

GARDASIL™, suspensi untuk injeksi.

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

I. KELAS TERAPI

Gardasil adalah vaksin kuadriValen 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 aluminum 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 MENGEMUDI 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 *aluminum 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 *aluminum 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 *aluminum 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 respirasi, torasik, 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, nodul di tempat suntikan.

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 (IK-	Gardasil	Plasebo	% Efikasi*** pada
	Jumlah kasus	Jumlah kasus		Jumlah kasus	Jumlah kasus	

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

* 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 disebabkan	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	6	15	60,0
	9831	9896	(<0; 87,6)	9836	9904	(<0; 87,3)

*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 VaIN 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 yang 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 perpanjangan studi jangka panjang dalam Protokol 019, 685 perempuan berusia 24-45 tahun yang mendapatkan vaksinasi Gardasil pada studi dasar ditindaklanjuti. Pada populasi PPE, terdapat satu kasus penyakit HPV 16/18 terkait CIN kelas 2 atau yang lebih buruk teramati pada hari ke-1 sampai tahun ke-4 dan tidak terdapat kasus penyakit HPV (HPV tipe 6/11/16/18 yang terkait CIN pada semua kelas dan kutil kelamin) teramati pada tahun ke-4 sampai tahun ke-10.

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 = Amorphus 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 diatas *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 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 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.

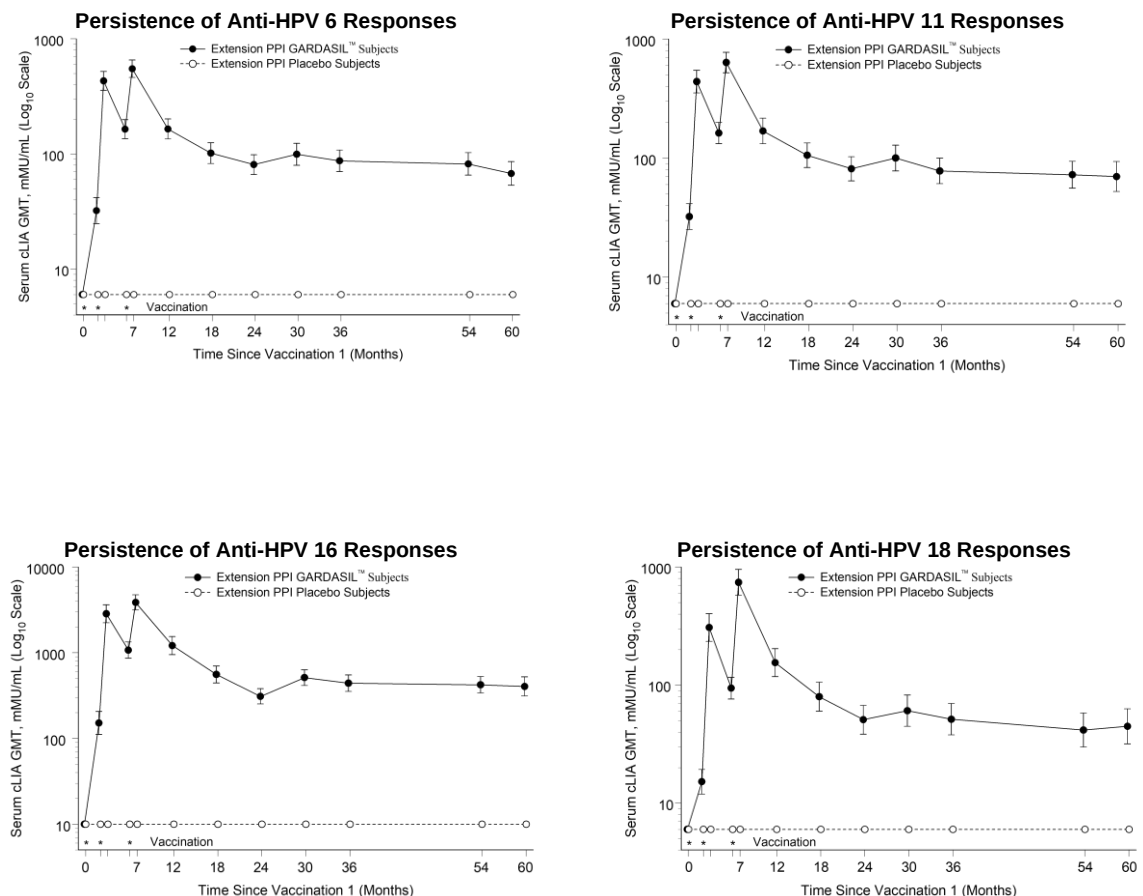
Berdasarkan temuan imunogenisitas ini, efikasi Gardasil pada anak laki-laki usia 9

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 divaksinasi GARDASIL pada umur 9-15 tahun dalam studi protokol awal 018 telah ditindaklanjuti pada sebuah studi perpanjangan. Bergantung pada tipe HPV, 60-96% dan 78-98% dari jumlah subyek menampilkan hasil seropositif 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 Anamnestic (Memori Imun)

Bukti respon anamnestic 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 anamnestic 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).

Pada tindak lanjut 36 bulan, GMT pada anak perempuan (2 dosis) tetap tidak inferior dengan GMT pada wanita (3 dosis) untuk semua 4 jenis HPV.

Durasi imunitas setelah jadwal 2 dosis telah diamati hingga 10 tahun setelah vaksinasi. Pada tindak lanjut 120 bulan, GMT pada anak perempuan (2 dosis, n = 35) tetap tidak

inferior dengan GMT pada wanita (3 dosis, n = 30) untuk semua 4 jenis HPV. Diantara anak perempuan yang menerima 2 dosis vaksin, tingkat seropositif adalah > 95% untuk HPV 6, 11, dan 16, dan > 80% untuk 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 histomorfologi 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 dan dikemas oleh:

Merck Sharp & Dohme LLC

770 Sumneytown Pike

West Point, Pennsylvania, 19486 USA

Dirilis oleh:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39, Haarlem, 2031 BN

Netherlands

Didaftarkan oleh:

PT Organon Pharma Indonesia Tbk

Pasuruan, Jawa Timur

Didistribusikan oleh:

PT Merck Sharp & Dohme Indonesia

Jakarta, Indonesia

Dus, 1 siring @ 0.5 mL

- Reg. No.: DKI1563500743A2

Dus, 1 vial @ 0.5 mL

- Reg. No.: DKI1563500743A1

S-WPC-V501-I-072024

PI Version 12.0