

Public Assessment Report
VACETA

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	Vaceta
Bentuk sediaan	:	Suspensi Injeksi
Zat aktif	:	Human Papilloma virus Type 16 L1 protein, type 18 L1 protein
Kemasan	:	Dus, 1 vial @ 0,5 mL; Dus, 1 prefilled syringe @ 0,5 mL
Pendaftar	:	Etana Biotechnologies Indonesia
Produsen	:	Yuxi Zerun Biotechnology Co Ltd, Yuxi, China
Kategori Registrasi	:	Registrasi Baru
Indikasi yang diajukan:	:	<p><i>VACETA is a vaccine for use in females 9 through 30 years of age for the prevention of the following diseases caused by high-risk HPV Types 16, 18:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>- Cervical cancer;</i><i>- Cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or grade 3 (CIN2/3) and cervical adenocarcinoma in situ (AIS).</i> <p><i>VACETA has not been demonstrated to provide protection against disease from vaccine HPV types to which an individual has previously been exposed. The risk of exposure to HPV increases with age, especially after sexual debut. Therefore, it is recommended to vaccinate as early as possible.</i></p>
Posologi yang diajukan	:	<p><i>This product is a milky white suspension, shake vigorously immediately prior to use to obtain a homogeneous milky white suspension. This product is for intramuscular injection only. The preferred site for injection is the deltoid region of the upper arm. The injection volume is 0.5 mL for each single human dose. VACETA should be administrated as soon as possible after being removed from the refrigeration. The need for a booster dose has not been established.</i></p> <p><i>Single-dose Vial Use: Withdraw the 0.5 mL dose of vaccine from the single-dose vial using a sterile needle and syringe and use promptly. A separate needle and syringe should be used for each injection.</i></p> <p><i>Prefilled Syringe Use: Administer the entire dose as per standard protocol. The single-dose PFS should not be reused.</i></p> <p><i>Vaccination schedules</i></p> <p><i>VACETA is to be administered as a 2-dose schedule at 0, 6 months or 3-dose schedule at 0, 2, and 6 months.</i></p> <p><i>The interval between the Dose 1 and Dose 2 shall not be less than 5 months.</i></p> <p><i>Dose 2 could be administered within 2 to 3 months after Dose 1, and Dose 3 could be administered within 6 to 7 months after Dose 1.</i></p>

PENGANTAR

Vaceta merupakan vaksin HPV bivalen rekombinan dengan 2 serotipe HPV yang dibuat dari virus-like particles (VLPs) capsid protein HPV tipe 16 dan tipe 18. Protein L1 dibuat dengan fermentasi terpisah yang

menggunakan rekombinan *Pichia pastoris* kemudian digabungkan ke dalam VLP. VLP kemudian diserapkan pada adjuvant aluminium phosphate. Vaksin sejenis yang telah beredar yaitu Cervarix (Glaxo SmithKline). Perbedaan antara vaksin HPV-2 yang diajukan dengan Cervarix yaitu: (1) vaksin HPV-2 menggunakan *Pichia pastoris* untuk ekspresi protein L1 sedangkan Cervarix menggunakan Baculovirus, dan (2) vaksin HPV-2 menggunakan aluminium phosphate sebagai adjuvant, sedangkan vaksin Cervarix menggunakan adjuvant ASO4 (terdiri dari aluminium hydroxide dan 3- O-desacyl-4- monophosphoryl lipid A / MPL).

ASPEK MUTU

Pengantar

Produk jadi Vaceta disediakan dalam bentuk suspensi injeksi yang terdiri dari bentuk sediaan prefilled syringe dan vial. Tiap 0,5 mL vaksin dalam vial atau prefilled syringe mengandung Human Papillomavirus type 16 L1 Protein 40 mcg dan Human Papillomavirus type 18 L1 Protein 20 mcg. Vaksin mengandung bahan tambahan yang terdiri dari Histidine sebagai buffer, NaCl untuk mengatur osmolatitas, Polysorbat 80 sebagai penstabil, aluminum phosphate sebagai adjuvant dan pelarut WFI. Produk harus disimpan pada suhu 2-8°C, tidak dibekukan.

