

Public Assessment Report
Cecolin

INFORMASI PRODUK

Nama obat : Cecolin
Bentuk sediaan : Suspensi Injeksi
Zat aktif : Tiap 0,5 mL mengandung :
Recombinant Human Papillomavirus Type 16 L1 Protein 0,04 mg
Recombinant Human Papillomavirus Type 18 L1 Protein 0,02 mg
Pendaftar : PT Triman
Produsen : Xiamen Innovax Biotech Co., Ltd, No.52 Shanbianhong East Road, Fujian Province, Xiamen China
Kategori Registrasi : Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan: *Cecolin is indicated for women aged 9-45 years. At present, it has not been demonstrated that Cecolin has preventive effect on individual who had been infected by the vaccine types of HPV. The risk of exposure to HPV increases with age, especially after sexual debut. Therefore, it is recommended to vaccinate with Cecolin as early as possible. It would be more beneficial for women/girls to receive Cecolin at the earlier time between ages 9-45 years. Cecolin is used for preventing the following diseases caused by oncogenic human papillomavirus (HPV) type 16 and /or 18:*

- Cervical cancer
- Cervical intraepithelial neoplasia Grade 2 or 3 (CIN2/3) and adenocarcinoma in-situ (AIS)
- Cervical intraepithelial neoplasia Grade 1 (CIN1) And persistent infections of HPV types 16 and/or 18.

The use of Cecolin should be in accordance with official recommendations

Posologi yang diajukan :

Age at the time of the first injection	Immunization and schedule
9 to and including 14 years*	2 doses (0.5 ml) 2nd dose 6 months after first or 3 doses at 0, 1 and 6 months
From 15 years and above	3 doses (0.5 ml) at 0, 1 and 6 months*

**If flexibility in the vaccination schedule is necessary, the second dose can be injected within 1-2 months after the first dose, and the third dose can be injected within 5-8 months after the first dose. At present, it has not been determined whether the booster vaccination is required for Cecolin.*

Method of administration

1. Cecolin is injected intramuscularly and the preferred site for vaccination is deltoid muscle of upper arm. There has been no data on subcutaneous injection of Cecolin. Intravascular or intradermal injection is prohibited.
2. Cecolin should be shaken well before use, and it should be a white homogeneous suspension after shaking.
3. A separate sterile syringe and needle must be used for each vaccination.
4. Cecolin should be vaccinated as soon as possible after removal from the refrigeration container.

Any vial with crack, label unclear or invalid and vaccine with abnormal appearance should not be used.

PENGANTAR

Cecolin merupakan vaksin yang mengandung (Tiap 0,5 mL) Recombinant Human Papillomavirus Type 16 L1 Protein 0,04 mg, Recombinant Human Papillomavirus Type 18 L1 Protein 0,02 mg, *campuran dari dua protein kapsid L1 rekombinan yang diadsorpsi oleh adjuvan hidroksida aluminium, berasal dari human papillomavirus (HPV) tipe 16 dan tipe 18, yang masing-masing membentuk partikel mirip virus (VLP). Antigen L1 HPV-16 dan HPV-18 ini diekspresikan dalam Escherichia coli melalui teknologi DNA rekombinan.*

ASPEK MUTU

Vaksin Cecolin disediakan dalam bentuk suspensi injeksi, tiap vial (0,5 mL) mengandung Recombinant Human Papillomavirus Type 16 L1 Protein 0,04 mg dan Recombinant Human Papillomavirus Type 18 L1 Protein 0,02 mg. Vaksin dikemas dalam vial terbuat dari tabung kaca borosilikat, dilengkapi dengan sumbat karet bromobutil, dan tutup kombinasi aluminium-plastik untuk vial dan harus disimpan pada suhu 2 - 8°C (*do not freeze, protect from light*). Produk ini mengandung eksipien yang terdiri atas sodium chloride, polysorbate 80, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, dibasic sodium phosphate hydrate, water for injection, aluminum hydroxide.

Zat Aktif

Semua papilloma virus memiliki selubung atau "kapsid" yang terbuat dari protein khas yang disebut "protein L1." Cecolin mengandung protein L1 murni untuk HPV tipe 16 dan 18, yang diproduksi dengan metode "teknologi DNA rekombinan", protein ini dibuat oleh sel yang telah dimasukkan gen (DNA) yang memungkinkan sel memproduksi protein L1. Protein ini dirakit menjadi "partikel mirip virus" (struktur yang tampak seperti HPV sehingga tubuh dapat mengenalinya dengan mudah).

