NusaGard

Suspensi untuk injeksi

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

KELAS TERAPI

NusaGard adalah vaksin kuadrivalen rekombinan yang melindungi terhadap Human Papillomavirus (HPV).

KOMPOSISI

Tiap 1 dosis (0,5 ml) mengandung :
Human Papillomavirus^1 Type 6 L1 protein^{2,3}.....20 µg
Human Papillomavirus^1 Type 11 L1 protein^{2,3} ..40 µg
Human Papillomavirus^1 Type 16 L1 protein^{2,3} ..40 µg
Human Papillomavirus^1 Type 18 L1 protein^{2,3} ..20 µg

^{1}Human 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

BENTUK SEDIAAN

Suspensi untuk injeksi.
Sebelum dikocok, NusaGard berbentuk cairan bening dengan endapan putih. Setelah dikocok menyeluruh akan menjadi cairan berawan putih.

INDIKASI

NusaGard 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 tinggi; dan kutil kelamin (kondiloma akuminata) yang disebabkan Human Papillomavirus (HPV) tipe 6, 11, 16 dan 18.
NusaGard 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 NusaGard harus sesuai dengan rekomendasi resmi.

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, NusaGard dapat diberikan sesuai dengan jadwal 2 dosis (0, 6 bulan).
Orang yang menerima dosis pertama NusaGard disarankan untuk menyelesaikan rangkaian vaksinasi dengan NusaGard (lihat bagian Peringatan dan Perhatian Khusus). Kebutuhan dosis booster belum ditetapkan.
Populasi anak-anak: Tidak ada pengalaman dengan penggunaan NusaGard 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.
NusaGard 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).

KONTRAINDIKASI

Hipersensitivitas terhadap zat aktif atau terhadap salah satu zat tambahan.
Individu yang mengalami gejala hipersensitivitas setelah menerima dosis NusaGard seharusnya tidak menerima dosis NusaGard lebih lanjut.
Pemberian NusaGard 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.

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 NusaGard (Lihat Kejadian Tidak Diinginkan). Oleh karena itu, harus diamati dengan seksama selama kurang lebih 15 menit setelah pemberian NusaGard.
Sebagaimana vaksin lainnya, vaksinasi dengan NusaGard mungkin tidak menghasilkan perlindungan di semua penerima vaksin. NusaGard 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.
NusaGard digunakan untuk profilaksis saja dan tidak berpengaruh pada infeksi HPV aktif atau penyakit yang sudah terdiagnosis. NusaGard 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.
NusaGard 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 NusaGard 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 NusaGard 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 NusaGard pada subyek dengan respons imun yang terganggu. Individu dengan respons imun yang terganggu, apakah karena penggunaan terapi imunosupresif 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 NusaGard dengan vaksin HPV lainnya.

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 NusaGard 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.
NusaGard 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 NusaGard. (Lihat bagian Efek yang tidak diinginkan).
Pemberian NusaGard 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 NusaGard menggunakan kontrasepsi hormonal selama periode vaksinasi. Penggunaan kontrasepsi hormonal tampaknya tidak mempengaruhi respons imun terhadap NusaGard.

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 NusaGard 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 NusaGard yang diberikan selama kehamilan tidak menunjukkan sinyal apapun terhadap keamanan. Namun, data ini tidak cukup untuk merekomendasikan penggunaan NusaGard selama kehamilan. Vaksinasi harus ditunda sampai setelah kehamilan.
Pada ibu menyusui yang diberikan NusaGard 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, NusaGard dapat diberikan kepada ibu menyusui.