Produk jadi telah masuk dalam list PQ WHO tertanggal 2 Agustus 2024 sesuai informasi pada [Walrinvax® | WHO - Prequalification of Medical Products \(IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control\).](#)

Zat Aktif

Capsid protein Human Papillomavirus (HPV) tipe 16 dan tipe 18 diproduksi secara rekombinan dari *Pichia pastoris* (*P. pastoris*). Protein L1 dibuat dengan fermentasi terpisah yang menggunakan rekombinan *P. pastoris*, kemudian digabungkan ke dalam viruslike particles (VLP) dalam *P. pastoris*. Setelah melalui proses purifikasi, dihasilkan HPV 16L1 Purified Monovalent Antigen Bulk (HPV 16L1 PMAB) dan HPV 18L1 Purified Monovalent Antigen Bulk (HPV 18L1 PMAB) yang digunakan sebagai zat aktif vaksin HPV-2.

Vaksin HPV-2 dikembangkan oleh Shanghai Zerun Biotechnology Co., Ltd. (Shanghai Zerun) dan dihasilkan 3 level seed lots (primary seed lots, master seed lots, dan working seed lots) dan dilaksanakan uji klinis fase I, II, III/IIIb. Untuk produksi secara komersial dilakukan teknologi transfer ke Yuxi Zerun Biotechnology Co., Ltd. (Yuxi Zerun) pada fasilitas GMP yang baru.

Zat aktif vaksin Recombinant Human Papillomavirus Bivalent tipe 16, 18 (*Pichia pastoris*) atau vaksin HPV-2 terdiri dari HPV 16L1 *Purified Monovalent Antigen Bulk* (PMAB) dan HPV 18L1 *Purified Monovalent Antigen Bulk* (PMAB). Kedua bulk (PMAB) tersebut diproduksi dengan *P. pastoris* melalui proses persiapan *seed*, fermentasi, dan serangkaian proses pemurnian, dan filtrasi steril yang dilakukan secara aseptis. Tidak ada bahan atau material bersumber hewan, manusia atau rekombinan yang digunakan, kecuali Polypeptone yang berasal dari bovine. Tersedia sertifikat bebas BSE/TSE untuk bahan baku Polypeptone. Material polypeptone yang digunakan adalah material bebas BSE.

Parameter proses yang kritis, uji IPC dan release telah ditetapkan untuk mengendalikan proses. Kontrol terhadap tahapan kritis dalam proses produksi ditetapkan dan diserahkan.

Prosedur pengujian dan ringkasan validasi metode uji IPC diberikan dengan hasil yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan. Validasi proses produksi zat aktif, vaksin HPV-2 diserahkan dengan hasil validasi menunjukkan proses produksi konsisten dan memenuhi kriteria penerimaan validasi yang ditetapkan. Karakterisasi terhadap zat aktif telah dilakukan secara memadai. Impurities telah diidentifikasi dan kadarnya terkontrol secara memadai.

Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan mencakup parameter uji, informasi metode uji serta kriteria penerimaan. Informasi prosedur uji diserahkan serta telah divalidasi. *Shelf life* zat aktif didukung dengan data stabilitas pada $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$.

Obat jadi

Vaksin HPV-2 dibuat dari zat aktif Recombinant Human Papillomavirus Bivalent tipe 16, 18 yang diserapkan pada adjuvant aluminium phosphate.

Proses produksi, pengemasan, pengujian, sampai pelulusan produk dilakukan di Yuxi Zerun Biotechnology Co., Ltd. (Yuxi Zerun). Vaksin diproduksi pada skala 110 L.

Proses produksi secara umum terdiri atas formulasi dan filling yang dilakukan secara aseptis. Proses produksi diserahkan dengan rincian yang memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan, mencakup validasi proses pembuatan (proses formulasi, *filling*) dan validasi *media fill*. Hasil validasi menunjukkan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan.

Spesifikasi obat jadi telah ditetapkan, mencakup parameter uji, referensi metode uji serta kriteria penerimaannya. Prosedur uji telah divalidasi. Parameter dalam spesifikasi dipilih dengan mempertimbangkan antara lain kapabilitas proses, hasil uji bets yang digunakan dalam uji klinik dan hasil validasi proses skala komersial.

Data stabilitas obat jadi mendukung penyimpanan obat jadi selama 24 bulan pada suhu 2-8°C.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, vaksin dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Data non klinik : diserahkan 4 studi Farmakologi dan 4 studi toksikologi