Proses pembuatan diuraikan dengan cukup jelas, mencakup fermentasi (*shake flask culture, seed fermentation* dan *production fermentation culture*), purifikasi primer (*cell harvesting, cell disruption, supernatant collection upon cell disruption, buffer exchange, precipitate collection, precipitate dissolution, collection of supernatant after precipitate dissolution dan clarification filtration*), purifikasi (*chromatography*), perakitan VLP, filtrasi, dan penyimpanan. Parameter proses yang kritis, uji IPC dan release telah ditetapkan untuk mengendalikan proses. Kontrol terhadap tahapan kritis dalam proses produksi ditetapkan.

Validasi proses produksi zat aktif telah dilakukan dengan hasil yang menunjukkan kemampuan proses menghasilkan zat aktif dengan kriteria penerimaan yang ditetapkan. Validasi proses dilakukan menggunakan 3 bets masing – masing dari purified antigen bulk (HPV16 dan HPV18) Validasi proses dilakukan terhadap tahapan *shake flask culture, seed fermentation, fermentation culture, cell harvest, cell disruption, supernatant collection of cell disruption, chromatography 2, dan assembly of VLPs*. Validasi terhadap produk intermediate dilakukan pada tahapan fermentasi, purifikasi primer dan purifikasi. Validasi proses menunjukkan hasil yang memenuhi syarat.

Karakterisasi terhadap zat aktif telah dilakukan secara memadai. Impurities telah diidentifikasi dan kadarnya terkontrol secara memadai baik melalui proses produksi maupun dengan kontrol pada saat release zat aktif. Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan mencakup parameter uji, informasi metode uji serta kriteria penerimaan. Informasi Prosedur uji diserahkan serta telah divalidasi. Spesifikasi ditetapkan berdasarkan data pengembangan proses produksi serta data non-klinik/klinik dan data stabilitas. Data stabilitas menunjukkan bahwa zat aktif stabil pada kondisi penyimpanan jangka panjang yang direkomendasikan.

Obat jadi

Produk Cecolin memiliki pemerian suspensi berwarna putih susu, endapan berlapis mungkin terbentuk yang dapat terdispersi saat dikocok, dan tidak ditemukan gumpalan saat dikocok.

Proses produksi dilakukan di fasilitas yang sama dengan zat aktif, yaitu di Xiamen Innovax Biotech Co., Ltd, Xiamen City, Fujian Province, China. Proses produksi diserahkan dengan rincian yang memadai dan mencakup tahapan yang sesuai untuk menghasilkan obat jadi. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Sebelum melakukan validasi proses, dilakukan studi formulation scale-up study dan performance qualification. Berdasarkan hasil kualifikasi dari 50L storage tank dan 100L storage tank serta validasi dari medium filling simulation, dilakukan validasi proses terhadap 3 bets berurutan. Validasi proses menunjukkan hasil yang memenuhi syarat.

Spesifikasi obat jadi dan pelarut telah ditetapkan, mencakup parameter uji, referensi metode uji serta kriteria penerimaannya. Prosedur uji telah divalidasi. Parameter dalam spesifikasi mengacu pada kompendia. Studi stabilitas yang diserahkan dapat mendukung shelf-life yang diajukan yaitu 36 bulan pada kondisi penyimpanan pada 2 °C - 8 °C, *do not freeze, protect from light*.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, produk Cecolin ini dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi non klinik

Dilakukan studi farmakologi dan toksikologi, sebagai berikut:

- Studi farmakologi
 1. studi pada BALB/c mice dengan berbagai kelompok dosis (0,100 mcg, 0,033 mcg, 0,011 mcg serta 0,004 mcg) untuk menilai serokonversi. Hasil studi menunjukkan ED50 antibodi netralisasi HPV16 sebesar 0,010µg~0,082µg, dan antibodi netralisasi HPV18 berkisar 0,008µg~0,018µg
 2. Studi pada Sprague dawley (SD) Rats untuk menilai respon humoral setelah 4 kali injeksi (hari ke 0, 28, 42 dan 63). Hasil studi menunjukkan bahwa vaksin ini mencapai titer antibodi yang diharapkan setelah 4 dosis vaksinasi. Respon antibodi meningkat seiring peningkatan dosis, tetapi perubahannya tidak signifikan.
 3. Studi pada monyet rhesus in vivo untuk menilai respon humoral setelah pemberian vaksin dosis tunggal 20 mcg, 10 mcg dan 5 mcg,. Hasil studi menunjukkan Antibodi terdeteksi pada monyet rhesus 2 minggu setelah vaksinasi primer dan mencapai puncak pada 2 minggu setelah booster.
- Studi toksikologi
 1. Studi toksisitas akut dosis tunggal pada tikus SD menunjukkan LD50 lebih besar dari 1,2 mg/kg.
 2. Studi toksisitas dosis berulang pada tikus SD yang diberikan 4 dosis vaksin hari ke 0, 28, 42 dan 63 dengan dosis 30, 60 dan 120 mcg/hewan menunjukkan selama penelitian, tidak ada kelainan dalam perilaku, aktivitas, penampilan, tanda klinis, Terdapat penurunan limfosit dan leukosit serta peningkatan neutrofil serta peningkatan dan penurunan *activated partial thromboplastin time* (aPTT)
 3. Studi toksisitas reproduksi dan perkembangan pada tikus wistar menunjukkan pemberian 4 dosis (hari ke 0, hari ke 15 (1 minggu setelah dosis kedua tikus dikawinkan, gestation day 7, gestation day 14 menunjukkan tidak ada abnormalitas secara umum maupun pada sistem reproduksi, tidak ada embryotoxicity / fetal toxicity)
 4. Studi toleransi lokal pada kelinci menunjukkan adanya iritasi ringan yang reversible.
 5. Studi toksisitas lain / anafilaksis pada guinea pigs menunjukkan tidak ada tanda alergi sistemik

Kesimpulan :

- Vaksin Recombinant HPV 16/18 Bivalent Vaccine dapat menginduksi antibodi netralisasi pada rodent (0, 30, 60, 120 µg/rat, 4 dosis) dan primata (dosis : 20µg, 10µg, 5µg, 2 dosis).
- Studi toksisitas pada tikus Sprague Dawley menunjukkan tidak ada abnormalitas pada dosis tunggal atau berulang. LD50 lebih besar 1.2 mg/kg.
- Tidak ada kelainan pada sistem reproduksi dan tidak ada *embryo-fetal toxicity* pada tikus Sprague Dawley dan tikus wistar.
- Terdapat iritasi ringan reversible pada kelinci dan tidak ada alergi sistemik pada guinea pigs.

Studi Klinik

Diserahkan 4 studi klinik untuk mendukung pengajuan registrasi Cecolin, yaitu studi fase I HPV-PRO-001 (n=38), studi fase II HPV-PRO-002 (n=1594), studi fase III pada subjek usia 18-45 tahun (n=7372), dan studi *immunobridging* pada subjek usia 9-17 tahun vs 18-26 tahun (n=979); serta data PSUR.

1. Studi Fase I HPV PRO 001 (China, 2011)

Studi bertujuan untuk untuk menilai keamanan, yang dilakukan dengan desain studi open label. Vaksin diberikan dengan dosis 90 mcg (HPV 16:18 = 2:1)/0,5 mL bulan ke 0,1 dan 6. Studi menginklusi subjek perempuan usia 18-55 tahun, sehat, tidak hamil. Parameter evaluasi yaitu kejadian adverse reaction lokal dan sistemik, perubahan nilai hematologi (darah rutin, koagulasi) dan biokimia (fungsi hepar dan ginjal). Expected AR diamati selama 7 hari, sementara Unexpected AE diamati selama 30 hari. Jumlah subjek 38.
2. Studi Fase II HPV-PRO-002 (China 2011-2012)

Studi bertujuan untuk menilai imunogenisitas dari kekuatan vaksin yang berbeda pada subjek perempuan usia 18-25 tahun, serta mengevaluasi keamanan. Disain studi single center, randomized, double blind, pembanding aktif. Vaksin Cecolin yang digunakan yaitu 30 µg/0.5 ml, 60 µg/0.5 ml dan 90 µg/0.5 mL. Vaksin pembanding yaitu Hepatitis B dengan dosis 10 µg/0.5 ml. Kriteria inklusi yaitu perempuan usia 18-25 tahun, sehat, tidak hamil. Parameter yang diuji yaitu imunogenisitas (seroconversion rate, GMC, antibody growth multiple, dan positive rate) dan keamanan (AR/AE). Jumlah subjek 1594.

