

GARDASIL™, suspension for injection.

[Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine]

I. THERAPEUTIC CLASS

Gardasil is a recombinant, quadrivalent vaccine that protects against Human Papillomavirus (HPV)

II. COMPOSITION

1 dose (0.5 ml) contains approximately:

Human Papillomavirus ¹ Type 6 L1 protein ^{2,3}	20 micrograms
Human Papillomavirus ¹ Type 11 L1 protein ^{2,3}	40 micrograms
Human Papillomavirus ¹ Type 16 L1 protein ^{2,3}	40 micrograms
Human Papillomavirus ¹ Type 18 L1 protein ^{2,3}	20 micrograms.

¹Human Papillomavirus = HPV.

²L1 protein in the form of virus-like particles produced in yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Strain 1895)) by recombinant DNA technology.

³adsorbed on amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate adjuvant (225 micrograms Al).

List of excipients

Sodium chloride

L-histidine

Polysorbate 80

Sodium borate

Water for injections

III. PHARMACEUTICAL FORM

Suspension for injection.

Prior to agitation, Gardasil may appear as a clear liquid with a white precipitate. After thorough agitation, it is a white, cloudy liquid.

IV. INDICATIONS

Gardasil is a vaccine indicated in girls and women 9 through 45 years of age for the prevention of cervical cancer, low grade and high grade cervical, vulvar and vaginal dysplasia; and external genital warts (condyloma acuminata) causally related to Human Papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16 and 18.

Gardasil is indicated in boys and men 9 through 26 years of age for the prevention of external genital lesions including genital warts (condyloma acuminata), anal intraepithelial neoplasia (AIN 1/2/3), and infection caused by HPV types 6, 11, 16, and 18.

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

V. DOSAGE AND ADMINISTRATION

The primary vaccination series consists of 3 separate 0.5 ml doses administered according to the following schedule: 0, 2, 6 months.

The second dose should be administered at least one month after the first dose and the third dose should be administered at least 3 months after the second dose. All three doses should be given within a 1-year period.

Alternatively, in individuals 9 through 13 years of age, Gardasil can be administered according to a 2-dose (0, 6 months) schedule.

It is recommended that individuals who receive a first dose of Gardasil complete the vaccination course with Gardasil (see section Special Warnings and Precautions).

The need for a booster dose has not been established.

Paediatric population: There is no experience with the use of Gardasil in children below 9 years of age (see section Pharmacodynamic properties).

The vaccine should be administered by intramuscular injection. The preferred site is the deltoid area of the upper arm or in the higher anterolateral area of the thigh.

Gardasil must not be injected intravascularly. Neither subcutaneous nor intradermal administration has been studied. These methods of administration are not recommended (see section Special precaution for disposal and other handling).

VI. CONTRAINDICATION

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.

Individuals who develop symptoms indicative of hypersensitivity after receiving a dose of Gardasil should not receive further doses of Gardasil.

Administration of Gardasil should be postponed in individuals suffering from an acute severe febrile illness. However, the presence of a minor infection, such as a mild upper respiratory tract infection or low-grade fever, is not a contraindication for immunization.

VII. SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS

The decision to vaccinate an individual woman should take into account her risk for previous HPV exposure and her potential benefit from vaccination.

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment should always be readily available in case of rare anaphylactic reactions following the administration of the vaccine.

Syncope (fainting) may follow any vaccination, especially in adolescents and young adults. Syncope, sometimes associated with falling, has occurred after vaccination with Gardasil (See Undesirable Effects). Therefore, vaccines should be carefully observed for approximately 15 minutes after administration of Gardasil.

As with any vaccine, vaccination with Gardasil may not result in protection in all vaccine recipients. Gardasil will only protect against diseases that are caused by HPV types 6, 11, 16 and 18. Therefore, appropriate precautions against sexually transmitted diseases should continue to be used.

Gardasil is for prophylactic use only and has no effect on active HPV infections or established clinical disease. Gardasil has not been shown to have a therapeutic effect. The vaccine is therefore not indicated for treatment of cervical cancer, high-grade cervical, vulvar and vaginal dysplastic lesions, anal intraepithelial neoplasia, or genital warts. It is also not intended to prevent progression of other established HPV-related lesions.

Gardasil does not prevent lesions due to a vaccine HPV type in women infected with that HPV type at the time of vaccination (see section Pharmacodynamic properties).

The use of Gardasil in adult women should take into consideration the variability of HPV type prevalence in different geographical areas.

Vaccination is not a substitute for routine cervical screening. Since no vaccine is 100% effective and Gardasil will not provide protection against every HPV type, or against existing HPV infections, routine cervical screening remains critically important and should follow local recommendations.

There are no data on the use of Gardasil in subjects with impaired immune responsiveness. Individuals with impaired immune responsiveness, whether due to the use of potent immunosuppressive therapy, a genetic defect, Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, or other causes, may not respond to the vaccine.

This vaccine should be given with caution to individuals with thrombocytopaenia or any coagulation disorder because bleeding may occur following an intramuscular administration in these individuals.

The duration of protection is currently unknown. Sustained protective efficacy has been observed for 4.5 years after completion of the 3-dose series. Longer term follow-up studies are ongoing (see section Pharmacodynamic properties).

There are no safety, immunogenicity or efficacy data to support interchangeability of Gardasil with other HPV vaccines.

VIII. INTERACTION WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS AND OTHER FORMS OF

INTERACTION

In all clinical trials, individuals who had received immunoglobulin or blood-derived products during the 6 months prior to the first vaccine dose were excluded.

Use with other vaccines

Administration of Gardasil at the same time (but, for injected vaccines, at a different injection site) as hepatitis B (recombinant) vaccine did not interfere with the immune response to the HPV types. The seroprotection rates (proportion of individuals reaching seroprotective level anti-HBs >10 mIU/ml) were unaffected (96.5% for concomitant vaccination and 97.5% for hepatitis B vaccine only). Anti-HBs geometric mean antibody titres were lower on co-administration, but the clinical significance of this observation is not known.

Gardasil may be administered concomitantly with a combined booster vaccine containing diphtheria (d) and tetanus (T) with either pertussis [acellular, component] (ap) and/or poliomyelitis [inactivated] (IPV) (dT_{ap}, dT-IPV, dT_{ap}-IPV vaccines) with no significant interference with antibody response to any of the components of either vaccine. However, a trend of lower anti-HPV GMTs was observed in the concomitant group. The clinical significance of this observation is not known. This is based on the results from a clinical trial in which a combined dT_{ap}-IPV vaccine was administered concomitantly with the first dose of Gardasil. (see section Undesirable Effects).

The concomitant administration of Gardasil with vaccines other than the ones above has not been studied.

Use with hormonal contraceptives

In clinical studies, 57.5% of women aged 16 to 26 years and 31.2% of women aged 24 to 45 years who received Gardasil used hormonal contraceptives during the vaccination period. Use of hormonal contraceptives did not appear to affect the immune response to Gardasil.

IX. PREGNANCY AND LACTATION

Specific studies of the vaccine in pregnant women were not conducted. During the clinical development program, 3,819 women (vaccine = 1,894 vs. placebo = 1,925) reported at least one pregnancy. There were no significant differences in types of anomalies or proportion of pregnancies with an adverse outcome in Gardasil and placebo treated individuals.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/ foetal development, parturition or postnatal development (see section Preclinical safety data).

The data on Gardasil administered during pregnancy did not indicate any safety signal. However, these data are insufficient to recommend use of Gardasil during pregnancy. Vaccination should, therefore, be postponed until after completion of pregnancy.

In breastfeeding mothers given Gardasil or placebo during the vaccination period of the clinical trials the rates of adverse reactions in the mother and the breastfed infant were comparable between the vaccination and the placebo groups. In addition, vaccine immunogenicity was comparable among breastfeeding mothers and women who did not breastfeed during the vaccine administration.

Therefore, Gardasil can be given to breastfeeding women.

X. EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

XI. UNDESIRABLE EFFECTS

In 7 clinical trials (6 placebo-controlled), individuals were administered Gardasil or placebo on the day of enrolment and approximately 2 and 6 months thereafter. Few individual (0.2%) discontinued due to adverse reactions. Safety was evaluated in either the entire study population (6 studies) or in a predefined subset (one study) of the study population using vaccination report card (VRC)-aided surveillance for 14 days after

each injection of Gardasil or placebo. The individuals who were monitored using VRC-aided surveillance included 10,088 individuals (6,995 females 9 to 45 years of age and 3,093 males 9 to 26 years of age at enrollment) who received Gardasil and 7,995 individuals who received placebo.

The following vaccine-related adverse reactions were observed among recipients of Gardasil at a frequency of at least 1.0% and also at a greater frequency than observed among placebo recipients. They are ranked under headings of frequency using the following convention:

[Very Common ($\geq 1/10$); Common ($\geq 1/100$, $<1/10$); Uncommon ($\geq 1/1,000$, $<1/100$); Rare ($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$); Very Rare ($<1/10,000$), including isolated reports]

Vaccine-Related Clinical Adverse Experiences in 9- Through 45-Year-Old Girls and Women

Nervous system disorders

Very Common: headache

Common: dizziness

Gastrointestinal disorders

Common: nausea

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders:

Common: pain in extremity.

General disorders and administration site conditions

Very Common: pyrexia

The following injection-site reactions occurred at a greater incidence in the group that received Gardasil compared with either the amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate adjuvant-containing or the saline placebo group: Very common: *erythema, pain, and swelling*. Common: *pruritus and hematoma*.

Most injection-site reactions were mild to moderate.

Vaccine-Related Clinical Adverse Experiences in 9- Through 26-Year-Old Boys and Men

Nervous system disorders

Common: headache

General disorders and administration site conditions:

Common: pyrexia.

The following injection-site reactions occurred at a greater incidence in the group that received Gardasil compared with either the amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate adjuvant-containing or the saline placebo group: Very common: *erythema, pain, and swelling*.

The following injection-site reaction occurred at a greater incidence in the group that received Gardasil compared with the amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate adjuvant-containing placebo group: Common: *hematoma*.

Most injection-site reactions were mild to moderate

In addition, in clinical trials that included the entire study population, adverse reactions that were judged to be vaccine- or placebo-related by the study investigator were observed at frequencies lower than 1%:

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:

Very rare: bronchospasm.

Skin and subcutaneous tissue disorder:

Rare: urticaria. Nine cases (0.06%) of urticaria were reported in the Gardasil group and 20 cases (0.15%) were seen in the adjuvant-containing placebo group.

In the clinical studies, individuals in the Safety Population reported any new medical conditions during the follow-up. Among 15,706 individuals who received Gardasil and 13,617 individuals who received placebo, there were 39 cases of non-specific arthritis/arthropathy reported, 24 in the Gardasil group and 15 in the placebo group.

In a clinical trial of 843 healthy adolescent males and females 11-17 years of age, administration of the first dose of Gardasil concomitantly with a combined diphtheria, tetanus, pertussis [acellular, component] and poliomyelitis [inactivated] booster vaccine showed that there was more injection-site swelling and headache reported following concomitant administration. The differences observed were < 10% and in the majority of subjects, the adverse events were reported as mild to moderate in intensity.

Post Marketing Experience

Post Marketing adverse events have been spontaneously reported for Gardasil and are not listed above.

Because these events were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or to establish, for all events, a causal relationship to vaccine exposure.

Infections and infestations: cellulitis

Blood and lymphatic system disorders: idiopathic thrombocytopenic purpura, lymphadenopathy.

Immune system disorders: hypersensitivity reactions including anaphylactic/anaphylactoid reactions.

Nervous system disorders: Guillain-Barré syndrome, dizziness, headache, syncope sometimes accompanied by tonic-clonic movements, acute disseminated encephalomyelitis.

Gastrointestinal disorders: nausea, vomiting.

Musculoskeletal and connective tissue disorders: arthralgia, myalgia.

General disorders and administration site conditions: asthenia, chills, fatigue, malaise.

XII. OVERDOSE

There have been reports of administration of higher than recommended doses of Gardasil.

In general, the adverse event profile reported with overdose was comparable to recommended single doses of Gardasil.

XIII. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamic properties

Mechanism of Action

Gardasil is an adjuvanted non-infectious recombinant quadrivalent vaccine prepared from the highly purified virus-like particles (VLPs) of the major capsid L1 protein of HPV types 6, 11, 16 and 18. The VLPs contain no viral DNA, they cannot infect cells, reproduce or cause disease. HPV only infects humans, but animal studies with analogous papillomaviruses suggest that the efficacy of LI VLP vaccines is mediated by the development of a humoral immune response.

HPV 16 and HPV 18 are estimated to be responsible for approximately 70% of cervical cancers; 80% of adenocarcinoma in situ (AIS); 45-70% of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3); 25% of low grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1); approximately 70% of HPV related high-grade vulvar (VIN 2/3) and vaginal (VaIN 2/3) intraepithelial neoplasia, 70% of HPV-related high grade anal intraepithelial neoplasia (AIN 2/3), HPV 6 and 11 are responsible for approximately 90% of genital warts and 10% of low grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1). CIN 3 and AIS have been accepted as immediate precursors of invasive cervical cancer.

The indication is based on the demonstration of efficacy of Gardasil in females 16 to 45 years of age and in males 16 to 26 years of age on the demonstration of immunogenicity of Gardasil in 9- to 15-year old children and adolescents.

Clinical Studies

Efficacy in women 16 through 26 years

The efficacy of Gardasil in 16- through 26- year-old women was assessed in 4 placebo-controlled, double-blind, randomized Phase II and III clinical studies including a total of 20,541 women, who were enrolled and vaccinated without pre-screening for the presence of HPV infection.

The primary efficacy endpoints included HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related vulvar and vaginal lesions (genital warts, VIN, VaIN) and CIN of any grade and cervical cancers (Protocol 013, FUTURE I), HPV 16- or 18-related CIN 2/3 and AIS and cervical cancers (Protocol 015, FUTURE II), HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related persistent infection and disease (Protocol 007), and HPV 16-related persistent infection (Protocol 005).

Efficacy results are presented for the combined analysis of study protocols. The efficacy for HPV 16/18 related CIN 2/3 or AIS is based on data from protocols 005 (16-related endpoints only), 007, 013, and 015. The efficacy for all other endpoints is based on protocols 007, 013, and 015. The median duration of follow-up for these studies was 4.0, 3.0, 3.0, and 3.0 years for Protocol 005, Protocol 007, Protocol 013, and Protocol 015, respectively. The median duration of follow-up for the combined protocols (005, 007, 013, and 015) was 3.6 years. Results of individual studies support the results from the combined analysis. Gardasil was efficacious against HPV disease caused by each of the four vaccine HPV types. At end of study, individuals enrolled in the two Phase-III studies (Protocol-013 and Protocol-015), were followed for up to 4 years (median 3.7 years).

Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) Grade 2/3 (moderate to high-grade dysplasia) and adenocarcinoma in situ (AIS) were used in the clinical trials as a surrogate marker for cervical cancer.

In the long-term extension study of Protocol 015, 2536 women 16-23 years old during vaccination with Gardasil in the base study were followed. In the PPE population no cases of HPV diseases (HPV types 6/11/16/18 related high grade CIN) were observed up to approximately 14 years (median follow-up of 11.9 years). In this study, a durable protection was statistically demonstrated to approximately 12 years.

Efficacy in women naïve to the relevant vaccine HPV type(s)

The primary analyses of efficacy, with respect to vaccine HPV types (HPV 6, 11, 16, and 18), were conducted in the per-protocol efficacy (PPE) population (i.e. all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, no major protocol deviations and naïve to the relevant HPV type(s) prior to dose 1 and through 1 month Postdose 3 (Month 7). Efficacy was measured starting after the Month 7 visit. Overall, 73% of women were naïve (PCR negative and seronegative) to all 4 HPV types at enrollment.

The efficacy results for relevant endpoints analysed at 2 years post-enrollment and at end of study (median duration of follow-up = 3.6 years) in the per-protocol population are presented in the Table 1.

In a supplemental analysis, the efficacy of Gardasil was evaluated against HPV 16/18-related CIN 3 and AIS.

Table 1: Analysis of efficacy of Gardasil against high grade cervical lesions in the PPE population

	Gardasil	Placebo	% Efficacy at 2 years (95% CI)	Gardasil	Placebo	% Efficacy*** at end of study (95% CI)
	Number of cases	Number of cases		Number of cases	Number of cases	
	Number of individuals*	Number of individuals*		Number of individuals*	Number of individuals*	
HPV 16- or HPV 18- related CIN 2/3 or AIS	0	53	100.0 (92.9, 100.0)	2**	112	98.2 (93.5, 99.8)
	8487	8460		8493	8464	
HPV 16/18 related CIN 3	0	29	100 (86.5, 100.0)	2**	64	96.9 (88.4, 99.6)
	8487	8460		8493	8464	
HPV 16/18- related AIS	0	6	100 (14.8, 100.0)	0	7	100 (30.6, 100.0)
	8487	8460		8493	8464	

*Number of individuals with at least one follow-up visit after Month 7

**Based on virologic evidence, the first CIN 3 case in a patient chronically infected with HPV 52 is likely to be causally related to HPV 52. In only 1 of 11 specimens HPV 16 was found (at Month 32.5) and was not detected in tissue excised during LEEP (Loop Electro-Excision Procedure). In the second CIN 3 case observed in a patient infected with HPV 51 at Day 1 (in 2 of 9 specimens); HPV 16 was detected at a Month 51 biopsy (in 1 of 9 specimens) and HPV 56 was detected in 3 of 9 specimens at Month 52 in tissue excised during LEEP.

***Patients were followed for up to 4 years (median 3.6 years)

Note: Point estimates and confidence intervals are adjusted for person-time of follow-up.

At end of study and in the combined protocols,

- the efficacy of Gardasil against HPV 6-, 11-, 16-, 18-related CIN 1 was 95.9 % (95% CI: 91.4, 98.4).
- the efficacy of Gardasil against HPV 6-, 11-, 16-, 18-related CIN (1, 2, 3) or AIS was 96.0% (95% CI: 92.3, 98.2).
- the efficacy of Gardasil against HPV 6-, 11-, 16-, 18-related VIN2/3 and VaIN 2/3 was 100% (95% CI: 67.2, 100) and 100% (95% CI: 55.4, 100) respectively.
- the efficacy of Gardasil against HPV 6-, 11-, 16-, 18-related genital warts was 99.0% (95% CI: 96.2, 99.9).

In Protocol 012 the efficacy of Gardasil against the 6 month definition of persistent infection [samples positive on two or more consecutive visits 6 months apart (± 1 month) or longer] related to HPV 16 was 98.7 % (95% CI: 95.1, 99.8) and 100.0% (95% CI: 93.2, 100.0) for HPV 18 respectively, after a follow-up of up to 4 years (mean of 3.6 years). For the 12 month definition of persistent infection, efficacy against HPV 16 was 100.0 % (95% CI: 93.9, 100.0) and 100.0 % (95% CI: 79.9, 100.0) for HPV 18 respectively.

Efficacy in women with evidence of HPV 6, 11, 16, or 18 infection or disease at day 1

There was no evidence of protection from disease caused by vaccine HPV types for which women were PCR positive at day 1. Women who were already infected with one or more vaccine-related HPV types prior to vaccination were protected from clinical disease caused by the remaining vaccine HPV types.

Efficacy in women with and without prior infection or disease due to HPV 6, 11, 16, or 18

The modified intention to treat (ITT) population included women regardless of baseline HPV status at Day 1, who received at least one vaccination and in whom case counting started at 1 month Postdose 1. This population approximates to the general population of women with respect to prevalence of HPV infection or disease at enrollment. The results are summarised in Table 2.

Table 2: Efficacy of Gardasil in high grade cervical lesions in the modified ITT-population including women regardless of baseline HPV status

	Gardasil	Placebo	% Efficacy** at 2 years (95% CI)	Gardasil	Placebo	% Efficacy** at end of study (95% CI)
	Number of cases	Number of cases		Number of cases	Number of cases	
	Number of individuals*	Number of individuals*		Number of individuals*	Number of individuals*	
HPV 16- or HPV 18- related CIN 2/3 or AIS	122	210	39.0 (23.3, 51.7)	146	303	51.8 (41.1, 60.7)
	9831	9896		9836	9904	
HPV 16/18 related CIN 3	83	127	34.3 (12.7, 50.8)	103	191	46.0 (31.0, 57.9)
	9831	9896		9836	9904	
HPV 16/18- related AIS	5	11	54.3 (<0, 87.6)	6	15	60.0 (<0, 87.3)
	9831	9896		9836	9904	

*Number of individuals with at least one follow-up visit after 30 days after Day 1

**Percent efficacy is calculated from the combined protocols. The efficacy for HPV 16/18 related CIN 2/3 or AIS is based on data from protocols 005 (16-related endpoints only), 007, 013, and 015. Patients were followed for up to 4 years (median 3.6 years).

Note: point estimates and confidence intervals are adjusted for person-time of follow-up

Efficacy against HPV 6-, 11-, 16-, 18-related VIN 2/3 was 73.3% (95% CI: 40.3, 89.4), against HPV 6-, 11-, 16-, 18-related VaIN 2/3 was 85.7% (95% CI: 37.6, 98.4), and against HPV 6-, 11-, 16-, 18- related genital warts was 80.3% (95% CI: 73.9, 85.3) in the combined protocols at end of study.

Overall 12% of the combined study population had an abnormal Pap test suggestive of CIN at Day 1. Among women with an abnormal Pap test at Day 1 who were naïve to the relevant vaccine HPV types at Day 1, efficacy of the vaccine remained high. Among women with an abnormal Pap test at Day 1 who were already infected with the relevant vaccine HPV types at Day 1, no vaccine efficacy was observed.

Protection Against the Overall Burden of Cervical HPV disease in 16- Through 26-Year-Old Women

The impact of Gardasil against the overall risk for cervical, HPV disease (i.e., disease caused by any HPV type) was evaluated starting 30 days after the first dose in 17,599 individuals enrolled in the two phase III efficacy trials (Protocols 013 and 015). Among women who were naïve to 14 common HPV types and had a negative Pap test at Day 1, administration of Gardasil reduced the incidence of CIN 2/3 or AIS caused by vaccine- or non-vaccine HPV types by 42.7% (95% CI: 23.7, 57.3) and of genital warts by 82.8% (95% CI: 74.3, 88.8) at end of study.

In the modified ITT population, the benefit of the vaccine with respect to the overall incidence of CIN 2/3 or AIS (caused by any HPV type) and of genital warts was much lower, with a reduction of 18.4% (95% CI: 7.0, 28.4) and 62.5% (95% CI: 54.0, 69.5), respectively, as Gardasil does not impact the course of infections or disease that are present at vaccination onset.

Impact on Definitive Cervical Therapy Procedures

The impact of Gardasil on rates of Definitive Cervical Therapy Procedures regardless of causal HPV types was evaluated in 18,150 individuals enrolled in Protocol 007, Protocols 013 and 015. In the HPV naïve population (naïve to 14 common HPV types and had a negative Pap test at Day 1), Gardasil reduced the proportion of women who experienced a definitive cervical therapy procedure (Loop Electro-Excision Procedure or Cold-Knife Conization) by 41.9% (95% CI: 27.7, 53.5) at end of study. In the ITT population the corresponding reduction was 23.9% (95% CI: 15.2, 31.7).

Cross-protective efficacy

The efficacy of Gardasil against CIN (any grade) and CIN 2/3 or AIS caused by 10 non-vaccine HPV types (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) structurally related to HPV 16 or HPV 18 was evaluated in the combined Phase III efficacy database (N = 17,599) after a median follow-up of 3.7 years (at end of study). Efficacy against disease endpoints caused by pre-specified combinations of non-vaccine HPV types was measured. The studies were not powered to assess efficacy against disease caused by individual HPV types.

The primary analysis was done in type-specific populations that required women to be negative for the type being analyzed, but who could be positive for other HPV types (96% of the overall population). The primary time point analysis after 3 years did not reach statistical significance for all pre-specified endpoints. The final end-of-study results for the combined incidence of CIN 2/3 or AIS in this population after a median follow-up of 3.7 years are shown in Table 3. For composite endpoints, statistically significant efficacy against disease was demonstrated against HPV types phylogenetically related to HPV 16 (primarily HPV 31) whereas no statistically significant efficacy was observed for HPV types phylogenetically related to HPV 18 (including HPV 45). For the 10 individual HPV types, statistical significance was only reached for HPV 31.

Table 3: Results for CIN 2/3 or AIS in Type-Specific HPV-Naïve Individual[†] (end of study results)

Naïve to ≥ 1 HPV Type				
Composite Endpoint	Gardasil	Placebo	% Efficacy	95% CI
	cases	cases		
(HPV 31/45) [‡]	34	60	43.2%	12.1, 63.9
(HPV 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25.8%	4.6, 42.5
10 non-vaccine HPV Types	162	211	23.0%	5.1, 37.7
HPV-16 related types (A9 species)	111	157	29.1%	9.1, 44.9
HPV 31	23	52	55.6%	26.2, 74.1 [†]
HPV 33	29	36	19.1%	<0, 52.1 [†]
HPV 35	13	15	13.0%	<0, 61.9 [†]
HPV 52	44	52	14.7%	<0, 44.2 [†]
HPV 58	24	35	31.5%	<0, 61.0 [†]
HPV-18 related types (A7 species)	34	46	25.9%	<0, 53.9
HPV 39	15	24	37.5%	<0, 69.5 [†]
HPV 45	11	11	0.0%	<0, 60.7 [†]
HPV 59	9	15	39.9%	<0, 76.8 [†]
A5 species (HPV 51)	34	41	16.3%	<0, 48.5 [†]
A6 species (HPV 56)	34	30	-13.7%	<0, 32.5 [†]

[†] The studies were not powered to assess efficacy against disease caused by individual HPV types.

[‡] Efficacy was based on reductions in HPV 31-related CIN 2/3 or AIS

[§] Efficacy was based on reductions in HPV 31-, 33-, 52-, and 58-related CIN 2/3 or AIS

^{||} Includes assay-identified non-vaccine HPV types 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, and 59.

Efficacy in women 24 through 45 years

The efficacy of Gardasil in 24- through 45-year-old women was assessed in 1 placebo-controlled, double-blind, randomized Phase III clinical study (Protocol 019, FUTURE III) including a total of 3,817 women, who were enrolled and vaccinated without pre-screening for the presence of HPV infection.

The primary efficacy endpoints included the combined incidence of HPV 6-, 11-, 16- or 18-related and the combined incidence of HPV 16- or HPV 18-related persistent infection (6 month definition), genital warts, vulvar and vaginal lesions, CIN of any grade, AIS, and cervical cancers. The median duration of follow-up for this study was 4.0 years.

In the long-term extension study of Protocol 019, 685 women 24-45 years old during vaccination with Gardasil in the base study were followed. In the PPE population, no cases of HPV diseases (HPV types 6/11/16/18 related CIN any grade and Genital Warts) were observed through 10.1 years (median follow-up of 8.7 years).

Efficacy in women naïve to the relevant vaccine HPV type(s)

The primary analyses of efficacy were conducted in the per-protocol efficacy (PPE) population (i.e. all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, no major protocol deviations and naïve to the relevant HPV type(s) prior to dose 1 and through 1 month Postdose 3 (Month 7)). Efficacy was measured starting after the Month 7 visit. Overall, 67% of individuals were naïve (PCR negative and seronegative) to all 4 HPV types at enrollment.

The efficacy of Gardasil against the combined incidence of HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related persistent infection, genital warts, vulvar and vaginal lesions, CIN of any grade, AIS, and cervical cancers was 88.7% (95% CI: 78.1, 94.8).

The efficacy of Gardasil against the combined incidence of HPV 16- or 18-related persistent infection, genital warts, vulvar and vaginal lesions, CIN of any grade, AIS, and cervical cancers was 84.7% (95% CI: 67.5, 93.7).

Efficacy in women with and without prior infection or disease due to HPV 6, 11, 16, or 18

The Full Analysis Set population (also known as the ITT population) included women regardless of baseline HPV status at Day 1, who received at least one vaccination and in whom case counting started at Day 1. This population approximates to the general population of women with respect to prevalence of HPV infection or disease at enrollment.

The efficacy of Gardasil against the combined incidence of HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related persistent infection, genital warts, vulvar and vaginal lesions, CIN of any grade, AIS, and cervical cancers was 47.2% (95% CI: 33.5, 58.2).

The efficacy of Gardasil against the combined incidence of HPV 16- or 18-related persistent infection, genital warts, vulvar and vaginal lesions, CIN of any grade, AIS, and cervical cancers was 41.6% (95% CI: 24.3, 55.2).