Farmakologi

1. Studi imunogenisitas pada mencit BALB/c betina yang diberikan vaksin HPV-2 3 dosis (0, 1, dan 2 minggu) melalui intra muscular menunjukkan nilai optical density (OD450nm) antibodi serum mencit BALB/c meningkat secara signifikan, dimana peningkatannya sejalan dengan penambahan dosis. Dengan dosis yang sama (HPV 16/18L1 VLP: 1,0/0,5 µg), nilai OD450nm Vaksin HPV-2 lebih tinggi (HPV 16: 1,712; HPV 18: 1,933) dibandingkan Gardasil (HPV 16: 1,520; HPV 18: 0,474) pada HPV 16 dan HPV 18.
2. Studi imunogenisitas pada tikus Sprague Dawley betina yang diberikan vaksin HPV-2 3 dosis pada minggu ke-0, 2 dan 4 melalui intramuscular menunjukkan vaksin HPV-2 dapat menginduksi respons imun spesifik terhadap HPV-16 dan HPV-18 sampai 12 minggu setelah pemberian dosis ketiga. Titer antibodi neutralisasi vaksin HPV-2 (mean: 9948.44 (HPV 16), 29243.19 (HPV 18)) sebanding dengan Gardasil dengan dosis yang sama (16539 (HPV 16) and 48717 (HPV 18)).
3. Studi imunogenisitas pada kelinci New Zealand betina yang diberikan vaksin HPV-2 3 dosis pada minggu ke-0, 2 dan 6 melalui intramuscular menunjukkan titer antibodi vaksin HPV-2 sebanding ($p>0.05$) dengan Gardasil yang diberikan dengan dosis sama.
4. Studi imunogenisitas pada Cynomolgus Monkey muda (usia 2,6 – 3,2 tahun) yang diberikan vaksin HPV-2 3 dosis pada minggu ke-0, 8 dan 24 melalui intramuscular menunjukkan pemberian vaksin dapat meningkatkan antibodi monyet dimana titer antibodinya meningkat seiring dengan penambahan dosis (dosis ketiga lebih besar dari dosis kedua dan dosis pertama).

Toksikologi

1. Studi toksisitas akut dosis tunggal pada mencit ICR yang diberikan vaksin HPV-2 intramuscular dengan dosis 10 mL/kg (600-1200 kali dosis manusia) menunjukkan semua tikus tidak ada yang mati dan tidak ada abnormalitas yang diamati pada jantung, hati limpa, paru, ginjal, kelenjar thymus, ovarium dan organ lainnya. Semua tikus dilaporkan menunjukkan aktivitas normal. Berdasarkan hasil ini maximum tolerated dose (MTD) vaksin HPV-2 adalah 10 mL/kg (600-1200 kali dosis manusia).
2. Studi toksisitas dosis berulang pada Cynomolgus Monkey yang diberikan vaksin HPV-2 intramuscular dengan dosis 1 mL/kg sebanyak 3 dosis dengan interval antar dosisnya adalah 3 minggu. Studi dilakukan sesuai ketentuan GLP yang ditentukan oleh NMPA.

Hasil studi menunjukkan tidak ada hewan yang mati selama studi berlangsung.

Berdasarkan hasil studi disimpulkan bahwa pemberian vaksin HPV pada Cynomolgus Monkeys sebanyak 3 dosis dengan rentang 3 minggu menunjukkan efek peningkatan WBC, peningkatan titer antibodi yang tinggi dan tidak ditemukan efek toksisitas yang bermakna.

3. Studi toksisitas reproduksi dan perkembangan pada Tikus SD. Studi ini membandingkan efek toksisitas reproduksi dan perkembangan pada vaksin HPV-2, adjuvant AlPO4 dan salin. Pada kelompok vaksin, hewan diberikan vaksin HPV-2 sebanyak 3 kali sebelum kehamilan dengan jarak antar dosis 3 minggu dan diberikan satu kali vaksinasi booster suntikan Vaksin HPV-2 pada hari ke 6 kehamilan dengan dosis 1,0 mL/kali/ hewan. Hasil studi menunjukkan tidak ada kematian atau gejala toksisitas klinis yang diamati pada hewan dari semua kelompok sebelum kehamilan, selama kehamilan, dan setelah melahirkan. Hasil deteksi antibodi setelah ibu tikus divaksin dengan Vaksin HPV-2 sebanyak 3 kali sebelum kehamilan dan satu kali vaksinasi booster pada hari ke-6 kehamilan menunjukkan kadar antibodi ibu tikus dan keturunannya meningkat secara signifikan pada hari ke-20 kehamilan dan hari ke-22 setelah melahirkan.
4. Studi imunotoksitas pada marmut betina untuk menilai efek toksisitas anafilaksis sistemik vaksin HPV-2 dan adjuvant AlPO4. Hewan disensitisasi dengan menyuntikkan vaksin HPV-2 atau adjuvant AlPO4 satu dosis manusia melalui intramuscular 3 kali dengan Vaksin HPV-2 dosis manusia 1 kali lipat dan bahan pembantu AlPO4. Hasil studi menunjukkan bahwa baik vaksin HPV-2 atau adjuvant AlPO4 menyebabkan reaksi hipersensitivitas positif ringan pada marmut. Gejala hipersensitivitas tersebut hilang dalam waktu 60 menit setelah dilakukan challenge. Tidak ada kematian yang dilaporkan pada semua kelompok (vaksin HPV-2, adjuvan AlPO4 dan control saline