3. Studi Fase III. *Clinical Study of A Bivalent Human Papillomavirus (Type 16, 18) Recombinant Vaccine (E.Coli)* (China 2017)

Studi bertujuan untuk menunjukkan efikasi vaksin. Tujuan sekunder adalah mengetahui imunogenisitas dan keamanan vaksin Cecolin (60 mcg/0,5 mL, terdiri dari 40 mcg HPV tipe 16 dan 20 mcg HPV tipe 18) pada wanita usia 18-45 tahun, serta konsistensi antar bets. Disain studi multicenter, randomized, double blind, placebo (Hepatitis E Vaccine) controlled study. Subjek yang direkrut yaitu perempuan usia 18-45 tahun, sehat, tidak hamil, bersedia menghindari prosedur irigasi vagina, medikasi vagina atau prosedur apapun yang mempengaruhi pengambilan spesimen di area ginekologis. Subjek dieksklusi diantaranya apabila demam ≥ 38 C, telah menerima vaksinasi HPV sebelumnya, alergi, tanpa riwayat seksual, jumlah partner sexual > 4 , dan kondisi lain yang berpengaruh terhadap jalannya studi. Parameter evaluasi imunogenisitas adalah tingkat serokonversi dan level antibodi netralisasi, serta positive rate dan level IgG. Parameter keamanan adalah AE/AR, SAE dan kejadian kehamilan. Jumlah subjek 7372.

4. *A Bridging Study of a Bivalent Human Papillomavirus (Type 16, 18) Recombinant Vaccine (E.Coli) in Healthy Female Subjects Aged 9-17 years* (China, 2015-2017)

Tujuan studi untuk menilai imunogenisitas vaksin Cecolin pada anak perempuan usia 9-17 tahun dibandingkan dengan perempuan usia 18-26 tahun, serta untuk mengevaluasi keamanan. Disain studi non inferior (The pre-established non-inferiority statistical standard was the lower limit of 95% CI of GMC ratio above 0.5, and the lower limit of 95% CI of difference in anti-HPV16 and anti-HPV18 seroconversion rates above -5%). Untuk usia 9-14 tahun jadwal 0/6 bulan dan 0/1/6 bulan, untuk usia 15-17 tahun jadwal 0/1/6 bulan. Sebagai kontrol, kelompok usia 18/26 tahun mendapat vaksin dengan jadwal 0/1/6 bulan. Kriteria inklusi adalah perempuan usia 9-26 tahun, sehat, suhu ketiak $\leq 37.0^{\circ}\text{C}$. Dieksklusi apabila hamil atau menyusui, dan kondisi lain yang mempengaruhi jalannya studi. Parameter evaluasi adalah serokonversi dan GMC/GMI antibodi netralisasi dan IgG, serta parameter keamanan (solicited AR, unsolicited AE, SAE, kejadian kematian). Jumlah subjek 979.

5. PSUR periode December 30, 2019 - December 29, 2020

Vaksin ini disetujui di China pada 30 Desember 2019. Secara resmi dipasarkan pada 18 Mei 2020. Selama periode pelaporan, sekitar 690.780 ~ 2.072.339 penerima disuntik dengan vaksin ini. Menurut hasil pengawasan pasca pemasaran, total 41 kasus KIPI dikumpulkan selama periode pelaporan, hanya ada 1 kasus unexpected serius yang mungkin terkait dengan produk ini, yaitu syok anafilaktik pada subjek 35 tahun dengan riwayat takut jarum suntik. Tidak ada kematian yang dilaporkan.

