendemonstrasikan konsistensi proses melalui kepatuhan terhadap standar QC yang telah ditetapkan sebelumnya serta melalui identifikasi dan validasi parameter penting proses produksi. Sejumlah besar batch zat aktif HPV-16 dan HPV-18 telah dikarakterisasi struktural dan fungsional. Cemaran potensial adalah host cell protein (HCP), DNA dan rekombinan baculovirus. Spesifikasi perilisan zat aktif meliputi identitas, kemurnian dengan Coomassie-stained SDS-PAGE, kandungan endotoksin, kandungan protein total, dan aktivitas antigenik. Metode analisis telah dijelaskan dan divalidasi secara memadai. Spesifikasi dan kontrol telah diterapkan sebagaimana mestinya pada adjuvan: O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL) dan aluminium hidroksida terhidrasi (Al(OH)₃). Metode non-Farmakope telah divalidasi. Data stabilitas yang diperoleh dari purified bulk menunjukkan tetap stabil

pada suhu $+25 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$ selama 3 hari atau pada suhu $+2$ hingga $+8^{\circ}\text{C}$ selama 3 hari.

Obat jadi

Vaksin Cervarix dibuat dari HPV-16 L1 VLP dan HPV-18 L1 VLP yang diformulasikan dengan sistem adjuvan AS04 yang terdiri dari aluminium hidroksida dan 3-O-desacyl-4-monophosphoryl lipid A (MPL). Bentuk sediaan yaitu suspensi cairan keruh steril untuk injeksi, diisi sebagai dosis tunggal dalam syringe atau vial yang disimpan pada suhu $2-8^{\circ}\text{C}$. Optimasi telah dilakukan selama pengembangan proses pembuatan vaksin HPV-16/18. Komparasi produk obat yang dibuat selama pengembangan fase IIb dan fase III, termasuk produk obat proses akhir, telah dilakukan dengan membandingkan sifat-sifat lot vaksin dari berbagai tahap pengembangan proses. Secara umum, langkah-langkah dan tindakan pencegahan yang kuat telah dilakukan untuk memastikan keamanan vaksin HPV terhadap agen adventif non virus maupun virus. Pembuatan obat jadi dilakukan bertahap di mana VLP HPV-16 L1 dan VLP HPV-18 L1 serta MPL cair pertama-tama diadsorpsi secara individual ke $\text{Al}(\text{OH})_3$ untuk menghasilkan bulk teradsorpsi. Final bulk diproduksi dengan mencampurkan bulk teradsorpsi dan menambahkan larutan buffer dan $\text{Al}(\text{OH})_3$ untuk mencapai formulasi akhir yang diinginkan. Sistem kontrol proses telah ditetapkan dengan menggunakan in-process test untuk menjamin konsistensi. Semua critical test untuk memastikan kualitas produk dilakukan selama QC testing terhadap HPV-16 L1 dan HPV-18 L1 AMBs dan MPL. Parameter proses kritis telah diidentifikasi secara memadai dan data batch diserahkan. Spesifikasi dan kontrol yang memuaskan (Farmakope dan in-house) telah diterapkan sebagaimana mestinya pada eksipien. Metode Non-Farmakope telah divalidasi. Final bulk telah diuji sterilitasnya. Final container diuji identitas, sterilitas, keamanan umum, potensi relatif in vitro, pH, volume, kandungan protein, kandungan aluminium, kandungan MPL, dan kelengkapan adsorpsi untuk protein MPL, HPV-16 L1 VLP dan HPV-18 L1 VLP, dengan hasil memadai. Produk akhir telah diuji stabilitas dan shelf-life ditetapkan 36 bulan pada suhu $2-8^{\circ}\text{C}$.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Studi imunogenisitas dan farmakodinamik pada vaksin dan adjuvant mencakup evaluasi imunogenisitas MPL secara in vivo dan in vitro, studi imunogenisitas untuk mengevaluasi sifat adjuvan MPL dan aluminium hidroksida pada mencit, dan studi rentang dosis untuk melihat imunogenisitas vaksin + / - adjuvan AS04 pada mencit dan monyet. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa adjuvan AS04 memainkan peran penting dalam aktivasi respon imun bawaan pada tikus. Selain itu, respon imun terhadap vaksin + adjuvant lebih tinggi signifikan dibanding vaksin + AIOH atau antigen saja. Hasil uji nonklinik mendukung penggunaan sistem adjuvan AS04 dengan vaksin ini.

