

**RINGKASAN HASIL EVALUASI
PERMOHONAN PERSETUJUAN PELAKSANAAN UJI KLINIK
Mycobacterium tuberculosis (Mtb) M72/AS01E-4
BILL & MELINDA GATES MEDICAL RESEARCH INSTITUTE**

Informasi Umum

1. Vaksin M72/AS01E-4 merupakan vaksin tuberculosis dengan *platform recombinant fusion protein* yang dikembangkan oleh GlaxoSmithKline Biologicals, SA (GSK). Vaksin ini mengandung M72 antigen dan adjuvant AS01E-4. Pada tahun 2020, Bill & Melinda Gates Medical Research Institute (Gates MRI) melisensikan vaksin ini untuk melanjutkan pengembangannya.
2. PT. IQVIA selaku Organisasi Riset Kontrak mengajukan pelaksanaan uji klinik fase 3 *randomized, double-blind, placebo-controlled* untuk mengevaluasi vaksin efikasi, imunogenisitas dan keamanan pemberian vaksin ini pada subjek remaja usia 15-17 tahun dan dewasa usia 18-44 tahun. Uji klinik *multicenter* ini akan dilaksanakan di Vietnam, Afrika Selatan, Malawi, Kenya, Mozambik, Zambia, dan Indonesia. Uji klinik akan mengikutsertakan 2.500 subjek Indonesia dari total 20.000 subjek.

Informasi Uji Klinik

1. Judul Protokol : ***A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, clinical trial to assess the prophylactic efficacy, safety, and immunogenicity of the investigational M72/AS01E-4 Mycobacterium tuberculosis (Mtb) vaccine when administered intramuscularly on a 0,1-month schedule to adolescents and adults***
No. Protokol Gates MRI-TBV02-301 Versi 2, Tanggal 8 Januari 2024
2. Subjek akan diberikan dua kali suntikan intramuskular yaitu pada 0 (hari ke-1) dan bulan ke-1 (hari ke-29). Kelompok uji mendapatkan 0,5 mL vaksin uji yang merupakan rekonstitusi lyophilized cake M72 antigen (10 mcg) dan liquid adjuvant AS01E-4 (25 mcg MPL (3-D Monophosphoryl Lipid A) dan 25 mcg QS-21 (triterpene glycoside yang dipurifikasi dari Quillaja Saponaria Molina). Sedangkan kelompok plasebo akan mendapatkan 0,5 mL NaCl 0,9%.
3. Uji klinik dibagi menjadi kohort IGRA positif, IGRA negatif dan HIV positif. Indonesia hanya bergabung dalam kohort IGRA positif dan negatif, serta tidak diikutsertakan dalam subkohort pemeriksaan imunogenisitas humoral dan seluler.
4. Pengamatan kasus kejadian TB paru terkonfirmasi laboratorium melalui pemeriksaan kultur Mtb dan/atau Xpert Ultra dilakukan mulai 1 bulan sejak dosis lengkap hingga 4 tahun (bulan ke-49). Namun uji klinik dapat diakhiri lebih awal ketika telah diperoleh setidaknya 110 kasus TB paru terkonfirmasi laboratorium pada subjek per-protocol (PP) dan seluruh subjek telah menyelesaikan visit bulan ke-13. Vaccine efficacy (VE) diharapkan mencapai 55%.
5. Uji klinik diajukan untuk 5 center (FKUI, RC3ID Universitas Padjadjaran Bandung, RSUP Persahabatan, RS UI, dan RSI Jakarta Cempaka Putih) dengan koordinator peneliti Prof. Dr. dr Erlina Burhan, Sp.P(K). Namun, karena hanya RSUP Persahabatan yang telah memperoleh persetujuan etik, maka PPUK akan diberikan bagi center tersebut dan sisanya akan diproses kemudian sebagai penambahan center.
6. Protokol uji klinik versi 2 tanggal 8 Januari 2024 telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUP Persahabatan No. 141.A.1/KEPK-RSUPP/04/2024 tanggal 4 April 2024.

Ringkasan Hasil Evaluasi

Badan POM telah melakukan evaluasi protokol uji klinik vaksin Mycobacterium tuberculosis (Mtb) M72/AS01E-4, yang didukung oleh tim ahli melalui rapat pada tanggal 5 Oktober 2023 dengan hasil sebagai berikut:

1. Hasil uji non-klinik toksikologi, farmakologi, *post-exposure*, dan studi eksploratori pada hewan model mencit, tikus Wistar, kelinci, dan *cynomolgus macaques* dengan dosis yang setara yang akan digunakan pada manusia menunjukkan produk yang akan digunakan dalam uji klinik memiliki (i) profil keamanan yang masih dapat ditoleransi dengan baik (ii) memberikan respon humoral, dan (iii) tidak menyebabkan percepatan *disease progression* atau peningkatan *relapse rate*.
2. Uji klinik TB-009, TB-017, GSK TB-018, dan Gates MRI TBV02-202 yang telah dilaksanakan sebelumnya menunjukkan profil keamanan yang memadai, meningkatkan GMC Anti-M72 antibody, dan VE *against active pulmonary TB* 49.7% (95% CI: 2.1% to 74.2%) pada 36 bulan
3. Desain uji klinik yang diajukan telah memadai.
4. Vaksin uji klinik yang akan digunakan telah memenuhi persyaratan mutu.

Keputusan

Pelaksanaan uji klinik dengan protokol di atas disetujui melalui penerbitan Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik Nomor RG.01.06.32.321.4.2024.3959 tanggal 19 April 2024.