Efficacy in women (16 to 45 years) with evidence of a prior infection with a vaccine HPV type (seropositive) that was no longer detectable at vaccination onset (PCR negative)

In post hoc analyses of individuals (who received at least one vaccination) with evidence of a prior infection with a vaccine HPV type (seropositive) no longer detectable (PCR negative) at vaccination onset, the efficacy of Gardasil to prevent conditions due to the recurrence of the same HPV type was 100% (95% CI: 62.8, 100.0; 0 vs. 12 cases [n = 2572 from pooled studies in young women]) against HPV 6-, 11-, 16-, and 18-related CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3, and genital warts in women 16 to 26 years. Efficacy was 68.2% (95% CI: 17.9, 89.5; 6 vs. 20 cases [n= 832 from studies in young and adult women combined]) against HPV 16- and 18-related persistent infection in women 16 to 45 years.

Prophylactic Efficacy – HPV Types 6, 11, 16, and 18 in 16- Through 26-Year-Old Boys and Men

The efficacy of Gardasil in 16- through 26-year-old men was assessed in 1 placebo-controlled, double-blind, randomized Phase III clinical study (Protocol 020) including a total of 4,055 men who were enrolled and vaccinated without pre-screening

for the presence of HPV infection. The median duration of follow-up was 2.9 years.

Efficacy was evaluated using the following endpoints: external genital warts; penile/perineal/perianal intraepithelial neoplasia (PIN) grades 1/2/3 or penile/perineal/perianal cancer; and persistent infection. High grade PIN is associated with certain types of penile/perineal/perianal cancers. Persistent infection is a predictor of clinical disease.

The primary analyses of efficacy were conducted in the PPE-population. This population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, and were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1 and through 1 month Postdose 3 (month 7). Efficacy was measured starting after the Month 7 visit.

Gardasil was efficacious in reducing the incidence of external genital lesions (Condyloma and PIN grades 1/2/3) and persistent infection related to vaccine HPV types 6, 11, 16, or 18 in those who were PCR negative and seronegative at baseline (Table 4).

Table 4: Analysis of Efficacy of Gardasil in the PPE Population of 16- Through 26-Year-Old Boys and Men for Vaccine HPV Types

Endpoint	Gardasil		AAHS Control		% Efficacy (95% CI)
	N	Number of cases	N	Number of cases	
External Genital Lesion HPV 6-, 11-, 16- or 18- related					
External Genital Lesions	1394	3	1404	32	90.6 (70.1, 98.2)
Condyloma	1394	3	1404	28	89.3 (65.3, 97.9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100 (<0.0, 100.0)
Persistent Infection					
HPV 6, 11, 16, or 18-related	1390	21	1402	140	85.5 (77.0, 91.3)
HPV 6-related	1238	5	1242	50	90.1 (75.3, 96.9)
HPV 11-related	1238	1	1242	18	94.4 (64.7, 99.9)
HPV 16-related	1288	13	1268	61	79.3 (61.9, 89.6)
HPV 18-related	1327	2	1350	33	93.9 (76.3, 99.3)

N= Number of individuals with at least 1 follow-up visit after Months 7

CI = Confidence Interval

AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

Prophylactic Efficacy – Anal Disease Caused by HPV Types 6, 11, 16, and 18 in Boys and Men 16 Through 26 Years of Age in the MSM Sub-study

A sub-study of Protocol 020 evaluated the efficacy of Gardasil against anal disease (anal intraepithelial neoplasia and anal cancer) in a population of 598 (Gardasil = 299; placebo = 299) men who self-identified as having sex with men (MSM population). The median duration of follow-up was 2.9 years. In this sub-study, cases of anal intraepithelial neoplasia (AIN 2/3) were the efficacy endpoints used to assess prevention of HPV-related anal cancer. The primary analyses of efficacy were conducted in the PPE-population of Protocol 020.

Gardasil was efficacious in reducing the incidence of anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1 (both condyloma and non-acuminate), 2, and 3 related to vaccine HPV types 6, 11, 16, and 18 in those boys and men who were PCR negative and seronegative at baseline (Table 5).

Table 5 Analysis of Efficacy of Gardasil for Anal Disease in the PPE Population of 16- Through 26-Year-Old Boys and Men in the MSM Sub-study for Vaccine HPV Types

HPV 6, 11, 16, or 18- related Endpoint	Gardasil		AAHS Control		% Efficacy (95% CI)
	N	Number of cases	N	Number of cases	
AIN 1/2/3	194	5	208	24	77.5 (39.6, 93.3)
AIN 2/3	194	3	208	13	74.9 (8.8, 95.4)
AIN 1	194	4	208	16	73.0 (16.3, 93.4)

N = Number of individuals with at least 1 follow-up visit after Month 7

CI = Confidence Interval

AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate"

The duration of protection against anal cancer is currently unknown. In the long-term extension study of Protocol 020, 917 men 16-26 years old during vaccination with GARDASIL in the base study were followed. In the PPE population, no cases of HPV types 6/11 related genital warts, HPV 6/11/16/18 related external genital lesions or HPV 6/11/16/18 related high grade AIN in MSM were observed through 11.5 years (median follow-up of 9.5 years).

Immunogenicity

Assays to Measure Immune Response

No minimum antibody level associated with protection has been identified for HPV vaccines.

The immunogenicity of Gardasil was assessed in 20,132 (Gardasil n = 10,723 ; placebo n = 9,409) girls and women 9 to 26 years of age, 5,417 (Gardasil n = 3,109; placebo n = 2,308) boys and men 9 to 26 years of age and 3,819 women 24 to 45 years of age (Gardasil n = 1,911; placebo n = 1,908).

Type-specific immunoassays, competitive Luminex-based immunoassay (cLIA), with type-specific standards were used to assess immunogenicity to each vaccine type. This assay measures antibodies against a single neutralizing epitope for each individual HPV type.

Immune Responses to Gardasil at 1 month post dose 3

In the clinical studies in women 16 to 26 years of age, 99.8%, 99.8%, 99.8%, and 99.5% of individuals who received Gardasil became anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18-seropositive, respectively, by 1 month Postdose 3. In the clinical study in women 24 to 45 years, 98.4%, 98.1%, 98.8%, and 97.4% of individuals who received Gardasil became anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 seropositive, respectively, by 1 month Postdose 3. In the clinical study in men 16 to 26 years, 98.9%, 99.2%, 98.8%, and 97.4% of individuals who received Gardasil became anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 seropositive, respectively, by 1 month Postdose 3. Gardasil induced high anti-HPV Geometric Mean Titres (GMTs) 1 month Postdose 3 in all age groups tested.

As expected for women 24 to 45 years of age (Protocol 019), the observed antibody titres were lower than that seen in women 16 to 26 years.

Anti-HPV levels in placebo individuals who had cleared an HPV infection (seropositive and PCR negative) were substantially lower than those induced by the vaccine. Furthermore, anti-HPV levels (GMTs) in vaccinated individuals remained at or above serostatus cut-off during the long-term follow-up of the phase III studies (see below under *Persistence of Immune Response of Gardasil in Clinical Studies*).

Bridging the Efficacy of Gardasil from Women to Girls

A clinical study (Protocol 016) compared the immunogenicity of Gardasil in 10- to 15-year-old girls to those in 16- to 23-year old women. In the vaccine group, 99.1 to 100% became seropositive to all vaccine serotypes by 1 month Postdose 3.

Table 6 compares the 1 month Postdose 3 anti-HPV 6, 11, 16, and 18 GMTs in 9- to 15-year-old girls with those in 16- to 26-year old women.

Table 6: Immunogenicity bridging between 9- to 15-year-old girls and 16- to 26-year-old women (per-protocol population) based on titres as measured by cLIA

	9- to 15-Year-Old Girls (Protocols 016 and 018)		16- to 26-Year-Old Women (Protocols 013 and 015)	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT = Geometric mean titre in mMu/ml (mMu = milli-Merck units)

Anti HPV responses at Month 7 among 9- to 15-year-old girls were non-inferior to anti-HPV responses in 16- to 26-year-old women for whom efficacy was established in the phase III studies. Immunogenicity was related to age and Month 7 anti-HPV levels were significantly higher in younger individuals below 12 years of age than in those above that age.

On the basis of this immunogenicity bridging, the efficacy of Gardasil in 9- to 15-year-old girls is inferred.

In the long-term extension study of Protocol 018, 369 girls and 326 boys 9-15 years old during vaccination with Gardasil in the base study were followed. In the PPE population.

- In girls, no cases of HPV diseases (HPV types 6/11/16/18 related CIN any grade and Genital Warts) were observed through 10.7 years median follow-up of 10 years.

- in boys, no cases of HPV diseases (HPV types 6/11/16/18 related External Genital Lesions) were observed through 10.6 years (median follow-up of 9.9 years).

Bridging the Efficacy of Gardasil from Men to Boys

Three clinical studies (Protocols 016, 018 and 020) were used to compare the immunogenicity of Gardasil in 9- to 15-year-old boys to 16- to 26-year-old men. In the vaccine group, 97.4 to 99.9% became seropositive to all vaccine serotypes by 1 month Postdose 3.

Table 7 compares the 1 month Postdose 3 anti-HPV 6, 11, 16, and 18 GMTs in 9- to 15-year-old boys with those in 16- to 26-year-old men.

Table 7: Immunogenicity bridging between 9- to 15-year-old boys and 16- to 26-year-old men (per-protocol population) based on titres as measured by cLIA

	9- to 15-Year-Old Boys		16- to 26-Year-Old Men	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
HPV 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243, 2575)
HPV 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)

GMT- Geometric mean titre in mMU/ml (mMU = milli-Merck units)

Anti-HPV responses at Month 7 among 9- to 15-year-old boys were non-inferior to anti-HPV responses in 16- to 26-year-old men for whom efficacy was established in the Phase III studies. Immunogenicity was related to age and Month 7 anti-HPV levels were significantly higher in younger individuals.

On the basis of this immunogenicity bridging, the efficacy of Gardasil in 9- to 15-year-old boys is inferred.

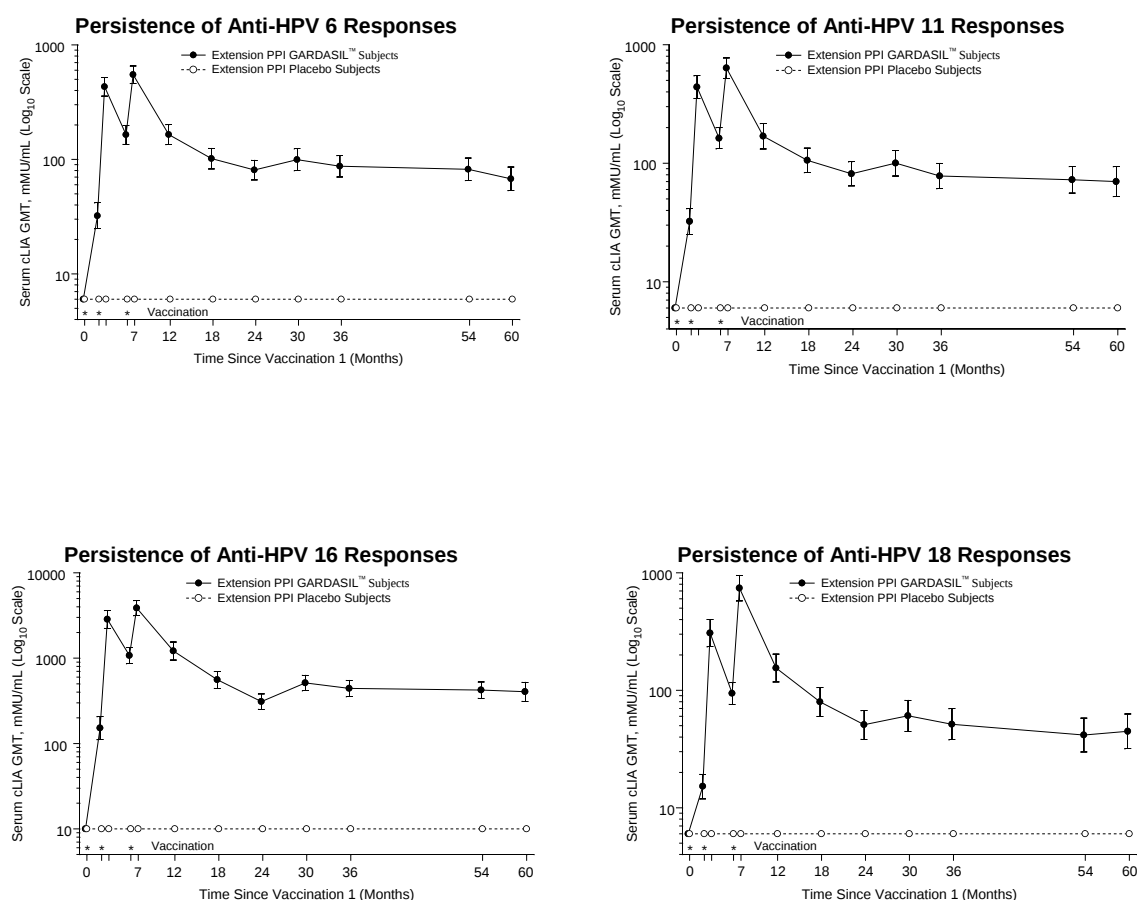
In the long-term extension study of Protocol 018 for 9-15 year old boys vaccinated with Gardasil in the base study, no cases of HPV diseases (HPV types 6/11/16/18 related

External Genital Lesions) were observed after a median follow-up of approximately 6.5 years.

Persistence of Immune Response of Gardasil in Clinical Studies

Figure 1

Persistence of Anti-HPV Responses Following a 3-Dose Regimen of GARDASIL



A subset of individuals enrolled in the Phase III studies was followed up for a long-term period for safety, immunogenicity and effectiveness. Total IgG Luminex Immunoassay (IgG LIA) was used to assess the persistence of immune response in addition to cLIA. In all populations (women 9 – 45 years, men 9 – 26 years), peak anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 GMTs cLIA were observed at Month 7. Afterwards, the GMTs declined through Month 24 - 48 and then generally stabilized. The duration of

immunity following a 3-dose series has been observed for up to 14 years post-vaccination.

Girls and boys vaccinated with Gardasil at 9-15 years of age in Protocol 018 base study were followed up in an extension study. Depending on HPV type, 60-96% and 78-98% of subjects were seropositive by cLIA and IgG LIA respectively 10 years after vaccination (see Table 8).