Hasil evaluasi terhadap studi studi di atas:

1. Efikasi

a. Efikasi vaksin Cecolin pada perempuan usia 18-45 tahun berdasarkan studi efikasi fase III:

- i. Efikasi vaksin terhadap HPV 16 and/or HPV 18 infection-related CIN2+ and/or VIN2+ and/or VaIN2+ (median follow up 42 bulan) sebesar 100%.
- ii. Efikasi terhadap infeksi persisten (lebih dari 6 bulan) dengan mITT-PI mencapai 97,9% dan PPS-PI sebesar 97,8%.
- iii. Efikasi terhadap infeksi persisten (lebih dari 12 bulan) dengan mITT-PI mencapai 95,7% dan PPS-PI sebesar 95,5%.
- iv. Analisis subgroup usia 27-45 tahun:
 - Efikasi terhadap HPV 16 and/or HPV 18 type related CIN2+ and/or VIN2+ and/or VaIN2+ tidak berbeda bermakna secara statistik antara kelompok vaksin Cecolin dan kelompok kontrol negatif (vaksin Hepatitis E), ditunjukkan dengan insidensi (/100 person-years) 0,0 vs 0,1 dan protection rate 100,0% (-49.6, 100.0; $p=0.125$) untuk mITT-PI dan 100,0% (-49.3, 100.0; $p=0.125$) untuk PPS-PI.
 - Efikasi Cecolin terhadap infeksi persisten lebih baik dibanding kelompok kontrol, ditunjukkan dengan insidensi (/100 person-years) 0,0 vs 0,5 dan protection rate 100,0% (85.1, 100.0; $p<0.001$) untuk mITT-PI-6m; sedangkan insidensi untuk PPS-PI-6m 0,0 vs 0,6 dan protection rate 100,0% (85.2, 100.0; $p<0.001$)