Kesimpulan studi non klinik

1. Pemberian vaksin HPV-2 pada mencit Balb/c, tikus SD, kelinci New Zealand dan Cynomolgus Monkey sebanyak 3 dosis dapat menginduksi respons imunogenitas terhadap HPV-16 dan HPV-18, dimana respons imun yang dihasilkan oleh vaksin HPV-2 cenderung lebih baik dibandingkan dengan Gardasil.
2. Studi-studi toksikologi vaksin HPV-2 menunjukkan:
 - a. vaksin HPV-2 tidak menimbulkan efek toksik pada dosis yang setara dengan dosis 600-1200 kali dosis manusia.
 - b. Maximum tolerated dose (MTD) vaksin HPV-2 pada hewan adalah 10 mL/kg.
 - c. Pemberian vaksin HPV-2 intramuskular sebanyak 3 dosis dapat meningkatkan WBC dan antibodi terhadap HPV-16 dan HPV-18. Kecuali diare pada beberapa hewan yang sifatnya sementara dan reaksi alergi ringan, tidak terlihat adanya abnormalitas pada organ dan sistem tubuh vital.
 - d. Pemberian vaksin HPV-2 tidak berdampak pada alat-alat reproduksi, proses kehamilan, proses persalinan, dan perkembangan fetus

Data Klinik : studi yang diserahkan untuk registrasi Vaceta terdiri dari 5 studi klinik yaitu: 1 studi Fase 1 (311-HPV-1001), 1 studi Fase 2 (311-HPV-1002), 2 studi klinik Fase 3 (311-HPV-1003 dan 311- HPV-1004), dan studi post market (311-HPV-1005).

1. Studi 311-HPV-1001

Studi ini bertujuan untuk menilai keamanan dan toleransi serta mengeksplorasi level antibodi netralisasi dari beberapa dosis vaksin HPV yang berbeda pada usia 9-45 tahun. Studi ini merupakan studi Fase 1 dengan desain randomized, single center, double blind, placebo control yang melibatkan total 160 wanita usia 9-45 tahun dengan kriteria inklusi yaitu adalah wanita sehat, tidak melakukan sexual intercourse atau menggunakan kontrasepsi efektif dalam 10 hari setelah menstruasi terakhir hingga pemberian vaksinasi, dan menyetujui untuk tidak melakukan sexual intercourse tanpa menggunakan kontrasepsi efektif dalam 15 hari setelah pemberian vaksin.

Kesimpulan dari studi Fase 1 ini menunjukkan pemberian vaksin 0,5 mL yang mengandung 40 mcg HPV 16 L1 VLP protein, 20 mcg HPV 18 L1 VLP protein, dan 225 mcg aluminum phosphate adjuvant melalui rute intramuskular sebanyak 3 dosis dengan jadwal 0, 2, dan 6 bulan, memberikan respon imun yang baik, dimana respons imun secara umum terlihat lebih baik pada dosis tinggi (1 mL). Dosis dan jadwal pemberian vaksin di fase I digunakan sebagai acuan pemberian di uji klinik fase 2 dan 3

2. Studi 311-HPV-1002

Studi fase 2 ini bertujuan untuk menilai imunogenitas dan keamanan vaksin HPV-2 (tipe 16/18) pada wanita usia 9-45 tahun. Desain studi randomized, single center, double blind, placebo control yang

melibatkan total 1200 wanita usia 9-45 tahun dengan kriteria inklusi yaitu adalah wanita sehat, tidak melakukan sexual intercourse atau menggunakan kontrasepsi efektif dalam 10 hari setelah menstruasi terakhir hingga pemberian vaksinasi, dan menyetujui untuk tidak melakukan sexual intercourse tanpa menggunakan kontrasepsi efektif dalam 15 hari setelah pemberian vaksin.