Table 8: Long-term immunogenicity data (per-protocol population) based on percentage of seropositive subjects as measured by cLIA and IgG LIA (Protocol 018) at 8 years, in girls and boys 9- 15 years of age

	cLIA		IgG LIA	
	n	% of seropositive subjects	n	% of seropositive subjects
HPV 6	439	88%	387	94%
HPV 11	439	89%	387	89%
HPV 16	436	97%	382	100%
HPV 18	440	64%	385	89%

Women vaccinated with Gardasil at 16-23 years of age in Protocol 015 base study were followed up in an extension study. Fourteen years after vaccination, 91%, 91%, 98% and 52% were anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 and anti-HPV 18 seropositive in the cLIA, respectively, and 98%, 98%, 100% and 94% were anti-HPV6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 and anti-HPV 18 seropositive in the IgG LIA, respectively.

Women vaccinated with Gardasil at 24-45 years of age in Protocol 019 base study were followed up in an extension study. Ten years after vaccination, 79%, 85%, 94% and 36% were anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 and anti-HPV 18 seropositive in the cLIA, respectively, and 86%, 79%, 100% and 83% were anti-HPV6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 and anti-HPV 18 seropositive in the IgG LIA, respectively.

Men vaccinated with Gardasil at 16-26 years of age in Protocol 020 base study were followed up in an extension study. Ten years after vaccination, 79%, 80%, 95% and 40% were anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 and anti-HPV 18 seropositive in the cLIA, respectively, and 92%, 92%, 100% and 92% were anti-HPV6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 and anti-HPV 18 seropositive in the IgG LIA, respectively.

In these studies, individuals who were seronegative for anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 in the cLIA were still protected against clinical disease after a follow-up of 14 years for 16-23 year-old women, 10 years for 24-45 year-old women, and 10 years for 16-26 year-old men.

Evidence of Anamnestic (Immune Memory) Response

Evidence of an anamnestic response was seen in vaccinated individuals who were seropositive to relevant HPV type(s) prior to vaccination. In addition, a subset of vaccinated individuals who received a challenge dose of Gardasil 5 years after the onset of vaccination, exhibited a rapid and strong anamnestic response that exceeded the anti-HPV GMTs observed 1 month Postdose 3.

Immune Responses to Gardasil using a 2-dose schedule

A clinical trial showed that, at Month 7, the immune response in girls aged 9-13 years (n=259) who received 2 doses of Gardasil (at 0, 6 months) was not inferior to the immune response in women aged 16-26 years (n=310) who received 3 doses of Gardasil (at 0, 2, 6 months). Duration of protection of a 2-dose schedule of Gardasil has not been established.

A subset of the study participants from the 2-dose group (n=50) were followed 5-years post-vaccination (Month 60 Postdose 1). Among the girls receiving 2 doses of the vaccine, 96%, 100%, 100%, and 84% remained seropositive to anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18, respectively, in the cLIA.

Pharmacokinetic properties

Evaluation of pharmacokinetic studies is not required for vaccines.

Preclinical safety data

Single-dose and repeated-dose toxicity and local tolerance studies revealed no special hazards to humans.

Gardasil induced specific antibody responses against HPV types 6, 11, 16, and 18 in pregnant rats, following one or multiple intramuscular injections. Antibodies against all four HPV types were transferred to the offspring during gestation and possibly during lactation. There were no treatment-related effects on developmental signs, behaviour, reproductive performance, or fertility of the offspring.

Gardasil administered to male rats at a dose of 120 mcg total protein, which corresponds to approximately 200-fold excess relative to the projected human dose, had no effects on reproductive performance including fertility, sperm count, and sperm motility, and there were no vaccine-related gross or histomorphologic changes on the testes and no effects on testes weights.

XIV. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Do not freeze. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

Special precautions for disposal and other handling

The vaccine should be used as supplied; no dilution or reconstitution is necessary. The full recommended dose of the vaccine should be used.

Shake well before use. Thorough agitation immediately before administration is necessary to maintain suspension of the vaccine.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Discard the product if particulates are present or if it appears discoloured.

Single-dose Vial Use

Withdraw the 0.5 ml dose of vaccine from the single-dose vial using a sterile needle and syringe free of preservatives, antiseptics, and detergents. Once the single-dose vial has been penetrated, the withdrawn vaccine should be used promptly, and the vial must be discarded.

Disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Pre-filled syringe use

NOTE: Please use one of the enclosed needles for administration. Choose the appropriate needle to ensure an IM administration depending on your patient's size and weight. Attach the needle by twisting in a clockwise direction until the needle fits securely on the syringe. Administer the entire dose as per standard protocol. Two detachable labels containing details of the batch number, expiry date and product name are provided.

Disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Shelf life: 36 months

Manufactured by:

Merck Sharp & Dohme Corp.

West Point, PA 19486, U.S.A.

Released by:

Merck Sharp & Dohme Haarlem BV/MVD – Holland, Haarlem,
Netherlands

Registered by:

PT. Merck Sharp Dohme Pharma Tbk

Pandaan, Jawa Timur

Box, 1 syringe @ 0.5 mL - Reg. No.: DK11063602143A1

Box, 1 vial @ 0.5 mL - Reg. No.: DK11563500743A1

Box, 10 vial @ 0.5 mL - Reg. No.: DK11563500743A1

EU SPC&WPC-V0501-I-042019

PI Version 7.0

GARDASIL™, suspensi untuk injeksi.

[Vaksin Human Papillomavirus Kuadriavalen (Tipe 6, 11, 16, 18) Rekombinan

I. KELAS TERAPI

Gardasil adalah vaksin kuadriavalen rekombinan yang melindungi terhadap *Human Papillomavirus* (HPV)

II. KOMPOSISI

1 dosis (0.5 ml) mengandung:

L1 protein ^{2,3} Human Papillomavirus ¹ Tipe 6	20 mikrogram
L1 protein ^{2,3} Human Papillomavirus ¹ Tipe 11	40 mikrogram
L1 protein ^{2,3} Human Papillomavirus ¹ Tipe 16	40 mikrogram
L1 protein ^{2,3} Human Papillomavirus ¹ Tipe 18	20 mikrogram.

¹Human Papillomavirus = HPV.

²L1 protein dalam bentuk partikel mirip virus yang diproduksi di sel ragi (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (*Strain* 1895)) melalui teknologi DNA rekombinan.

³ teradsorpsi pada adjuvan *amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate* (225 micrograms Al).

Daftar zat tambahan

Natrium klorida

L-histidine

Polysorbate 80

Natrium borat

Air untuk injeksi

III. BENTUK SEDIAAN

Suspensi untuk injeksi.

Sebelum dikocok, Gardasil berbentuk cairan bening dengan endapan putih. Setelah dikocok menyeluruh akan menjadi cairan berawan putih.

IV. INDIKASI

Gardasil adalah vaksin yang diindikasikan pada anak perempuan dan perempuan usia 9 sampai 45 tahun untuk pencegahan kanker serviks, displasia serviks, vulva dan vagina derajat rendah dan derajat tinggi; dan kutil kelamin (kondiloma akuminata) yang disebabkan Human Papillomavirus (HPV) tipe 6, 11, 16 dan 18.

Gardasil diindikasikan pada anak laki-laki dan laki-laki usia 9 sampai 26 tahun untuk pencegahan lesi genital eksternal seperti kutil kelamin (kondiloma akuminata), neoplasia intraepitelial anal (AIN 1/2/3), dan infeksi yang disebabkan oleh HPV tipe 6, 11, 16, dan 18.

Penggunaan Gardasil harus sesuai dengan rekomendasi resmi.

V. DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

Seri vaksinasi primer terdiri dari 3 dosis 0,5 ml yang diberikan secara terpisah sesuai dengan jadwal sebagai berikut: 0, 2, 6 bulan

Dosis kedua harus diberikan minimal satu bulan setelah dosis pertama, dan dosis ketiga harus diberikan minimal 3 bulan setelah dosis kedua. Ketiga dosis harus diberikan dalam jangka waktu 1 tahun.

Atau, pada individu usia 9 sampai 13 tahun, Gardasil dapat diberikan sesuai dengan jadwal 2 dosis (0, 6 bulan).

Orang yang menerima dosis pertama Gardasil disarankan untuk menyelesaikan rangkaian vaksinasi dengan Gardasil (lihat bagian Peringatan dan Perhatian Khusus). Kebutuhan dosis *booster* belum ditetapkan.

Populasi anak-anak: Tidak ada pengalaman dengan penggunaan Gardasil pada anak-anak usia di bawah 9 tahun (lihat bagian penjelasan farmakodinamik).

Vaksin harus diberikan melalui suntikan intramuskular. Tempat penyuntikan yang dipilih adalah daerah deltoid lengan atas atau daerah anterolateral atas dari paha.

Gardasil tidak boleh disuntikkan intravaskular. Begitu juga penyuntikan subkutan atau intradermal yang belum ada penelitiannya. Cara penyuntikan ini tidak dianjurkan (lihat bagian tindakan pencegahan khusus untuk pembuangan dan penanganan lainnya).

VI. KONTRAINDIKASI

Hipersensitivitas terhadap zat aktif atau terhadap salah satu zat tambahan.

Individu yang mengalami gejala hipersensitivitas setelah menerima dosis Gardasil seharusnya tidak menerima dosis Gardasil lebih lanjut.

Pemberian Gardasil harus ditunda pada individu yang menderita penyakit demam akut berat. Tetapi bila terdapat infeksi ringan, seperti infeksi saluran pernapasan atas yang ringan atau demam ringan, bukan merupakan kontraindikasi untuk imunisasi.

VII. PERINGATAN DAN PERHATIAN KHUSUS

Keputusan seorang perempuan untuk vaksinasi harus memperhitungkan risikonya terhadap paparan HPV sebelumnya dan potensi manfaat yang didapatnya dari vaksinasi.

Sebagaimana seperti suntikan vaksin lainnya, perawatan medis yang tepat harus selalu tersedia bilamana terjadi kasus reaksi anafilaksis yang langka kejadiannya dalam pemberian vaksin.

Sinkop (pingsan) dapat terjadi pada vaksinasi apapun, terutama pada remaja dan dewasa muda. Sinkop, kadang-kadang diikuti dengan jatuh, dapat terjadi setelah vaksinasi dengan Gardasil (Lihat Kejadian Tidak Diinginkan). Oleh karena itu, harus diamati dengan seksama selama kurang lebih 15 menit setelah pemberian Gardasil.

Sebagaimana vaksin lainnya, vaksinasi dengan Gardasil mungkin tidak menghasilkan perlindungan di semua penerima vaksin. Gardasil hanya akan melindungi terhadap

penyakit yang disebabkan oleh HPV tipe 6, 11, 16 dan 18. Oleh karena itu, pencegahan yang tepat terhadap penyakit menular seksual harus terus digunakan.

Gardasil digunakan untuk profilaksis saja dan tidak berpengaruh pada infeksi HPV aktif atau penyakit yang sudah terdiagnosis. Gardasil belum terbukti memiliki efek terapeutik. Oleh karena itu, vaksin ini tidak diindikasikan untuk pengobatan kanker serviks, lesi displasia serviks, vulva dan vagina tingkat berat, neoplasia intraepitelial anal, atau kutil kelamin. Vaksin ini juga tidak dimaksudkan untuk mencegah perkembangan lesi yang disebabkan HPV lainnya.

Gardasil tidak mencegah lesi yang disebabkan oleh jenis HPV vaksin pada perempuan yang telah terinfeksi dengan jenis HPV tersebut pada saat vaksinasi (lihat bagian sifat farmakodinamik).

Penggunaan Gardasil pada perempuan dewasa harus mempertimbangkan variabilitas dari prevalensi jenis HPV di wilayah geografis yang berbeda.

Vaksinasi bukanlah pengganti untuk skrining serviks rutin. Karena tidak ada vaksin yang 100% efektif dan Gardasil tidak akan memberikan perlindungan terhadap setiap jenis HPV atau terhadap infeksi HPV yang telah ada, skrining serviks rutin tetap penting dan harus mengikuti rekomendasi negara setempat.

Tidak ada data tentang penggunaan Gardasil pada subyek dengan respons imun yang terganggu. Individu dengan respons imun yang terganggu, apakah karena penggunaan terapi immunosupresif kuat, cacat genetik, infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), atau penyebab lainnya, mungkin tidak memberikan respon terhadap vaksin.

Vaksin ini harus diberikan dengan hati-hati untuk individu dengan trombositopenia atau gangguan koagulasi karena perdarahan dapat terjadi setelah pemberian intramuskular pada beberapa individu.

Durasi perlindungan hingga saat ini belum diketahui. Efikasi perlindungan yang menetap telah diamati selama 4,5 tahun setelah menyelesaikan seri 3 dosis. Uji klinik lanjutan untuk jangka yang lebih panjang masih berlangsung (lihat bagian penjelasan farmakodinamik).

Tidak ada data tentang keamanan, imunogenisitas atau efikasi untuk mendukung penggantian/*interchangeability* Gardasil dengan vaksin HPV lainnya.

VIII. INTERAKSI DENGAN OBAT LAIN DAN INTERAKSI BENTUK LAIN

Orang yang telah menerima imunoglobulin atau produk turunan darah selama 6 bulan sebelum dosis vaksin pertama dieksklusi dari semua uji klinik.

Penggunaan bersama dengan vaksin lainnya

Pemberian Gardasil bersamaan dengan vaksin lainnya (untuk vaksin disuntikkan, di tempat suntikan yang berbeda) seperti vaksin hepatitis B (rekombinan) tidak mengganggu respon kekebalan terhadap tipe HPV. Tingkat seroproteksi (proporsi individu mencapai tingkat seroprotektif anti-HBs > 10 mIU/ml) tidak terpengaruh (96,5% untuk vaksinasi bersamaan dan 97,5% untuk vaksin hepatitis B saja). Titer antibodi anti-HBs geometris rata-rata lebih rendah pada pemberian bersamaan, tetapi perbedaan klinis dari pengamatan ini tidak diketahui.

Gardasil dapat diberikan bersamaan dengan vaksin *booster* kombinasi yang terdiri atas difteri (d) dan tetanus (T) dengan pertusis [aselular, komponen] (ap) dan / atau poliomyelitis [tidak aktif] (IPV) (DTaP, dT-IPV, dTap- vaksin IPV) tanpa ada gangguan yang bermakna dalam hal respons antibodi terhadap salah satu komponen vaksin. Namun, terdapat kecenderungan anti-HPV GMTs yang lebih rendah pada kelompok dengan vaksin yang diberikan bersamaan. Perbedaan klinis dari pengamatan ini tidak diketahui. Hal ini berdasarkan hasil dari uji klinik dimana vaksin kombinasi DTaP-IPV diberikan bersamaan dengan dosis pertama Gardasil. (Lihat bagian Efek yang tidak diinginkan).