- b. Efikasi pada perempuan usia 9-17 tahun berdasarkan data studi immunobridging menunjukkan bahwa imunogenisitas subjek usia 9-14 tahun 2 dosis, 9-14 tahun 3 dosis dan 9-17 tahun 3 dosis non-inferior dibandingkan 18-26 tahun 3 dosis, sebagai berikut:
 - i. Antibodi netralisasi 1 bulan setelah dosis ketiga, 100% subjek semua kelompok serokonversi terhadap HPV 16, sementara untuk HPV 18, untuk subjek usia 9-17 tahun 100% serokonversi, sementara usia 18-26 tahun 99,52%. Lower limit rate difference > -5% untuk semua kelompok (9-14 tahun 2 dosis, 9-14 tahun 3 dosis, 9-17 tahun 3 dosis), sebagai berikut:
 - HPV 16 : 0,00% (-1,29%, 1,99%) ; 0,00% (-1,32%, 1,99%); 0,00 (-0,89%, 1,99%).
 - HPV 18 : 0.51%(-0.80%, 2.81%) 0.51%(-0.83%, 2.81%) 0.51%(-0.40%, 2.81%).
 - ii. Rasio GMC dibandingkan kelompok usia dewasa untuk HPV 16 yaitu 1,45 (9-14 tahun 2 dosis), 2,13 (9-14 tahun 3 dosis) dan 1,88 (9-17 tahun 3 dosis), sementara untuk HPV 18 yaitu 1,21; 2,63; 2,19. Lower limit GMC ratio diatas 0,5 untuk semua kelompok, sebagai berikut :
 - HPV 16 : 1.45(1.25, 1.68) 2.13(1.85, 2.45) 1.88(1.65, 2.14).
 - HPV 18 : 1.21(1.04, 1.40) 2.63(2.25, 3.07) 2.19(1.89, 2.53).
2. Hasil Imunogenisitas menunjukkan:
- a. Imunogenisitas pada subjek berusia 18-25 tahun menunjukkan hasil yang baik:
 - i. Tingkat serokonversi antibodi netralisasi mencapai 100% untuk cecolin 90, 60 dan 30 mcg sementara untuk kelompok kontrol 1,53% (HPV 16) dan 0% (HPV 18).
 - ii. Tidak ada perbedaan signifikan dalam hal nilai GMI HPV 16 antara kelompok dosis 90 mcg dan 60 mcg. Namun, perbedaan diamati antara dosis 90 dan 60 mcg jika dibandingkan kelompok 30 mcg (631 vs 537 vs 389). Sedangkan untuk nilai GMI HPV 18 menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antara ketiga kelompok dosis (418 vs 375 vs 357).
 - b. Pada subjek usia 18-45 tahun, nilai serokonversi pada bulan ke-7 (1 bulan setelah dosis terakhir) mencapai 100% terhadap HPV 16 dan HPV 18. Pada bulan ke-42, 100% subjek serokonversi terhadap HPV 16 dan 98,3% subjek serokonversi terhadap HPV18.
 - c. Imunogenisitas subjek usia 9-14 tahun 2 dosis, 9-14 tahun 3 dosis dan 9-17 tahun 3 dosis menunjukkan hasil non-inferior dibandingkan subjek usia 18-26 tahun 3 dosis sebagaimana
 - d. tercantum dalam poin efikasi (1b).
3. Data keamanan menunjukkan:
- a. Profil keamanan kekuatan 90 mcg, 60 mcg dan 30 mcg sebanding yaitu kejadian AE sebesar 67,42%; 69,50%; 72,86%.
 - b. Profil keamanan perempuan usia 18-45 tahun yang mendapat Cecolin 60 mcg 3 dosis dapat ditoleransi, dengan persentase subjek dengan adverse reaction yaitu 63%.
 - c. Presentasi subjek dengan AE kelompok usia 9-14 tahun 2 dosis lebih rendah dibanding usia 9-17 tahun 3 dosis (67,11% vs 79,76%). Efek samping yang sering terjadi yaitu:
 - i. 9-17 tahun 3 dosis, AE lokal: nyeri di tempat injeksi (25,83%), pembengkakan (4,86%), gatal (4,64%), indurasi (4,19%), kemerahan (3,09%) dan ruam (1,1%). Sistemik: demam (38,41%), batuk (9,93%), sakit kepala (4,86%).
 - ii. 9-14 tahun 2 dosis, AE lokal: nyeri (25,83%), pembengkakan (4,32%), gatal (2,99%), indurasi (1,66%) dan kemerahan (1,33%). AE sistemik yaitu demam (30,56%), batuk (8,31%), sakit kepala (5,32%), kelelahan (4,98%), diare (2,99%), muntah (1,33%), nausea (1,66%), myalgia (1,99%) dan muntah (1,33%).
 - d. Tidak ada serious adverse events terkait vaksin pada studi fase 1, 2, dan 3 yang dilaporkan.
 - e. Data PSUR (Des 2019 - Des 2020) menunjukkan dari total 41 kasus KIPI terdapat 1 kasus unexpected serious AE yang mungkin terkait dengan produk uji, yaitu syok anafilaktik (pasien riwayat takut jarum suntik). Tidak ada kematian yang dilaporkan.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Vaksin Cecolin merupakan vaksin yang mengandung (Tiap 0,5 mL) Recombinant Human Papillomavirus Type 16 L1 Protein 0,04 mg, Recombinant Human Papillomavirus Type 18 L1 Protein 0,02 mg, campuran dari dua protein kapsid L1 rekombinan yang diadsorpsi oleh adjuvan hidroksida aluminium, berasal dari human papillomavirus (HPV) tipe 16 dan tipe 18, yang masing-masing membentuk partikel mirip virus (VLP). Antigen L1 HPV-16 dan HPV-18 ini diekspresikan dalam *Escherichia coli* melalui teknologi DNA rekombinan. Vaksin Cecolin disediakan dalam bentuk suspensi injeksi, tiap vial (0,5 mL) mengandung Recombinant Human Papillomavirus Type 16 L1 Protein 0,04 mg dan Recombinant Human Papillomavirus Type 18 L1 Protein 0,02 mg. Vaksin dikemas dalam vial terbuat dari tabung kaca borosilikat, dilengkapi dengan sumbat karet bromobutil, dan tutup kombinasi aluminium-plastik untuk vial dan harus disimpan pada suhu 2 - 8°C (*do not freeze, protect from light*). Produk ini mengandung eksipien yang terdiri atas sodium chloride, polysorbate 80, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, dibasic sodium phosphate hydrate, water for injection, aluminum hydroxide.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi Cecolin telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk vaksin yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan shelf-life.