Imunogenisitas

- Penilaian imunogenisitas vaksin HPV-2 yang diberikan sebanyak 3 dosis dengan jadwal 0,2 dan 6 bulan pada wanita remaja dan dewasa usia 9-45 tahun, dan pada remaja yang mendapatkan 2 dosis vaksin HPV-2 menunjukkan respon imun yang baik.
 - Dewasa 3 dosis: seroconversion rate 99,71-100% (HPV-16) dan 99,14-100% (HPV-18); GMT 5128,61 (HPV-16) dan 2691,53 (HPV-18); GMI 62,83 kali (HPV-16) dan 23,61 kali (HPV-18).
 - Remaja 3 dosis: seroconversion rate 99,62-100% (HPV-16) dan 99,62-100% (HPV-18); GMT 6456,54-25803,18 (HPV-16) dan 7413,1 – 11762,67 (HPV-18); GMI 83,40 kali (HPV-16) dan 59,43 kali (HPV-18)
 - Remaja 2 dosis: seroconversion rate 100% (HPV-16 dan HPV-18); GMT 8511,38 (HPV-16) dan 7079,46 (HPV-18); GMI 81,49 kali (HPV-16) dan 23,61 kali (HPV-18)
- Respons imun vaksin HPV-2 pada remaja, baik yang mendapatkan 2 dosis ataupun 3 dosis lebih tinggi dibandingkan dewasa.
- Data persistensi respons imun vaksin HPV-2 yang diberikan 3 dosis tersedia hingga 42 bulan setelah vaksinasi lengkap pada remaja [seroconversion rate: 98,54% (HPV-16) dan 97,57% (HPV-18); GMT 762,37 (HPV-16) dan 742,13 (HPV-18)] atau 18 bulan setelah vaksinasi lengkap pada dewasa [seroconversion rate: 98,47% (HPV-16) dan 91,19% (HPV-18); GMT 474,08 (HPV-16) dan 324,28 (HPV-18)]. Sedangkan untuk kelompok remaja yang mendapatkan 2 dosis, data 18 bulan setelah pemberian vaksinasi lengkap masih menunjukkan respons imun yang baik [seroconversion rate 98,94% (HPV-16) dan 86,97% (HPV-18); GMT 623,05 (HPV-16) dan 267,78 (HPV-18:)].

3. Studi 311-HPV-1003 dan 311- HPV-1004

Studi Fase 3 untuk menilai Efikasi dan keamanan vaksin HPV-2 dengan kesimpulan sebagai berikut :

- Efikasi vaksin HPV-2 pada dewasa usia 18 – 30 tahun yang diberikan 3 dosis IM dengan jadwal 0, 2 dan 6 bulan adalah sebesar 76,1% berdasarkan penilaian terhadap kasus histopathologically-confirmed CIN2+ associated to HPV 16 and/or HPV 18. CIN2+ didefinisikan sebagai CIN2, CIN3, adenocarcinoma in situ (AIS) dan invasive cervical cancer
- Efikasi vaksin HPV-2 pada wanita remaja usia 9 – 14 tahun yang diberikan 3 dosis IM dengan jadwal 0, 2 dan 6 bulan ditetapkan berdasarkan non-inferiority imunogenisitas (GMT) antara kelompok ini dengan kelompok dewasa (18-26 tahun) dalam studi 311-HPV-1004. Hasil studi menunjukkan efikasi vaksin HPV-2 pada remaja usia 9 – 14 tahun non inferior dibandingkan pada kelompok dewasa.
- Walaupun dalam studi 311-HPV-1004 tidak melibatkan remaja usia 15 - <18 tahun, namun mengingat data imunogenisitas dalam studi Fase 1 dan studi fase 2 sudah mencakup remaja usia 15 - <18 tahun yang profilnya serupa dengan profil imunogenisitas pada studi fase 3b (311-HPV-1004), maka efikasi vaksin HPV-2 juga pada remaja usia 15 - <18 tahun serupa dengan efikasi pada remaja 9-14 tahun.
- Efikasi vaksin HPV-2 pada wanita remaja usia 9 – 14 tahun yang diberikan IM sebanyak 2 dosis dengan jadwal 0 dan 6 bulan ditetapkan berdasarkan non-inferiority imunogenisitas (GMT) antara kelompok ini dengan kelompok dewasa (18-26 tahun) dan dengan kelompok remaja (9-14 tahun) yang mendapatkan 3 dosis vaksin dalam studi 311-HPV-1004. Hasil studi menunjukkan efikasi vaksin HPV-2 pada remaja usia 9 – 14 tahun yang mendapatkan 2 dosis vaksin (0 dan 6 bulan) non inferior terhadap kelompok dewasa dan kelompok remaja yang mendapatkan 3 dosis vaksin (0, 2 dan 6 bulan).
- Data keamanan vaksin HPV-2 menunjukkan keamanan vaksin HPV-2 yang dapat ditoleransi dengan baik keamanannya dengan profil AE yang serupa, baik pada remaja maupun dewasa.
- AE yang dilaporkan umumnya bersifat ringan hingga sedang. AE grade 3 jarang dilaporkan, yaitu: demam, nausea, pembengkakan lokal, fatigue, reaksi alergi, diare dan sakit kepala. AE lokal yang paling sering dilaporkan adalah nyeri, diikuti dengan gatal-gatal, kemerahan, pembengkakan, dan indurasi. AE sistemik yang paling sering dilaporkan adalah demam, diikuti