Studi toksisitas dosis berulang pada kelinci dan tikus menunjukkan bahwa vaksin dan adjuvan dapat ditoleransi dengan baik, dan tidak ada tanda-tanda toksisitas sistemik yang diamati.

Studi reproduksi pada tikus, studi pada adjuvan MPL (genotoksitas, embriofetal toksisitas, pre dan post natal toksisitas) pada kelinci dan tikus menunjukkan tidak ada tanda toksisitas.

Studi Klinik

Efikasi

1. HPV-008

Studi ini merupakan studi pivotal dengan desain randomized (1:1), controlled, double blind trial yang merekrut 18.729 perempuan usia 15 - 25 tahun tanpa memperhatikan status sitologis atau paparan HPV. Studi ini membandingkan Cervarix vs Havrix (vaksin hepatitis A) untuk melindungi CIN2+. Hasil studi menunjukkan efikasi terhadap CIN2+ yang disebabkan HPV16 dan 18 yaitu 90,4% [53,4%, 99,3%], $p < 0.0001$). VE terhadap CIN2+ HPV16 sebesar 93,3% [47%, 99,9%], dan VE terhadap CIN2+ HPV18 83,3% [-78,8%, 99,9%]. VE terhadap CIN1+ karena HPV 16/18 sebesar 89,2% [59,4%; 98,5%]. VE terhadap Infeksi persisten HPV 16/18 selama 12 bulan sebesar 75,9% [47,7% - 90,2%].

2. HPV 001/007

Studi dilakukan pada HPV naive (didefinisikan sebagai PCR negative untuk 14 oncogenic HPV types, sero-negative for HPV 16/18, dan sitologis normal saat baseline). Sebanyak 776 wanita berusia 15-25 tahun diacak untuk menerima Cervarix atau AIOH. Efikasi terhadap *persistent infection* HPV16/18 sebesar 100% (95% CI: 66.5; 100).

Imunogenisitas

1. Studi HPV 012

Dirilis oleh Badan POM 19 Desember 2007

Studi melibatkan 770 subjek berusia 15-25 tahun yang menerima lot 1-3 (n=458), usia 15-25 yang menerima previous formulation dan subjek usia 10-14 tahun yang menerima satu dari 3 lot (n=158). Hasil studi menunjukkan tingkat seropositif sebesar 100% untuk semua kelompok.

2. Studi HPV-013

Studi melibatkan 2067 subjek berusia 10-14 tahun yang menerima vaksin uji dan pembandingan. Hasil studi menunjukkan tingkat seropositif sebesar 99,4% pada kelompok Cervarix.

3. Studi HPV-014

Studi melibatkan perempuan berusia 15-55 tahun. Seluruh subjek seropositif namun GMT pada usia >25 tahun lebih rendah dibanding kelompok usia dibawahnya.

Keamanan

Data keamanan diambil dari 16.000 wanita berusia 10-68 tahun, dengan total dosis sebanyak 45.000 dosis. Efek samping yang paling sering dilaporkan yaitu nyeri pada tempat injeksi yang terjadi 78% dari keseluruhan dosis yang diberikan. Mayoritas reaksi ini berada di tingkat ringan – sedang dan tidak berlangsung lama.

Efek samping lain yang sering dilaporkan yaitu:

- Nervous system disorders:
 - o Very common: headache
 - o Uncommon: dizziness
- Gastrointestinal disorders:
 - o Common: gastrointestinal symptoms including nausea, vomiting, diarrhoea and abdominal pain
- Skin and subcutaneous tissue disorders:
 - o Common: itching/pruritus, rash, urticaria
- Musculoskeletal and connective tissue and bone disorders:
 - o Very common: myalgia
 - o Common: arthralgia
- Infections and infestations:
 - o Uncommon: upper respiratory tract infection
- General disorders and administration site conditions:
 - o Very common: injection site reactions including pain, redness, swelling; fatigue
 - o Common: fever (38°C)
 - o Uncommon: other injection site reactions such as induration, local paraesthesia

Hasil evaluasi terhadap studi studi di atas:

1. Efikasi/imunogenisitas
 - a. Studi menunjukkan efikasi Cervarix pada usia 15-25 tahun
 - b. Studi menunjukkan perlindungan terhadap infeksi persisten sampai dengan 12 bulan.
 - c. Studi bridging menunjukkan imunogenisitas usia 10-14 tahun sebanding dengan 15-25 tahun.
 - d. Studi imunogenisitas menunjukkan subjek usia >25 tahun memberikan respon imun yang baik (seluruh subjek serokonversi), namun titer GMT lebih rendah dibanding usia <25 tahun.
2. Keamanan:
 - a. Vaksin cervarix memiliki profil keamanan yang dapat ditoleransi
 - b. Efek samping lokal yang paling sering dilaporkan yaitu nyeri, kemerahan dan pembengkakan di tempat suntikan.
 - c. Efek samping sistemik yang paling sering dilaporkan yaitu sakit kepala, myalgia, fatigue.

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Cervarix adalah vaksin yang mengandung Human Papillomavirus Bivalent (Types 16 and 18) dan adjuvan AS04 (adjuvant containing aluminium salts and MPL/3-O-desacyl-4-monophosphoryl lipid A). Vaksin ini diajukan untuk melindungi terhadap kanker serviks karena HPV tipe 16L1 dan 18L1. Human papillomavirus (HPV) merupakan virus yang menjadi penyebab utama kanker serviks. Prevalensi infeksi HPV di dunia diperkirakan antara 9-13%, sehingga kanker serviks menjadi penyebab kedua kematian karena kanker pada wanita di dunia. Di Indonesia, kanker serviks merupakan jenis kanker yang terbanyak (36% kanker pada wanita). Vaksin HPV Cervarix yang mengandung HPV tipe 16 dan 18 ditujukan untuk pencegahan proses kerusakan cervical epithelium akibat infeksi HPV.

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 batch 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 Cervarix memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

1. Aspek yang menguntungkan
 - a. Studi menunjukkan efikasi Cervarix pada usia 15-25 tahun
 - b. Studi menunjukkan perlindungan terhadap infeksi persisten sampai dengan 12 bulan.
 - c. Studi bridging menunjukkan imunogenisitas usia 10-14 tahun sebanding dengan 15-25 tahun.
 - d. Vaksin Cervarix memiliki profil keamanan yang dapat ditoleransi
2. Aspek yang tidak menguntungkan
 - a. Efek samping lokal yang paling sering dilaporkan yaitu nyeri, kemerahan dan pembengkakan di tempat suntikan .
 - b. Efek samping sistemik yang paling sering dilaporkan yaitu sakit kepala, myalgia, fatigue.
3. Ketidakpastian dan keterbatasan
 - a. Belum ada data pada populasi dibawah usia 10 tahun
 - b. Belum data penggunaan pada populasi immunocompromised.
 - c. Belum ada data keamanan yang meyakinkan pada ibu hamil dan menyusui.
 - d. Belum diperoleh bukti kemanfaatan yang meyakinkan untuk penggunaan vaksin ini pada usia >25 tahun

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Secara keseluruhan vaksin Cervarix menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan kanker serviks karena HPV16L1 dan 18L1. Kejadian efek samping yang terjadi umumnya ringan sampai sedang dan tidak ada masalah keamanan. Dengan demikian, dipertimbangkan manfaat vaksin Cervarix lebih besar dari risikonya untuk digunakan pada usia 15-25 tahun sesuai indikasi dan posologi yang disetujui di bawah ini.

KEPUTUSAN

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

Indication

Cervarix™ is indicated for the prevention of cervical cancer (squamous-cell carcinoma and adenocarcinoma) by protecting against incident and persistent infections, cytological abnormalities including atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) and cervical intraepithelial neoplasia (CIN), CIN1 and pre-cancerous lesions (CIN2 and CIN3) caused by oncogenic Human Papillomavirus (HPV) Types 16 and 18.

The indication is based on demonstration of efficacy in women aged 15-25 years following vaccination with Cervarix™ and on the immunogenicity of vaccine in girls and women aged 10-25 years.

The use of Cervarix™ should be in accordance with official recommendations.

Posology :

The primary vaccination course consists of three doses.

The recommended vaccination schedule is 0, 1, 6 months. If flexibility in the vaccination schedule is necessary, the second dose can be administered between 1 month and 2.5 months after the first dose. The necessity for a booster dose has not been established (see section 5.1). Cervarix™ is for intramuscular injection in the deltoid region (see sections 4.4 and 4.5).