Pemberian Gardasil bersamaan dengan vaksin selain yang diatas belum diteliti

Penggunaan dengan kontrasepsi hormonal

Dalam uji klinik, 57,5% dari perempuan usia 16 sampai 26 tahun dan 31,2% perempuan usia 24 sampai 45 tahun yang menerima Gardasil menggunakan kontrasepsi hormonal

selama periode vaksinasi. Penggunaan kontrasepsi hormonal tampaknya tidak mempengaruhi respons imun terhadap Gardasil.

IX. KEHAMILAN DAN MENYUSUI

Uji klinik vaksin khusus pada perempuan hamil tidak dilakukan. Selama program pengembangan klinik, dari 3819 perempuan (vaksin = 1894 vs plasebo = 1925) melaporkan setidaknya terdapat satu kehamilan. Tidak ada perbedaan bermakna dalam jenis anomali atau proporsi kehamilan dengan kejadian tidak diinginkan pada Gardasil dan plasebo yang diberikan pada individu.

Uji pada hewan tidak menunjukkan efek berbahaya langsung atau tidak langsung terkait dengan kehamilan, perkembangan embrio/janin, persalinan atau perkembangan setelah lahir (lihat data bagian keamanan praklinik).

Data tentang Gardasil yang diberikan selama kehamilan tidak menunjukkan sinyal apapun terhadap keamanan. Namun, data ini tidak cukup untuk merekomendasikan penggunaan Gardasil selama kehamilan. Vaksinasi harus ditunda sampai setelah kehamilan.

Pada ibu menyusui yang diberikan Gardasil atau plasebo selama periode vaksinasi pada uji klinik memperlihatkan angka reaksi tidak diinginkan pada ibu dan bayi yang disusui sebanding antara kelompok vaksinasi dan kelompok plasebo. Selain itu, imunogenisitas vaksin sebanding diantara ibu menyusui dan perempuan yang tidak menyusui selama pemberian vaksin.

Oleh karena itu, Gardasil dapat diberikan kepada ibu menyusui.

X. EFEK PADA KEMAMPUAN MENGEKEMUDI DAN PENGGUNAAN MESIN

Tidak ada uji klinik tentang pengaruh vaksin terhadap kemampuan mengemudi dan penggunaan mesin.

XI. EFEK YANG TIDAK DIINGINKAN

Dalam 7 uji klinik (6 plasebo-terkontrol), individu diberikan Gardasil atau plasebo pada hari pertama dan sekitar 2 dan 6 bulan sesudahnya. Beberapa individu (0,2%) dihentikan karena reaksi tidak diinginkan. Keamanan dievaluasi baik dalam seluruh populasi penelitian (6 uji klinik) atau dalam subset yang telah ditetapkan (satu uji klinik) dari populasi uji klinik menggunakan kartu laporan vaksinasi (*vaccination report card/VRC*) surveilans selama 14 hari setelah setiap suntikan Gardasil atau plasebo. Individu yang menggunakan VRC mencakup 10.088 individu (6995 perempuan usia 9 sampai 45 tahun dan 3.093 laki-laki usia 9 sampai 26 tahun pada saat pendaftaran) yang menerima Gardasil dan 7.995 individu yang menerima plasebo.

Reaksi tidak diinginkan berikut ini terkait dengan vaksin yang diamati terjadi diantara penerima Gardasil dengan frekuensi minimal 1,0% dan juga dengan frekuensi yang lebih besar dari yang diamati pada penerima plasebo. Reaksi ini diurutkan berdasarkan frekuensi menggunakan konvensi berikut:

[Sangat sering ($\geq 1 / 10$); sering ($\geq 1 / 100$, $< 1/10$); tidak sering ($\geq 1 / 1000$, $< 1/100$); jarang ($\geq 1 / 10.000$, $< 1/1000$); sangat jarang ($< 1 / 10.000$), termasuk laporan terisolasi]

Kejadian tidak diinginkan terkait vaksin yang terjadi pada uji klinik pada anak perempuan dan perempuan usia 9 sampai 45 tahun

Gangguan sistem saraf

Sangat sering: sakit kepala

Sering: pusing

Gangguan Gastrointestinal

Sering: mual

Gangguan Muskuloskeletal dan Jaringan Pengikat:

Sering: nyeri pada ekstremitas.

Gangguan umum dan kondisi pada tempat penyuntikan

Sangat sering: demam

Reaksi lokal pada tempat injeksi berikut terjadi lebih banyak pada kelompok yang menerima Gardasil dibandingkan dengan kelompok yang menerima *aluminium hydroxyphosphate sulphate adjuvant* atau kelompok plasebo saline: Sangat sering: *eritema, nyeri, dan bengkak*. Sering: *pruritus dan hematoma*.

Reaksi lokal pada tempat injeksi yang terbanyak adalah ringan sampai sedang.

Kejadian tidak diinginkan terkait vaksin yang terjadi pada uji klinik pada Anak Laki-laki dan Laki-laki usia 9 sampai 26 tahun

Gangguan sistem saraf

Sering: sakit kepala

Gangguan umum dan kondisi tempat penyuntikan

Sering: demam

Reaksi lokal pada tempat injeksi berikut terjadi lebih banyak pada kelompok yang menerima Gardasil dibandingkan dengan kelompok yang menerima *aluminium hydroxyphosphate sulphate adjuvant* atau kelompok plasebo saline: Sangat sering: *eritema, nyeri, dan bengkak*.

Reaksi lokal pada tempat injeksi berikut terjadi lebih banyak pada kelompok yang menerima Gardasil dibandingkan dengan kelompok yang menerima plasebo *aluminium hydroxyphosphate sulphate adjuvant*. Sering: *hematoma*.

Reaksi lokal pada tempat injeksi terbanyak adalah ringan sampai sedang.

Selain itu, dalam uji klinik yang meliputi seluruh populasi penelitian, kejadian tidak diinginkan yang ditetapkan oleh peneliti disebabkan vaksin atau plasebo diamati pada frekuensi lebih rendah dari 1% adalah:

Gangguan pernapasan, toraks, dan mediastinal:

Sangat jarang: bronkospasme.

Gangguan jaringan kulit dan subkutan:

Jarang: urtikaria. Sembilan kasus (0,06%) dari urtikaria dilaporkan pada kelompok Gardasil dan 20 kasus (0,15%) terlihat pada kelompok plasebo yang mengandung *adjuvan*.

Dalam berbagai uji klinik, individu dalam Populasi Keamanan melaporkan berbagai kondisi medis baru selama *follow-up*. Diantara 15.706 orang yang menerima Gardasil dan 13.617 orang yang menerima plasebo, ada 39 kasus artritis/artropati nonspesifik yang dilaporkan, 24 dalam kelompok Gardasil dan 15 pada kelompok plasebo.

Dalam uji klinik yang melibatkan 843 laki-laki remaja sehat dan perempuan usia 11-17 tahun, pemberian dosis pertama Gardasil bersama dengan vaksin *booster* kombinasi difteri, tetanus, pertusis [aselular, komponen] dan poliomiелitis [tidak aktif] menunjukkan lebih banyak terjadi pembengkakan pada lokasi injeksi dan sakit kepala yang dilaporkan terjadi setelah pemberian vaksin secara bersamaan. Perbedaan yang diamati adalah <10% dan pada sebagian besar subyek, reaksi tidak diinginkan yang dilaporkan adalah ringan sampai sedang.

Kejadian Paska Pemasaran

Kejadian tidak diinginkan paska pemasaran telah dilaporkan secara spontan dan belum tercantum di atas.

Karena kejadian tidak diinginkan ini dilaporkan secara sukarela dari populasi yang jumlahnya tidak pasti, sehingga tidak memungkinkan untuk menghitung frekuensi atau menyatakan hubungan kausal seluruh kejadian ini terhadap paparan vaksin.

Infeksi and infestasi: selulitis

Gangguan sistem limfatik dan darah: purpura trombositopenia idiopatik, limfadenopati.

Gangguan sistem imun: reaksi hipersensitivitas termasuk reaksi anafilaktik/ anafilaktoid.

Gangguan sistem saraf: sindrom Guillain-Barré, pusing, sakit kepala, sinkop kadang disertai gerakan tonik-klonik, ensefalomyelitis diseminata akut.

Gangguan gastrointestinal: mual, muntah.

Gangguan muskuloskeletal dan jaringan pengikat: arthralgia, mialgia.

Gangguan umum dan kondisi tempat penyuntikan: astenia, menggigil, kelelahan, malaise.

XII. OVERDOSIS

Terdapat beberapa laporan mengenai pemberian dosis Gardasil yang lebih tinggi dari yang direkomendasikan.

Secara umum, profil efek samping yang dilaporkan untuk overdosis sama dengan dengan dosis tunggal yang direkomendasikan untuk Gardasil.

XIII. FARMAKOLOGI

Farmakodinamik

Mekanisme Kerja

Gardasil adalah vaksin kuadriavalen noninfeksius beradjuvan rekombinan yang disiapkan dari partikel mirip virus yang dimurnikan (*virus-like particles/VLPs*) dari kapsid utama protein L1 HPV tipe 6, 11, 16 dan 18. VLPs tidak mengandung DNA virus, tidak dapat menginfeksi sel, bereproduksi atau menyebabkan penyakit. HPV hanya menginfeksi manusia, namun uji pada hewan dengan analog papillomavirus menunjukkan bahwa manfaat vaksin L1 VLP dimediasi oleh perkembangan respons imun humoral.

HPV 16 dan HPV 18 diperkirakan bertanggung jawab untuk sekitar 70% dari kanker serviks; 80% adenokarsinoma in-situ (AIS); 45-70% dari neoplasia intraepitelial serviks

derajat tinggi (CIN 2/3); 25% dari neoplasia intraepitelial serviks derajat rendah (CIN 1); sekitar 70% dari neoplasia intraepitelial vulva vagina (VaIN 2/3) derajat tinggi (VIN 2/3) yang disebabkan HPV, 70% dari neoplasia intraepitelial anal derajat tinggi (AIN 2/3) yang disebabkan HPV, HPV 6 dan 11 yang bertanggung jawab untuk sekitar 90% dari kutil kelamin dan 10% dari neoplasia intraepitelial serviks derajat rendah (CIN 1). CIN 3 dan AIS telah diterima sebagai prekursor langsung dari kanker serviks invasif.

Indikasi ini berdasarkan manfaat Gardasil pada perempuan usia 16-45 tahun dan pada laki-laki usia 16-26 tahun pada pembuktian imunogenisitas Gardasil untuk anak dan remaja usia 9 sampai 15 tahun

Uji Klinik

Efikasi pada perempuan usia 16 sampai 26 tahun

Efikasi Gardasil pada perempuan usia 16 sampai 26 tahun dinilai dalam 4 uji klinik acak placebo-terkontrol tersamar ganda fase II dan III yang melibatkan total 20.541 perempuan yang ikut dalam penelitian dan divaksinasi tanpa praskrining infeksi HPV.

Endpoint efikasi primer adalah lesi vulva dan vagina yang disebabkan HPV 6-, 11-, 16-, atau 18- (kutil kelamin, VIN, VaIN) dan CIN dari derajat apapun dan kanker serviks (Protokol 013, FUTURE I), CIN 2/3 dan AIS dan kanker serviks yang disebabkan HPV 16- atau 18- (Protokol 015, FUTURE II), penyakit dan infeksi persisten yang disebabkan oleh HPV 6-, 11-, 16-, atau 18 (Protokol 007), dan infeksi persisten yang disebabkan oleh HPV 16 (Protokol 005).

Hasil efikasi disajikan untuk analisis gabungan dari protokol uji klinik. Efikasi untuk CIN 2/3 atau AIS yang disebabkan oleh HPV 16/18 berdasarkan pada data dari protokol 005 (hanya *endpoint* yang terkait dengan tipe 16), 007, 013, dan 015. Efikasi untuk semua *endpoint* lainnya berdasarkan pada protokol 007, 013, dan 015. Median durasi follow-up untuk uji klinik ini adalah 4,0; 3,0; 3,0 dan 3,0 tahun untuk masing-masing Protokol 005, Protokol 007, Protokol 013, dan Protokol 015. Median durasi follow-up untuk protokol gabungan (005, 007, 013, dan 015) adalah 3,6 tahun. Hasil dari masing-masing uji klinik mendukung hasil dari analisis gabungan. Gardasil mempunyai efikasi terhadap penyakit HPV yang disebabkan oleh empat jenis vaksin HPV. Pada akhir penelitian,

individu yang terlibat dalam dua uji klinik tahap-III (Protokol-013 dan Protokol-015), diikuti hingga 4 tahun (rata-rata 3,7 tahun).

Neoplasia intraepitelial serviks (CIN) grade 2/3 (displasia derajat sedang hingga tinggi) dan adenokarsinoma in-situ (AIS) digunakan dalam uji klinik ini sebagai penanda pengganti (surrogate) untuk kanker serviks.

Pada studi perpanjangan jangka panjang dalam Protokol 015, 2536 perempuan berusia 16-23 tahun selama vaksinasi dengan Gardasil yang diikuti sejak studi dasar. Pada populasi PPE, tidak ada kasus dari penyakit HPV (HPV tipe 6/11/16/18 yang terkait CIN stadium tinggi) yang terobservasi sampai kurang lebih 14 tahun (median *follow-up* dari 11.9 tahun). Pada studi ini, proteksi yang tahan lama diperlihatkan secara statistik sampai dengan kurang lebih 12 tahun.

Efikasi pada perempuan yang belum pernah terpajan (naif) terhadap tipe HPV vaksin yang relevan

Analisis primer untuk efikasi yang terkait dengan tipe vaksin HPV (HPV 6, 11, 16, dan 18), dilakukan pada populasi efikasi per-protokol (PPE) (contohnya semua 3 vaksinasi dalam 1 tahun, tidak ada penyimpangan protokol utama dan naif dengan tipe HPV yang relevan sebelum dosis 1 dan selama 1 bulan Pasca-dosis 3 (Bulan 7). Efikasi diukur mulai setelah kunjungan bulan ke-7. Secara keseluruhan, 73% dari perempuan yang naif (PCR negatif dan seronegatif) terhadap 4 jenis HPV pada saat awal penelitian.

Hasil efikasi untuk *endpoint* yang relevan dianalisis pada 2 tahun sejak awal terlibat dan pada akhir penelitian (median durasi *follow-up* = 3,6 tahun) pada populasi per-protokol dapat dilihat dalam Tabel 1.

Dalam analisis tambahan, efikasi Gardasil dievaluasi terhadap CIN 3 dan AIS yang disebabkan HPV 16/18.