dengan sakit kepala, fatigue, diare, nausea/vomiting, reaksi alergi dan myalgia. Tidak ada kematian atau SAE yang dilaporkan terkait dengan pemberian vaksin HPV-2.

4. Studi 311-HPV-1005

Studi ini bertujuan untuk menilai ekivalensi dari 3 lot vaksin HPV-2 berdasarkan parameter imunogenisitas dan juga menilai ekivalensi dari lot 3 batch produksi komersial 210 L (produksi Yuxi Zerun Biotechnology Co., Ltd.) dengan clinical lot vaksin HPV-2 30L (produksi Shanghai Zerun Biotechnology Co., Ltd.)

Hasil studi menunjukkan Rasio GMT untuk 3 lot komersial (lot 1/lot 2, lot 1/lot 3, lot 2/lot 3) memenuhi kriteria ekivalensi yang ditetapkan di awal [0,5 – 2,0], baik untuk antibodi netralisasi HPV-16 maupun HPV-18.

Untuk perbandingan antara lot komersial dengan clinical lot, hasil studi menunjukkan lot komersial non-inferior terhadap clinical lot baik dalam respons antibodi netralisasi HPV-16 dan HPV-18. Equivalency margin [0,5 – 2,0] dan non-inferiority margin [0,5] dapat diterima mengingat pedoman WHO (TRS 1004 Annex 9) menyatakan bahwa batas bawah 95% CI dari ratio GMT dapat dipertimbangkan, serta batas ini juga sudah digunakan dalam studi-studi klinik vaksin yang sudah disetujui.

Hasil evaluasi dari studi studi di atas yaitu:

1. Dosis dan jadwal pemberian vaksin untuk uji klinik fase 2 dan fase 3 ditentukan berdasarkan hasil studi klinik fase 1 (studi 311, HPV-1001). Studi ini menunjukkan dosis 0,5 mL yang mengandung 40 mcg HPV 16 L1 VLP protein, 20 mcg HPV 18 L1 VLP protein, dan 225 mcg aluminum phosphate adjuvant melalui rute intramuskular sebanyak 3 dosis dengan jadwal 0, 2, dan 6 bulan, memberikan respon imun yang baik.
2. Imunogenisitas
 - a. Penilaian imunogensitas vaksin HPV-2 yang diberikan sebanyak 3 dosis dengan jadwal 0, 2 dan 6 bulan pada wanita remaja dan dewasa usia 9-45 tahun, dan pada remaja yang mendapatkan 2 dosis vaksin HPV-2 menunjukkan respon imun yang baik.
 - i. Dewasa 3 dosis: seroconversion rate 99,71-100% (HPV-16) dan 99,14-100% (HPV-18); GMT 5128,61 (HPV-16) dan 2691,53 (HPV-18); GMI 62,83 kali (HPV-16) dan 23,61 kali (HPV-18).
 - ii. Remaja 3 dosis: seroconversion rate 99,62-100% (HPV-16) dan 99,62-100% (HPV-18); GMT 6456,54-25803,18 (HPV-16) dan 7413,1 – 11762,67 (HPV-18); GMI 83,40 kali (HPV-16) dan 59,43 kali (HPV-18).
 - iii. Remaja 2 dosis: seroconversion rate 100% (HPV-16 dan HPV-18); GMT 8511,38 (HPV-16) dan 7079,46 (HPV-18); GMI 81,49 kali (HPV-16) dan 23,61 kali (HPV-18).
 - b. Respons imun vaksin HPV-2 pada remaja, baik yang mendapatkan 2 dosis ataupun 3 dosis lebih tinggi dibandingkan dewasa.
 - c. Data persistensi respons imun vaksin HPV-2 yang diberikan 3 dosis tersedia hingga 42 bulan setelah vaksinasi lengkap pada remaja [seroconversion rate: 98,54% (HPV-16) dan 97,57% (HPV-18); GMT 762,37 (HPV-16) dan 742,13 (HPV-18)] atau 18 bulan setelah vaksinasi lengkap pada dewasa [seroconversion rate: 98,47% (HPV-16) dan 91,19% (HPV-18); GMT 474,08 (HPV-16) dan 324,28 (HPV-18)]. Sedangkan untuk kelompok remaja yang mendapatkan 2 dosis, data 18 bulan setelah pemberian vaksinasi lengkap masih menunjukkan respons imun yang baik [seroconversion rate 98,94% (HPV-16) dan 86,97% (HPV-18); GMT 623,05 (HPV-16) dan 267,78 (HPV-18:)].
3. Efikasi.
 - a. Efikasi vaksin HPV-2 didasarkan pada hasil studi Fase 3 (studi 311-HPV-1003) dan Fase 3b (studi 311-HPV-1004).
 - b. Efikasi vaksin HPV-2 pada dewasa usia 18 – 30 tahun yang diberikan 3 dosis IM dengan jadwal 0, 2 dan 6 bulan adalah sebesar 76,1% berdasarkan penilaian terhadap kasus histopathologically-confirmed CIN2+ associated to HPV 16 and/or HPV 18. CIN2+ didefinisikan sebagai CIN2, CIN3, adenocarcinoma in situ (AIS) dan invasive cervical cancer.
 - c. Efikasi vaksin HPV-2 pada wanita remaja usia 9 – 14 tahun yang diberikan 3 dosis IM dengan jadwal 0, 2 dan 6 bulan ditetapkan berdasarkan non-inferiority imunogenisitas (GMT) antara kelompok ini dengan kelompok dewasa (18-26 tahun) dalam studi 311-HPV-1004. Hasil studi menunjukkan efikasi vaksin HPV-2 pada remaja usia 9 – 14 tahun non inferior dibandingkan pada kelompok dewasa.