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

a. Aspek yang menguntungkan:

- Vaksin Cecolin melengkapi ketersediaan Vaksin HPV di Indonesia.
- Berdasarkan hasil studi klinik fase 3 pada subjek 18-45 tahun, efikasi vaksin Cecolin terhadap HPV 16 and/or HPV 18 infection-related CIN2+ and/or VIN2+ and/or VaIN2+ (median follow up 42 bulan) sebesar 100%.
- Efikasi pada perempuan usia 9-17 tahun berdasarkan data studi immunobridging menunjukkan bahwa imunogenisitas subjek usia 9-14 tahun 2 dosis, 9-14 tahun 3 dosis dan 9-17 tahun 3 dosis non-inferior dibandingkan 18-26 tahun 3 dosis.
- Profil keamanan perempuan usia 18-45 tahun yang mendapat Cecolin 60 mcg 3 dosis dapat ditoleransi, Tidak ada serious adverse events terkait vaksin pada studi fase 1, 2, dan 3 yang dilaporkan

b. Aspek yang tidak menguntungkan:

- Efek samping yang sering terjadi yaitu nyeri di tempat injeksi, pembengkakan, gatal, indurasi, kemerahan dan ruam. Efek samping sistemik yang paling banyak dilaporkan adalah demam, batuk, dan sakit kepala. Secara keseluruhan profil keamanan dapat ditoleransi.
- Data PSUR (Des 2019 - Des 2020) menunjukkan dari total 41 kasus KIPI terdapat 1 kasus unexpected serious AE yang mungkin terkait dengan produk uji, yaitu syok anafilaktik (pasien riwayat takut jarum suntik).

c. Ketidakpastian dan keterbatasan :

- Belum tersedia data keamanan pada Wanita hamil dan menyusui.
- Belum tersedia data efikasi lebih dari 42 bulan.

Kesimpulan evaluasi risiko-manfaat:

Secara keseluruhan vaksin ini menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan infeksi virus HPV pada dewasa dan anak-anak. Risiko keamanan penggunaan vaksin minimal, dapat diprediksi dan tidak ada *issue* keamanan yang signifikan. Dengan demikian, dipertimbangkan manfaat vaksin Cecolin lebih besar dibandingkan risikonya sehingga dapat digunakan untuk pencegahan penyakit yang disebabkan HPV tipe 16 dan 18 pada perempuan usia 9-45 tahun.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data mutu, khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi baru Cecolin suspensi injeksi **dapat diterima** dengan perbaikan posologi sebagai berikut:

Indikasi

*Cecolin is indicated for women aged 9-45 years.
At present, it has not been demonstrated that Cecolin has preventive effect on individual who had been infected by the vaccine types of HPV. The risk of exposure to HPV increases with age, especially after sexual debut. Therefore, it is recommended to vaccinate with Cecolin as early as possible. It would be more beneficial for women/girls to receive Cecolin at the earlier time between ages 9-45 years.*

Cecolin is used for preventing the following diseases caused by oncogenic human papillomavirus (HPV) type 16 and /or 18:

- *Cervical cancer*
- *Cervical intraepithelial neoplasia Grade 2 or 3 (CIN2/3) and adenocarcinoma in-situ (AIS)*
- *Cervical intraepithelial neoplasia Grade 1 (CIN1) And persistent infections of HPV types 16 and/or 18.*

The use of Cecolin should be in accordance with official recommendations.

Posologi

Age at the time of the first injection	Immunization and schedule
9 to and including 14 years	2 doses (0,5 mL) 2 nd dose 6 months after first dose.
From 15 years and above**	3 doses (0,5 mL) at 0,1 and 6 months*

**If flexibility in the vaccination schedule is necessary, the second dose can be injected within 1-2 months after the first dose, and the third dose can be injected within 5-8 months after the first dose. At present, it has not been determined whether the booster vaccination is required for Cecolin.*

***It is recommended for women aged 27-45 years to consult with doctor before use this product (see Pharmacological Properties section).*

Method of administration

Cecolin is injected intramuscularly and the preferred site for vaccination is deltoid muscle of upper arm. There has been no data on subcutaneous injection of Cecolin. Intravascular of intradermal injection is prohibited.

Cecolin should be shaken well before use, and it should be a white homogeneous suspension after shaking. A separate sterile syringe and needle must be used for each vaccination.

Cecolin should be vaccinated as soon as possible after removal from the refrigeration container.

Any vial with crack, label unclear or invalid and vaccine with abnormal appearance should not be used.