Tabel 1: Analisis efikasi Gardasil terhadap lesi serviks grade tinggi pada populasi PPE

	Gardasil	Plasebo	% Efikasi dalam 2 tahun	Gardasil	Plasebo	% Efikasi*** pada
	Jumlah kasus	Jumlah kasus		Jumlah kasus	Jumlah kasus	

	Jumlah individu*	Jumlah individu*	(IK-95%)	Jumlah individu*	Jumlah individu*	akhir uji klinik (IK-95%)
CIN 2/3 atau AIS yang disebabkan HPV 16- atau HPV 18-	0	53	100.0 (92,9; 100,0)	2**	112	98.2 (93,5; 99,8)
	8487	8460		8493	8464	
CIN 3 yang disebabkan HPV 16/18	0	29	100 (86,5; 100,0)	2**	64	96,9 (88,4; 99,6)
	8487	8460		8493	8464	
AIS yang disebabkan HPV 16/18-	0	6	100 (14,8; 100,0)	0	7	100 (30,6; 100,0)
	8487	8460		8493	8464	

* Jumlah individu dengan setidaknya melakukan satu kunjungan follow-up setelah Bulan 7

** Berdasarkan bukti virologis, kasus CIN 3 pertama pada pasien terinfeksi kronik HPV 52 kemungkinan penyebabnya terkait dengan HPV 52 karena hanya 1 dari 11 spesimen HPV 16 ditemukan (pada Bulan 32,5) dan tidak terdeteksi dalam jaringan yang dipotong pada LEEP (*Loop Electro-Excision Procedure*). Dalam kasus CIN 3 kedua diamati pada pasien terinfeksi HPV 51 pada Hari 1 (2 dari 9 spesimen); HPV 16 terdeteksi pada Bulan 51 biopsi (dalam 1 dari 9 spesimen) dan HPV 56 terdeteksi pada 3 dari 9 spesimen di Bulan 52 dalam jaringan dipotong selama LEEP.

*** Pasien difollow-up sampai 4 tahun (median 3,6 tahun)

Catatan: poin dihitung dan interval kepercayaan disesuaikan untuk *person-time of follow-up*.

Pada akhir uji klinik dan dalam protokol gabungan,

- efikasi Gardasil terhadap CIN 1 yang disebabkan HPV 6-, 11-, 16-, 18- adalah 95,9% (CI-95%: 91,4; 98,4).
- efikasi Gardasil terhadap CIN (1, 2, 3) atau AIS yang disebabkan HPV 6-, 11-, 16-, 18- adalah 96,0% (CI-95%: 92,3; 98,2).
- efikasi Gardasil terhadap VIN 2/3 dan VaIN 2/3 yang disebabkan oleh HPV 6-, 11-, 16-, 18- adalah masing-masing 100% (CI-95%: 67,2; 100) dan 100% (CI-95%: 55,4; 100).
- efikasi Gardasil terhadap kutil kelamin yang disebabkan oleh HPV 6-, 11-, 16-, 18- adalah 99,0% (CI-95%: 96,2; 99,9).

Dalam Protokol 012 efikasi Gardasil terhadap 6 bulan infeksi persisten [sampel positif pada dua atau lebih kunjungan yang berturut-turut dalam 6 bulan terpisah ($\pm$ 1 bulan) atau lebih] yang disebabkan oleh HPV 16 adalah 98,7% (CI-95%: 95,1; 99,8) dan 100,0% (CI-95%: 93,2; 100,0) untuk HPV 18, setelah follow-up hingga 4 tahun (mean

3,6 tahun). Untuk definisi 12 bulan infeksi persisten, efikasi terhadap HPV 16 adalah 100,0% (CI-95%: 93,9; 100,0) dan 100,0% (CI-95%: 79,9; 100,0) untuk HPV 18.

Efikasi pada perempuan dengan bukti infeksi atau penyakit yang disebabkan oleh HPV 6, 11, 16, atau 18 pada hari 1

Tidak ada bukti proteksi dari penyakit yang disebabkan oleh tipe HPV vaksin pada perempuan yang positif PCR pada hari 1. Perempuan yang sudah terinfeksi dengan satu atau lebih tipe HPV yang relevan dengan vaksin sebelum vaksinasi, masih dapat terproteksi dari penyakit klinik yang disebabkan oleh tipe HPV lain yang relevan dengan vaksin namun belum menginfeksi.

Efikasi pada perempuan dengan dan tanpa infeksi atau penyakit yang disebabkan HPV 6, 11, 16, atau 18

Populasi *modified intention to treat* (ITT) mengikutsertakan perempuan tanpa memandang status HPV baseline di hari ke-1, yang menerima setidaknya satu vaksinasi dan penghitungan kasus dimulai pada 1 bulan Paska-dosis ke-1. Populasi ini setidaknya mendekati populasi umum perempuan dalam hal prevalensi infeksi atau penyakit HPV pada saat awal penelitian. Hasilnya dirangkum pada Tabel 2.

Tabel 2: Efikasi Gardasil pada lesi serviks grade tinggi pada populasi modified ITT seperti perempuan tanpa memandang status HPV baseline

	Gardasil	Plasebo	% Efikasi** pada 2 tahun (IK-95%)	Gardasil	Plasebo	% Efikasi** akhir uji klinik (IK-95%)
	Jumlah kasus	Jumlah kasus		Jumlah kasus	Jumlah kasus	
	Jumlah individu*	Jumlah individu*		Jumlah individu*	Jumlah individu*	
CIN 2/3 atau AIS yang disebabkan HPV 16- atau HPV 18	122	210	39,0 (23,3; 51,7)	146	303	51,8 (41,1; 60,7)
	9831	9896		9836	9904	
CIN 3 yang disebsbkan	83	127	34,3 (12,7;	103	191	46,0 (31,0; 57,9)
	9831	9896		9836	9904	

HPV 16/18			50,8)			
AIS yang disebabkan HPV 16/18	5	11	54,3 (<0; 87,6)	6	15	60,0 (<0; 87,3)
	9831	9896		9836	9904	

*Jumlah individu dengan setidaknya melakukan satu kunjungan follow-up setelah 30 hari sejak Hari 1

**Persen efikasi dihitung dari protokol gabungan. Efikasi CIN 2/3 atau AIS yang disebabkan HPV 16/18 berdasarkan data dari protokol 005 (hanya endpoint yang terkait 16), 007, 013, dan 015. Pasien difollow-up hingga 4 tahun (median 3,6 tahun).

Catatan: penghitungan poin dan interval kepercayaan disesuaikan untuk *person-time of follow-up*.

Efikasi terhadap VIN 2/3 yang disebabkan HPV 6-, 11-, 16-, 18- adalah 73,3% (CI-95%: 40,3; 89,4), terhadap ValN 2/3 yang disebabkan HPV 6-, 11-, 16-, 18- adalah 85,7% (CI-95%: 37,6; 98,4), dan terhadap kutil kelamin yang disebabkan HPV 6-, 11-, 16-, 18- adalah 80,3% (CI-95%: 73,9; 85,3) dalam protokol gabungan pada akhir penelitian.

Secara keseluruhan 12% dari populasi penelitian gabungan memiliki tes Pap yang sugestif CIN di Hari ke-1. Diantara perempuan dengan tes Pap abnormal pada hari ke-1 yang naif terhadap tipe HPV vaksin yang relevan, efikasi vaksin tetap tinggi. Diantara perempuan dengan tes Pap abnormal pada Hari ke-1 yang sudah terinfeksi dengan tipe HPV yang serupa dengan VLP yang terdapat di vaksin di Hari ke-1, tidak ditemukan efikasi vaksin.

Perlindungan Terhadap Beban Keseluruhan Penyakit HPV Serviks pada Perempuan Usia 16 sampai 26 Tahun

Dampak Gardasil terhadap risiko keseluruhan untuk penyakit HPV servikal (yaitu, penyakit yang disebabkan oleh tipe HPV apapun) dievaluasi mulai 30 hari setelah pemberian dosis pertama pada 17.599 individu yang terlibat dalam dua uji klinik efikasi tahap III (Protokol 013 dan 015). Diantara perempuan yang naif terhadap 14 jenis HPV yang umum dan memiliki tes Pap negatif pada Hari ke-1, pemberian Gardasil mengurangi kejadian CIN 2/3 atau AIS yang disebabkan oleh tipe HPV vaksin- atau non-vaksin sebanyak 42,7% (CI-95%: 23,7; 57,3) dan kutil kelamin sebanyak 82,8% (CI-95%: 74,3; 88,8) pada akhir penelitian.

Dalam populasi *modified ITT*, manfaat vaksin sehubungan dengan insiden keseluruhan CIN 2/3 atau AIS (yang disebabkan oleh tipe HPV apapun) dan kutil kelamin adalah

jauh lebih rendah, dengan pengurangan masing-masing 18,4% (CI-95%: 7,0; 28,4) dan 62,5% (CI-95%: 54,0; 69,5), karena Gardasil tidak memengaruhi perjalanan infeksi atau penyakit yang ada di awal vaksinasi.

Dampak terhadap Prosedur Terapi Servikal Definitif

Dampak Gardasil pada Prosedur Terapi Servikal Definitif tanpa memerhatikan tipe HPV penyebabnya dievaluasi pada 18.150 individu yang terlibat dalam Protokol 007, Protokol 013 dan 015. Dalam populasi naif HPV (naif untuk 14 tipe HPV yang umum dan memiliki tes Pap negatif pada hari 1), Gardasil mengurangi proporsi perempuan yang mengalami prosedur terapi servikal definitif (Prosedur *Loop Electro-Excision* atau *Cold-Knife Conization*) sebesar 41,9% (CI-95%: 27,7; 53,5) pada akhir penelitian. Pada populasi ITT pengurangannya adalah 23,9% (CI-95%: 15,2; 31,7).

Efikasi Proteksi-silang

Efikasi Gardasil terhadap CIN (grade apapun) dan CIN 2/3 atau AIS yang disebabkan oleh 10 tipe HPV non-vaksin (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) yang secara struktural terkait dengan HPV 16 atau HPV 18 dievaluasi dalam database efikasi fase III gabungan (N = 17.599) setelah median *follow-up* 3,7 tahun (pada akhir penelitian). Dilakukan pengukuran untuk efikasi terhadap *endpoint* penyakit yang disebabkan oleh kombinasi pra-spesifik dari tipe HPV non-vaksin. Uji klinik ini tidak dibuat untuk menilai efikasi terhadap penyakit yang disebabkan oleh masing-masing tipe HPV.

Analisis primer dilakukan pada populasi dengan tipe spesifik pada perempuan yang mempunyai hasil negatif pada tipe yang dianalisis, tetapi bisa jadi positif untuk jenis HPV lainnya (96% dari populasi keseluruhan). Analisis primer berdasarkan point waktu setelah 3 tahun tidak mencapai signifikansi statistik untuk semua *endpoint* pra-spesifik. Hasil final akhir-studi untuk kejadian gabungan CIN 2/3 atau AIS pada populasi ini setelah tindak lanjut median 3,7 tahun ditunjukkan pada Tabel 3. Untuk *endpoint* gabungan, efikasi yang signifikan secara statistik terhadap penyakit ditunjukkan terhadap filogenetis tipe HPV yang terkait dengan HPV 16 (terutama HPV 31) sedangkan tidak ada efikasi yang signifikan secara statistik diamati untuk filogenetis

tipe HPV yan terkait dengan HPV 18 (termasuk HPV 45). Untuk masing-masing 10 tipe HPV lainnya, signifikansi statistik hanya tercapai pada HPV 31.

Tabel 3: Hasil untuk CIN 2/3 atau AIS pada individu yang naif terhadap HPV Tipe Spesifik† (hasil pada akhir penelitian)

Naif terhadap jenis HPV ≥ 1				
Endpoint Gabungan	Gardasil	Plasebo	% Efikasi	CI-95%
	kasus	kasus		
(HPV 31/45)‡	34	60	43,2%	12,1; 63,9
(HPV 31/33/45/52/58)§	111	150	25,8%	4,6; 42,5
10 jenis HPV non vaksin	162	211	23,0%	5,1; 37,7
Tipe yang terkait HPV-16 (spesies A9)	111	157	29,1%	9,1; 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2; 74,1†
HPV 33	29	36	19,1%	<0; 52,1†
HPV 35	13	15	13,0%	<0; 61,9†
HPV 52	44	52	14,7%	<0; 44,2†
HPV 58	24	35	31,5%	<0; 61,0†
Tipe yang terkait HPV-18 (spesies A7)	34	46	25,9%	<0; 53,9
HPV 39	15	24	37,5%	<0; 69,5†
HPV 45	11	11	0,0%	<0; 60,7†
HPV 59	9	15	39,9%	<0; 76,8†
Spesies A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	<0; 48,5†
Spesies A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0; 32,5†

† Penelitian itu tidak dibuat untuk menilai efikasi terhadap penyakit yang disebabkan oleh masing-masing tipe HPV.

‡ Efikasi berdasarkan pada pengurangan CIN 2/3 atau AIS yang disebabkan oleh HPV 31

§ Efikasi berdasarkan pada pengurangan CIN 2/3 atau AIS yang disebabkan HPV 31-, 33-, 52-, dan 58

|| Termasuk tipe HPV non-vaksin 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, dan 59 yang diidentifikasi menggunakan tes assay

Efikasi pada perempuan usia 24 sampai 45 tahun

Efikasi Gardasil pada perempuan usia 24 sampai 45 tahun dinilai dalam 1 uji klinik acak placebo-terkontrol tersamar ganda fase III (Protokol 019, FUTURE III) melibatkan total 3.817 perempuan yang terlibat dan divaksinasi tanpa praskrining untuk infeksi HPV.

Endpoint efikasi primer adalah insidens gabungan dari infeksi persisten (definisi 6 bulan), kutil kelamin, lesi vulva dan vagina, CIN derajat apapun, AIS, dan kanker serviks

yang disebabkan HPV 6-, 11-, 16- atau 18- dan HPV 16- atau HPV 18. Median durasi follow-up untuk penelitian ini adalah 4,0 tahun.

Pada studi perpanjangan jangka panjang dalam Protokol 019, 685 perempuan berusia 24-45 tahun selama vaksinasi dengan Gardasil yang ditindaklanjuti sejak studi dasar. Pada populasi PPE, tidak ada kasus penyakit HPV (HPV tipe 6/11/16/18 yang terkait CIN pada semua kelas dan kutil kelamin) terobservasi selama 10.1 tahun (median *follow-up* dari 8.7 tahun).