- d. Walaupun dalam studi 311-HPV-1004 tidak melibatkan remaja usia 15 - <18 tahun, namun mengingat data imunogenisitas dalam studi Fase 1 dan studi fase 2 sudah mencakup remaja usia 15 - <18 tahun yang profilnya serupa dengan profil imunogenisitas pada studi fase 3b (311-HPV-1004), maka efikasi vaksin HPV-2 juga pada remaja usia 15 - <18 tahun serupa dengan efikasi pada remaja 9-14 tahun.
- e. Efikasi vaksin HPV-2 pada wanita remaja usia 9 – 14 tahun yang diberikan IM sebanyak 2 dosis dengan jadwal 0 dan 6 bulan ditetapkan berdasarkan non-inferiority immunogenisitas (GMT) antara kelompok ini dengan kelompok dewasa (18-26 tahun) dan dengan kelompok remaja (9-14 tahun) yang mendapatkan 3 dosis vaksin dalam studi 311-HPV-1004. Hasil studi menunjukkan efikasi vaksin HPV-2 pada remaja usia 9 – 14 tahun yang mendapatkan 2 dosis vaksin (0 dan 6 bulan) non inferior terhadap kelompok dewasa dan kelompok remaja yang mendapatkan 3 dosis vaksin (0, 2 dan 6 bulan).

4. Keamanan

- a. Data keamanan vaksin HPV-2 diambil dari total 14.260 subjek yang ikut dalam studi klinik Fase 1, Fase 2 dan Fase 3.
- b. Studi klinik fase 1, fase 2 dan fase 3 menunjukkan keamanan vaksin HPV-2 yang dapat ditoleransi dengan baik keamanannya dengan profil AE yang serupa, baik pada remaja ataupun dewasa.
- c. AE yang dilaporkan umumnya bersifat ringan hingga sedang. AE grade 3 jarang dilaporkan, yaitu: demam, nausea, pembengkakan lokal, fatigue, reaksi alergi, diare dan sakit kepala.
- d. AE lokal yang paling sering dilaporkan adalah nyeri, diikuti dengan gatal-gatal, kemerahan, pembengkakan, dan indurasi.
- e. AE sistemik yang paling sering dilaporkan adalah demam, diikuti dengan sakit kepala, fatigue, diare, nausea/vomiting, reaksi alergi dan myalgia.
- f. Tidak ada kematian atau SAE yang dilaporkan terkait dengan pemberian vaksin HPV-2.