Efikasi pada perempuan yang naif terhadap tipe HPV yang relevan dengan vaksin

Analisis primer efikasi dilakukan pada populasi efikasi per-protokol (PPE) (yaitu semua 3 vaksinasi dalam 1 tahun, tidak ada penyimpangan protokol utama dan naif terhadap tipe HPV yang relevan sebelum pemberian dosis 1 dan selama 1 bulan Paska-dosis 3 (Bulan ke-7)). Efikasi diukur mulai setelah kunjungan Bulan ke-7. Secara keseluruhan, 67% orang naif (PCR negatif dan seronegatif) terhadap ke-4 tipe HPV pada saat awal penelitian.

Efikasi Gardasil terhadap kejadian gabungan infeksi persisten, kutil kelamin, lesi vulva dan vagina, CIN grade apapun, AIS, dan kanker serviks yang disebabkan HPV 6-, 11-, 16-, atau 18- adalah 88,7% (CI-95%: 78,1; 94,8).

Efikasi Gardasil terhadap kejadian gabungan infeksi persisten, kutil kelamin, lesi vulva dan vagina, CIN grade apapun, AIS, dan kanker serviks yang disebabkan HPV 16- atau 18- adalah 84,7% (CI-95%: 67,5; 93,7).

Efikasi pada perempuan dengan dan tanpa infeksi sebelumnya atau penyakit yang disebabkan HPV 6, 11, 16, atau 18

Populasi Set Analisis Lengkap (juga dikenal sebagai populasi ITT) memasukkan perempuan tanpa memandang status HPV baseline di Hari ke-1, yang menerima setidaknya satu vaksinasi dan penghitungan kasus dimulai pada Hari ke-1. Populasi ini mendekati keadaan populasi umum perempuan dalam hal prevalensi infeksi atau penyakit HPV pada saat awal penelitian.

Efikasi Gardasil terhadap kejadian gabungan dari infeksi persisten, kutil kelamin, lesi vulva dan vagina, CIN derajat apapun, AIS, dan kanker serviks yang disebabkan HPV 6-, 11-, 16-, atau 18- adalah 47,2% (CI-95%: 33,5; 58,2).

Efikasi Gardasil terhadap kejadian gabungan infeksi persisten, kutil kelamin, lesi vulva dan vagina, CIN derajat apapun, AIS, dan kanker serviks HPV 16- atau 18- adalah 41,6% (CI-95%: 24,3; 55,2).

Efikasi pada perempuan (16 sampai 45 tahun) dengan bukti infeksi sebelumnya dengan tipe HPV yang relevan dengan vaksin (seropositif) yang tidak lagi terdeteksi pada awal vaksinasi (PCR negatif)

Pada analisis individu *post-hoc* (yang menerima setidaknya satu vaksinasi) dengan bukti infeksi sebelumnya dengan tipe HPV yang relevan dengan vaksin (seropositif) yang tidak lagi terdeteksi (PCR negatif) pada awal vaksinasi, maka efikasi Gardasil untuk mencegah kondisi karena pengulangan dari tipe HPV yang sama adalah 100% (CI-95%: 62,8; 100,0; 0 vs 12 kasus [n = 2572 dari kumpulan seluruh uji klinik pada perempuan muda]) terhadap CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3, dan kutil kelamin yang disebabkan HPV 6-, 11-, 16-, dan 18 pada perempuan usia 16 sampai 26 tahun. Efikasi adalah 68,2% (CI-95%: 17,9; 89,5; 6 vs 20 kasus [n = 832 dari penelitian pada kombinasi perempuan muda dan dewasa]) terhadap infeksi persisten yang disebabkan HPV 16- dan 18 pada perempuan 16 sampai 45 tahun.

Efikasi Profilaksis – Tipe HPV 6, 11, 16, and 18 pada Anak Laki-laki dan Laki-laki usia 16 sampai 26 tahun

Efikasi Gardasil pada laki-laki usia 16 sampai 26 tahun ini dinilai dalam 1 uji klinik acak placebo-terkontrol tersamar ganda fase III (Protocol 020) melibatkan total 4.055 orang dan divaksinasi tanpa praskrining untuk infeksi HPV. Median durasi follow-up adalah 2,9 tahun.

Efikasi dievaluasi menggunakan endpoint berikut: kutil kelamin eksternal; neoplasia intraepitelial penis/perineum/perianal (PIN) derajat 1/ 2/3 atau kanker penis/perineum/perianal; dan infeksi persisten. PIN derajat tinggi dikaitkan dengan tipe

tertentu dari kanker penis/perineum/perianal. Infeksi persisten merupakan prediktor penyakit klinis.

Analisis primer dari efikasi dilakukan pada populasi efikasi (PPE). Populasi ini terdiri dari individu yang menerima semua 3 vaksinasi dalam 1 tahun, tidak ada penyimpangan besar dari protokol penelitian, dan naif (PCR negatif dan seronegatif) terhadap tipe HPV yang relevan (Tipe 6, 11, 16, dan 18) sebelum pemberian dosis 1 dan selama 1 bulan pasca-dosis 3 (Bulan 7). Efikasi diukur mulai setelah kunjungan Bulan ke-7.

Gardasil memiliki efikasi dalam mengurangi kejadian lesi genital eksternal (Kondiloma dan PIN grade 1 / 2 / 3) dan infeksi persisten yang disebabkan tipe HPV vaksin 6, 11, 16, atau 18 pada mereka yang PCR negatif dan seronegatif pada awal (Tabel 4).

Tabel 4: Analisis Efikasi Gardasil pada Populasi PPE Anak Laki-laki dan Laki-laki usia 16 sampai 26 tahun untuk Tipe HPV Vaksin

Endpoint	GARDASIL		Kontrol AAHS		% Efikasi (CI-95%)
	N	Jumlah kasus	N	Jumlah kasus	
Lesi Genital Eksternal yang disebabkan HPV 6-, 11-, 16- atau 18-					
Lesi Genital Eksternal	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98.2)
Kondiloma	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100 (<0,0; 100,0)
Infeksi Persisten					
Terkait HPV 6, 11, 16, atau 18	1390	21	1402	140	85,5 (77,0; 91,3)
Terkait HPV 6	1238	5	1242	50	90,1 (75,3; 96,9)
Terkait HPV 11	1238	1	1242	18	94,4 (64,7; 99,9)
Terkait HPV 16	1288	13	1268	61	79,3 (61,9; 89,6)
Terkait HPV 18	1327	2	1350	33	93,9 (76,3; 99,3)

N= Jumlah individu dengan kunjungan follow-up minimal 1 kali setelah Bulan 7

CI = Confidence Interval

AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

Efikasi Profilaktik – Penyakit Anal Yang Disebabkan oleh HPV Tipe 6, 11, 16, dan 18 pada Anak Laki-laki dan Laki-laki Usia 16 Hingga 26 Tahun dalam Sub-uji klinik MSM

Sub-uji klinik Protokol 020 mengevaluasi efikasi GARDASIL terhadap penyakit anal (neoplasia intraepitelial anal dan kanker anal) pada populasi 598 (GARDASIL = 299;

plasebo = 299) laki-laki yang mengakui sendiri telah melakukan hubungan seksual dengan laki-laki (populasi MSM). Median durasi *follow-up* adalah 2,9 tahun. Pada sub-uji klinik ini, kasus neoplasia intraepitelial anal (AIN 2/3) merupakan endpoint efikasi yang digunakan untuk menilai pencegahan kanker anal yang disebabkan oleh HPV. Analisis primer efikasi dilakukan dalam populasi efikasi per-protokol / (PPE) dari Protokol 020.

GARDASIL efektif dalam menurunkan insidens neoplasia intraepitelial anal (AIN) grade 1 (baik kondiloma dan nonakuminata), 2, dan 3 dalam kaitan dengan vaksin HPV tipe 6, 11, 16, dan 18 pada anak laki-laki dan laki-laki dewasa yang memiliki PCR negatif dan seronegatif pada *baseline* (Tabel 5).

Tabel 5 Analisis Efikasi GARDASIL untuk Penyakit Anal pada Populasi PPE Anak Laki-laki dan Laki-laki Usia 16 Hingga 26 Tahun dalam Sub-uji Klinik MSM Untuk Tipe HPV Vaksin

Endpoint terkait HPV 6, 11, 16, atau 18	GARDASIL		AAHS Control		% Efikasi (IK-95%)
	N	Jumlah Kasus	N	Jumlah Kasus	
AIN 1/2/3	194	5	208	24	77.5 (39.6, 93.3)
AIN 2/3	194	3	208	13	74.9 (8.8, 95.4)
AIN 1	194	4	208	16	73.0 (16.3, 93.4)

N = Jumlah individu dengan kunjungan follow-up paling sedikit 1 kali setelah Bulan 7

IK = Interval Kepercayaan

Kontrol AAHS = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate"

Durasi proteksi terhadap kanker anal saat ini belum diketahui. Pada studi perpanjangan jangka panjang dalam Protokol 020, 917 laki-laki berusia 16-26 selama vaksinasi dengan Gardasil yang ditindaklanjuti sejak studi awal. Pada populasi PPE, tidak ada kasus HPV tipe 6/11 terkait kutil kelamin, HPV tipe 6/11/16/18 yang terkait lesi pada organ kelamin luar atau HPV tipe 6/11/16/18 yang terkait AIN stadium tinggi dalam MSM terobservasi selama 11.5 tahun (median *follow-up* dari 9.5 tahun).

Imunogenisitas

Pengujian kadar untuk Mengukur Respons Imun

Tidak ada kadar antibodi minimum yang terkait dengan proteksi yang teridentifikasi untuk vaksin HPV.

Imunogenisitas Gardasil dinilai pada 20.132 (Gardasil n = 10,723; plasebo n = 9,409) anak perempuan dan perempuan dewasa usia 9 hingga 26 tahun, 5.417 (Gardasil n = 3,109; plasebo n = 2,308) anak laki-laki dan laki-laki dewasa usia 9 hingga 26 tahun dan 3.819 perempuan dewasa usia 24 hingga 45 tahun (Gardasil n = 1,911; plasebo n = 1.908).

Immunoassays untuk tipe spesifik, *competitive Luminex-based immunoassay* (cLIA), dengan standar untuk tipe spesifik digunakan untuk menilai imunogenisitas terhadap setiap tipe vaksin. Pengujian kadar ini mengukur antibodi terhadap *single neutralizing epitope* untuk setiap tipe HPV.

Respons Imun terhadap Gardasil pada 1 bulan setelah dosis ke-3

Dalam beberapa uji klinik pada perempuan usia 16 hingga 26 tahun, masing-masing 99,8%, 99,8%, 99,8%, dan 99,5% individu yang menerima Gardasil menjadi seropositif anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, dan anti-HPV 18, pada 1 bulan setelah dosis ke-3. Dalam sebuah uji klinik pada perempuan usia 24 hingga 45 tahun, sebanyak 98,4%, 98,1%, 98,8%, dan 97,4% dari individu yang menerima Gardasil menjadi seropositif anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18, pada 1 bulan Paska-dosis ke-3. Dalam sebuah uji klinik pada laki-laki usia 16 hingga 26 tahun, sebanyak 98,9%, 99,2%, 98,8%, dan 97,4% dari individu yang menerima Gardasil menjadi seropositif anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, dan anti-HPV 18, setelah 1 bulan paska-dosis 3. Gardasil menginduksi tinggi Titer Mean Geometrik / *Geometric Mean Titres* (GMTs) anti-HPV pada 1 bulan setelah dosis ke-3 pada seluruh kelompok usia yang diuji.

Sebagaimana yang diharapkan untuk perempuan usia 24 hingga 45 tahun (Protokol 019), titer antibodi yang diamati didapatkan lebih rendah dari yang terlihat pada perempuan usia 16 hingga 26 tahun.

Kadar anti-HPV pada individu dengan plasebo yang bebas infeksi HPV (seropositif dan PCR negatif) tampak jelas lebih rendah dari mereka yang terinduksi oleh vaksin. Sementara, kadar anti-HPV (GMTs) pada individu yang divaksinasi berada pada atau

didasar *cut-off* serostatus selama *follow-up* jangka panjang uji klinik fase III (lihat dibawah ini *Respons Imun Persisten Gardasil dalam Berbagai Uji Klinik*).

Menjembatani Efikasi Gardasil pada Perempuan Dewasa ke Anak Perempuan

Sebuah uji klinik (Protokol 016) yang membandingkan imunogenisitas Gardasil pada anak perempuan usia 10 hingga 15 tahun dengan perempuan dewasa usia 16 hingga 23 tahun. Dalam kelompok vaksin, 99,1 hingga 100% menjadi seropositif terhadap seluruh serotipe vaksin pada 1 bulan setelah dosis ke-3.

Tabel 6 membandingkan anti-HPV 6, 11, 16, dan 18 GMTs pada 1 bulan setelah dosis ke-3 pada anak perempuan usia 9 hingga 15 tahun dengan perempuan dewasa usia 16 hingga 26 tahun.

Tabel 6: Membandingkan imunogenisitas antara anak perempuan usia 9 hingga 15 tahun dan perempuan dewasa usia 16 hingga 26 tahun (populasi per-protokol) berdasarkan titer yang diukur menggunakan cLIA

	Anak perempuan usia 9 hingga 15 Tahun (Protokol 016 dan 018)		Perempuan usia 16 hingga 26 Tahun (Protokol 013 dan 015)	
	n	GMT (IK-95%)	n	GMT (IK-95%)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT = Geometric mean titre dalam satuan mMu/ml (mMu = milli-Merck units)

Respons anti HPV pada Bulan ke-7 diantara anak perempuan usia 9 hingga 15 tahun adalah non-inferior dibandingkan dengan respons anti-HPV pada perempuan dewasa usia 16 hingga 26 tahun yang efikasnya telah ditetapkan dalam beberapa uji klinik fase III. Imunogenisitas terkait usia dan kadar anti-HPV Bulan ke-7 secara bermakna lebih tinggi pada individu yang berusia lebih muda dibawah 12 tahun daripada mereka yang berusia diatasnya.

Berdasarkan temuan imunogenisitas ini, efikasi Gardasil pada anak perempuan usia 9 hingga 15 tahun ini dapat disimpulkan.

Pada studi perpanjangan jangka panjang dalam Protokol 018, 369 anak perempuan dan 326 anak laki-laki berusia 9-15 tahun selama vaksinasi dengan Gardasil yang ditindaklanjuti sejak studi awal. Pada populasi PPE:

- Pada anak perempuan, tidak ada kasus penyakit HPV (HPV tipe 6/11/16/18 yang terkait CIN pada semua kelas dan kutil kelamin) terobservasi selama 10.7 tahun (median *follow-up* dari 10 tahun)
- Pada anak laki-laki, tidak ada kasus penyakit HPV (HPV tipe 6/11/16/18 terkait lesi pada organ kelamin luar) terobservasi selama 10.6 tahun (median *follow-up* dari 9.9 tahun).

Menjembatani Efikasi Gardasil pada Laki-laki Dewasa ke Anak Laki-laki

Tiga uji klinik (Protokol 016, 018 dan 020) digunakan untuk membandingkan imunogenisitas Gardasil pada anak laki-laki usia 9 hingga 15 tahun dengan laki-laki dewasa usia 16 hingga 26 tahun. Dalam kelompok vaksin, 97,4 hingga 99,9% menjadi seropositif terhadap seluruh serotipe vaksin pada 1 bulan setelah dosis ke-3.

Tabel 7 membandingkan anti-HPV 6, 11, 16, dan 18 GMTs pada 1 bulan setelah dosis ke-3 pada anak laki-laki usia 9 hingga 15 tahun dengan laki-laki dewasa usia 16 hingga 26 tahun.

Table 7: Membandingkan imunogenisitas antara anak laki-laki usia 9 hingga 15 tahun dan laki-laki dewasa usia 16 hingga 26 tahun (populasi per-protokol) berdasarkan titer yang diukur menggunakan cLIA

	Anak laki-laki usia 9 hingga 15 Tahun		Laki-laki usia 16 hingga 26 Tahun	
	n	GMT (IK-95%)	n	GMT (IK-95%)
HPV 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243, 2575)
HPV 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)

GMT- Geometric mean titre in mMU/ml (mMU = milli-Merck units)

Respons anti HPV pada Bulan ke-7 diantara anak laki-laki usia 9 hingga 15 tahun adalah non-inferior dibandingkan dengan respons anti-HPV pada laki-laki dewasa usia 16 hingga 26 tahun yang efikasinya telah ditetapkan dalam beberapa uji klinik fase III. Imunogenisitas terkait usia dan kadar anti-HPV Bulan ke-7 secara bermakna lebih

tinggi pada individu yang berusia lebih muda.

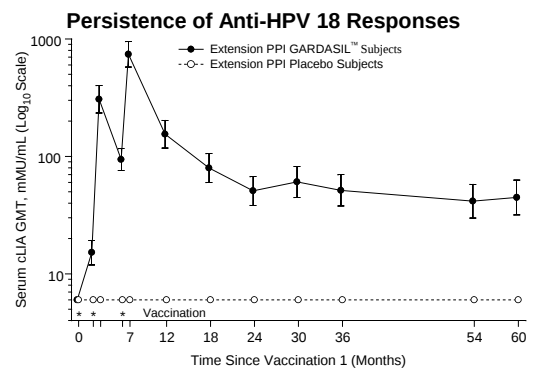
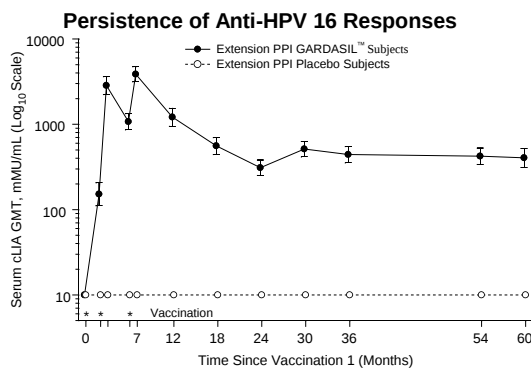
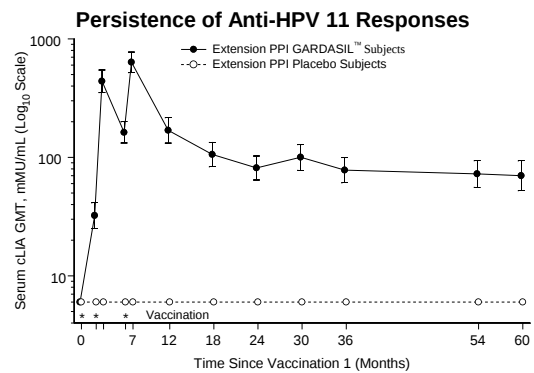
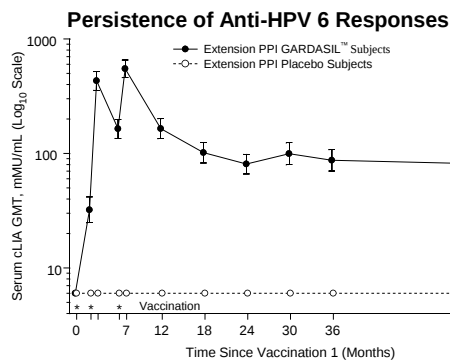
Berdasarkan temuan imunogenisitas ini, efikasi Gardasil pada anak laki-laki usia 9 hingga 15 tahun ini disimpulkan.

Pada studi perpanjangan jangka panjang dalam Protokol 018 untuk laki-laki usia 9-15 tahun yang diberi vaksin Gardasil di studi awal, tidak ada kasus penyakit HPV (HPV tipe 6/11/16/18 yang terkait lesi kelamin luar) terobservasi sampai dengan tindak lanjut rata-rata sampai dengan kurang lebih 6,5 tahun.

Keberadaan Respon Imun Gardasil pada Berbagai Uji Klinik

Figur 1

Keberadaan Respon Anti-HPV setelah mendapat dosis senamyal 3 regimen
GARDASIL



Terdapat bagian dari peserta yang mengikuti studi fase III, ditindaklanjuti dalam studi jangka panjang untuk keamanan, imunogenisitas, dan keefektifan. Jumlah IgG Luminex Immunoassay (IgG LIA) yang digunakan untuk menilai kesinambungan terhadap respon imun sebagai tambahan dari LIA.

Pada semua populasi (perempuan usia 9-45 tahun, laki-laki 9-26), puncak anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, dan anti-HPV 18 GMTs cLIA diobservasi pada bulan ke-7. Selanjutnya, GMTs menurun pada bulan ke-24 – 48 untuk kemudian stabil. Durasi dari imunitas setelah pemberian 3 dosis berseri telah diobservasi sampai 14 tahun setelah vaksinasi.

Anak perempuan dan laki-laki yang di vaksinasi GARDASIL pada umur 9-15 tahun dalam studi protocol awal 018 telah ditindaklanjuti pada sebuah studi perpanjangan. Bergantung pada tipe HPV, 60-96% dan 78-98% dari jumlah subyek menampilkan

hasil seropositive oleh cLIA dan IgG LIA masing-masing 10 tahun setelah vaksinasi (lihat pada table 8).

Table 8: Data imunogenisitas jangka panjang (populasi per-protocol) berdasarkan persentase subyek seropositif yang diukur dengan cLIA dan IgG LIA (Protokol 018) selama 8 tahun, pada anak perempuan dan laki-laki usia 9-15 tahun

	cLIA		IgG LIA	
	n	% subyek seropositif	n	% subyek seropositif
HPV 6	439	88%	387	94%
HPV 11	439	89%	387	89%
HPV 16	436	97%	382	100%
HPV 18	440	64%	385	89%

Perempuan yang divaksinasi GARDASIL di umur 16-23 tahun pada Protokol 015 uji awal telah ditindaklanjuti pada studi perpanjangan. Empat belas tahun setelah vaksinasi, 91%, 91%, 98% dan 52% menunjukkan hasil seropositif terhadap anti-HPV6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, dan anti-HPV 18 pada masing-masing cLIA, dan 98%, 98%, 100% dan 94% menunjukkan hasil seropositif terhadap anti-HPV6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, dan anti-HPV 18 pada masing-masing IgG LIA.

Perempuan yang divaksinasi Gardasil pada umur 24-45 tahun pada Protokol 019 uji awal telah ditindaklanjuti pada studi perpanjangan. Sepuluh tahun setelah vaksinasi, 79%, 85%, 94% dan 36% menunjukkan hasil seropositif terhadap anti-HPV6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, dan anti-HPV 18 masing-masing pada cLIA, dan 86%, 79%, 100% dan 83% menunjukkan hasil seropositif terhadap anti-HPV6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, dan anti-HPV 18 pada masing-masing IgG LIA.

Laki-laki yang divaksinasi Gardasil pada umur 16-26 tahun pada Protokol 020 uji awal telah ditindaklanjuti pada studi perpanjangan. Sepuluh tahun setelah vaksinasi, 79%, 80%, 95% dan 40% menunjukkan hasil seropositif terhadap anti-HPV6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, dan anti-HPV 18 masing-masing pada cLIA, dan 92%, 92%, 100% dan 92% menunjukkan hasil seropositif terhadap anti-HPV6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, dan anti-HPV 18 pada masing-masing IgG LIA.

Pada studi-studi tersebut, peserta yang menunjukkan hasil seronegatif untuk anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, dan anti-HPV 18 pada cLIA masih terlindungi dari penyakit klinis setelah tindak lanjut selama 14 tahun untuk perempuan usia 16-23 tahun, 10 tahun untuk perempuan usia 24-45 tahun, dan 10 tahun untuk laki-laki usia 16-26 tahun.

Bukti Respon Anamnestik (Memori Imun)

Bukti respon anamnestik terlihat pada individu yang telah divaksinasi yang seropositif terhadap tipe HPV terkait sebelum vaksinasi. Disamping itu, subset dari individu yang divaksinasi yang menerima dosis *challenge* Gardasil 5 tahun setelah onset vaksinasi, menunjukkan respons anamnestik yang cepat dan kuat yang melebihi anti-HPV GMTs yang diamati 1 bulan setelah dosis ke-3.

Respons Imun terhadap GARDASIL yang menggunakan jadwal pemberian 2-dosis

Sebuah uji klinik menunjukkan bahwa pada Bulan ke-7, respons imun pada anak perempuan usia 9-13 tahun (n=259) yang menerima 2 dosis GARDASIL (pada bulan 0, 6) tidak inferior dibandingkan respons imun pada perempuan dewasa usia 16-26 tahun (n=310) yang menerima 3 dosis GARDASIL (pada bulan 0, 2, 6). Durasi proteksi dari jadwal pemberian 2 dosis GARDASIL belum ditetapkan.

Satu kelompok bagian dalam peserta studi dari grup 2-dosis (n=50) telah ditindaklanjuti 5 tahun setelah vaksinasi (Bulan 60 Postdose 1). Diantara anak perempuan yang menerima 2 dosis vaksin, 96%, 100%, 100%, dan 84% tetap seropositif kepada anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, dan anti HPV 18, masing-masing dalam cLIA.

Farmakokinetik

Evaluasi uji klinik farmakokinetik tidak diperlukan untuk vaksin.

Data keamanan preklinik

Uji klinik toksisitas dan toleransi lokal pada dosis tunggal dan dosis berulang

menunjukkan tidak terdapat bahaya khusus terhadap manusia.

Gardasil menginduksi respons antibodi spesifik terhadap HPV tipe 6, 11, 16, dan 18 pada tikus hamil, setelah injeksi intramuskular baik satu atau multipel. Antibodi terhadap seluruh empat tipe HPV ditransfer kepada janin selama kehamilan dan kemungkinan selama menyusui. Tidak terdapat efek terkait perlakuan injeksi Gardasil dalam hal tanda-tanda perkembangan, tingkah laku, reproduksi, atau fertilisasi janin.

GARDASIL diberikan kepada tikus laki-laki dengan dosis protein total 120 mcg, yang kurang-lebih hampir sama dengan 200 kali dosis yang diberikan kepada manusia, didapatkan tidak terdapat efek reproduktif seperti fertilitas, jumlah sperma, dan motilitas sperma, dan tidak terdapat perubahan gross atau histomorfologik terkait vaksin pada testis dan tidak terdapat efek pada berat testis.

XIV. HAL TERKAIT FARMASEUTIKAL

Inkompatibilitas

Karena tidak menjalani uji klinik kompatibilitas, maka obat ini tidak boleh dicampur dengan obat lainnya.

Perhatian khusus untuk penyimpanan

Simpan dalam lemari pendingin (2°C-8°C). Jangan dibekukan. Simpan vial dalam karton agar terlindungi dari cahaya.

Perhatian khusus untuk pembuangan dan lainnya

Vaksin sebaiknya digunakan sebagaimana yang disediakan; tidak boleh diencerkan atau rekonstitusi. Gunakan dosis penuh sesuai rekomendasi.

Kocok dengan baik sebelum digunakan. Goyangkan dengan seksama segera sebelum diberikan untuk mempertahankan suspensi vaksin.

Produk obat parenteral harus diperiksa secara visual untuk memastikan tidak terdapat bahan partikulat dan perubahan warna sebelum pemberian. Buang produk bila terdapat partikulat atau bila tampak perubahan warna.

Penggunaan Vial Dosis Tunggal

Tarik 0,5 ml vaksin dari vial dosis tunggal menggunakan jarum steril dan siring bebas pengawet, antiseptik, dan deterjen. Begitu vial dosis tunggal ditusuk, maka vaksin harus segera ditarik dan vial dibuang.

Pembuangan

Obat yang tidak digunakan atau material sampah harus dibuang sesuai dengan persyaratan setempat.

Penggunaan siring

CATATAN: Harap gunakan salah satu jarum yang disertakan untuk pemberian obat. Pilih jarum yang sesuai untuk memastikan pemberian injeksi IM yang bergantung pada ukuran dan berat pasien anda. Pasang jarum dengan cara memutar searah jarum jam hingga jarum pas terpasang pada siring. Berikan seluruh dosis obat sesuai protokol standar. Terdapat dua label stiker bertuliskan detail nomor batch, tanggal kadaluarsa dan nama obat.

Pembuangan

Obat yang tidak digunakan atau material sampah harus dibuang sesuai dengan persyaratan setempat.

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Waktu Simpan: 36 bulan

Diproduksi oleh:

Merck Sharp & Dohme Corp.

West Point, PA 19486, U.S.A.

Diluluskan oleh:

Merck Sharp & Dohme Haarlem BV/MVD – Holland, Haarlem,
Netherlands

Didaftarkan oleh:

PT. Merck Sharp Dohme Pharma Tbk

Pasuruan, Jawa Timur

Dus, 1 siring @ 0.5 mL

- Reg. No.: DK11063602143A1

Dus, 1 vial @ 0.5 mL

- Reg. No.: DK11563500743A1

Dus, 10 vial @ 0.5 mL

- Reg. No.: DK11563500743A1

EU SPC&WPC-V0501-I-042019

PI Version 7.0