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Berdasarkan data epidemiologi, prevalensi kanker serviks yang disebabkan oleh HPV, termasuk HPV-16 dan HPV-18 tinggi di Indonesia. Sehingga pemerintah mencanangkan program vaksinasi HPV pada remaja dengan menargetkan 90% remaja mendapatkan vaksinasi HPV. Vaksin Vaceta merupakan vaksin cervical cancer baru (HPV-2) yang mengandung 2 serotipe, yaitu HPV-16 dan HPV-18.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, pembuatan zat aktif yang dimulai dari persiapan *seed lots* dan produk jadi HPV-2 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 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 Vaceta memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

a. Aspek yang menguntungkan

i. Vaksin dapat memberikan respon imun yang baik yaitu:

- Respon imun vaksin HPV-2 pada remaja, baik yang mendapatkan 2 dosis maupun 3 dosis lebih tinggi dibandingkan dewasa.
- Data persistensi respon imun vaksin HPV-2 yang diberikan tersedia hingga 42 bulan setelah vaksinasi lengkap pada remaja (seroconversion rate: HPV-16: 98,54%; HPV-18 97,57%; GMT: HPV-16: 762,37; HPV-18: 742,13) atau 18 bulan setelah vaksinasi lengkap pada dewasa (seroconversion rate: HPV-16: 98,47%; HPV-18 91,19%; GMT: HPV-16: 474,08; HPV-18: 324,28). Sedangkan untuk kelompok remaja yang mendapatkan 2 dosis data 18 bulan setelah pemberian vaksinasi lengkap masih menunjukkan respons imun yang baik (seroconversion rate: HPV-16: 98,94%; HPV-18 86,97%; GMT: HPV-16: 623,05; HPV-18: 267,78)

- ii. Efikasi vaksin HPV-2 3 dosis yang diberikan IM dengan jadwal 0, 2 dan 6 bulan pada dewasa usia 18 – 30 tahun adalah sebesar 76,1%
 - iii. Efikasi vaksin HPV-2 pada wanita remaja usia 9 – 14 tahun yang diberikan IM sebanyak 3 dosis dengan jadwal 0, 2 dan 6 bulan ditetapkan berdasarkan non- inferiority imunogenisitas (GMT) antara kelompok ini dengan kelompok dewasa (18-26 tahun)
 - iv. Profil keamanan secara keseluruhan dapat ditoleransi.
 - v. Tidak ada kematian berhubungan dengan vaksin.
- b. Aspek yang tidak menguntungkan
- i. Efek samping lokal yang paling sering dilaporkan adalah nyeri, gatal-gatal, kemerahan, pembengkakan dan indurasi
 - ii. Efek samping yang paling sering dilaporkan adalah demam, sakit kepala, fatigue, diare, nausea/vomiting, reaksi alergi dan myalgia
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan
- i. Tidak ada studi yang mendukung penggunaan vaksin 3 dosis pada usia di 9-17 tahun.

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Secara keseluruhan vaksin HPV-2 menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan virus *Human Papilloma*. Risiko penggunaan vaksin minimal, dapat diprediksi dan tidak ada issue keamanan.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Vaceta diterima dengan **indikasi yang diajukan dan perbaikan posologi** sebagai berikut:

Indication

VACETA is a vaccine for use in females 9 through 30 years of age for the prevention of the following diseases caused by high-risk HPV Types 16, 18:

- *Cervical cancer;*
- *Cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or grade 3 (CIN2/3) and cervical adenocarcinoma in situ (AIS).*

VACETA has not been demonstrated to provide protection against disease from vaccine HPV types to which an individual has previously been exposed. The risk of exposure to HPV increases with age, especially after sexual debut. Therefore, it is recommended to vaccinate as early as possible

Posology :

This product is a milky white suspension, shake vigorously immediately prior to use to obtain a homogeneous milky white suspension. This product is for intramuscular injection only. The preferred site for injection is the deltoid region of the upper arm. The injection volume is 0.5 mL for each single human dose. VACETA should be administrated as soon as possible after being removed from the refrigeration. The need for a booster dose has not been established.

Single-dose Vial Use: Withdraw the 0.5 mL dose of vaccine from the single-dose vial using a sterile needle and syringe and use promptly. A separate needle and syringe should be used for each injection.

Prefilled syringe Use: Administer the entire dose as per standard protocol. The single-dose PFS should not be reused.

Vaccination schedules

VACETA is to be administered in girls age 9-17 years old as a 2-dose schedule at 0, 6 months. The interval between the Dose 1 and Dose 2 shall not be less than 5 months.

In adult women age 18-30 years old, VACETA is to be administered as a 3-dose schedule at 0, 2, and 6 months. Dose 2 could be administered within 2 to 3 months after Dose 1, and Dose 3 could be administered within 6 to 7 months after Dose 1.