EFEK PADA KEMAMPUAN MENGEMUDI DAN PENGGUNAAN MESIN

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

EFEK YANG TIDAK DIINGINKAN

Dalam 7 uji klinik (6 plasebo-terkontrol), individu diberikan NusaGard 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 NusaGard 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 NusaGard dan 7.995 individu yang menerima plasebo.
Reaksi tidak diinginkan berikut ini terkait dengan vaksin yang diamati terjadi diantara penerima NusaGard 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 (≥1 / 10); sering (≥1 / 100, <1/10); tidak sering (≥ 1 / 1000, <1/100); jarang (≥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 NusaGard 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 NusaGard 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 NusaGard 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 respirasi, torasik, dan mediastinal
Sangat jarang: bronkospasme
Gangguan jaringan kulit dan subkutan
Jarang: urtikaria. Sembilan kasus (0,06%) dari urtikaria dilaporkan pada kelompok NusaGard 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 NusaGard dan 13.617 orang yang menerima plasebo, ada 39 kasus artritis/artropati nonspesifik yang dilaporkan, 24 dalam kelompok NusaGard dan 15 pada kelompok plasebo.
Dalam uji klinik yang melibatkan 843 laki-laki remaja sehat dan perempuan usia 11-17 tahun, pemberian dosis pertama NusaGard bersama dengan vaksin booster kombinasi difteri, tetanus, pertusis [aselular, komponen] dan poliomielitis [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 diiingkan ini dilaporkan secara sukarela dari populasi yang jumlahnya tidak pasti, sehingga tidak memungkinkan untuk menghitung frekuensi atau menyatakan hubungan kausal seluruh kejadian ini terhadap pajanan vaksin.
Infeksi dan 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, ensefalomielitis diseminata akut.
Gangguan gastrointestinal: mual, muntah.
Gangguan muskuloskeletal dan jaringan pengikat: arthralgia, mialgia.
Gangguan umum dan kondisi tempat penyuntikan: astenia, menggigil, kelelahan, malaise.

OVERDOSIS

Terdapat beberapa laporan mengenai pemberian dosis NusaGard yang lebih tinggi dari yang direkomendasikan.
Secara umum, profil efek samping yang dilaporkan untuk overdosis sama dengan dengan dosis tunggal yang direkomendasikan untuk NusaGard.

FARMAKOLOGI

Farmakodinamik
Mekanisme kerja
NusaGard adalah vaksin kuadrivalen 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 NusaGard pada perempuan usia 16-45 tahun dan pada laki-laki usia 16-26 tahun pada pembuktian imunogenisitas NusaGard untuk anak dan remaja usia 9 sampai 15 tahun
Uji Klinik
Efikasi pada perempuan usia 16 sampai 26 tahun
Efikasi NusaGard 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. NusaGard 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 NusaGard 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 diperlihat 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 NusaGard dievaluasi terhadap CIN 3 dan AIS yang disebabkan HPV 16/18.

Tabel 1: Analisis efikasi NusaGard 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.

GTIN:08994957004674
Edisi:030226-HPV1ds

Pada akhir uji klinik dan dalam protokol gabungan,

- Efikasi NusaGard terhadap CIN 1 yang disebabkan HPV 6-, 11-, 16-, 18- adalah 95,9% (CI-95%: 91,4; 98,4).
- Efikasi NusaGard terhadap CIN (1, 2, 3) atau AIS yang disebabkan HPV 6-, 11-, 16-, 18- adalah 96,0% (CI-95%: 92,3; 98,2).
- Efikasi NusaGard 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 NusaGard terhadap kutil kelamin yang disebabkan oleh HPV 6-, 11-, 16-, 18adalah 99,0% (CI-95%: 96,2; 99,9).

Dalam Protokol 012 efikasi NusaGard terhadap 6 bulan infeksi persisten [sampel positif pada dua atau lebih kunjungan yang berturut-turut dalam 6 bulan terpisah (± 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 olehtipe HPV lain yang relevan dengan vaksin namun belum menginfeksinya.
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 NusaGard 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	9696		9836	9904	
CIN 3 yang disebabkan HPV 16/18	83	127	34,3 (12,7; 50,8)	103	191	46,0 (31,0; 57,9)
	9831	9696		9836	9904	
AIS yang disebabkan HPV 16/18	5	11	54,3 (<0; 87,6)	6	15	60,0 (<0; 87,3)
	9831	9696		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 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 NusaGard 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 NusaGard 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 NusaGard tidak memengaruhi perjalanan infeksi atau penyakit yang ada di awal vaksinasi.
Dampak terhadap Prosedur Terapi Servikal Definitif
Dampak NusaGard 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), NusaGard 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 NusaGard 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, signifikasi 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 kasus	Plasebo kasus	% Efikasi	CI-95%
(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 NusaGard 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 NusaGard 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 NusaGard 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 NusaGard 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 (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 NusaGard 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 NusaGard 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.
NusaGard 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 NusaGard pada Populasi PPE Anak Laki-laki dan Laki-laki usia 16 sampai 26 tahun untuk Tipe HPV Vaksin

Endpoint	GARDASIL N	GARDASIL Jumlah kasus	Kontrol AAHS N	Kontrol AAHS Jumlah kasus	% Efikasi (CI-95%)
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 NUSAGARD terhadap penyakit anal (neoplasia intraepitelial anal dan kanker anal) pada populasi 598 (NUSAGARD = 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.
NUSAGARD 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 NUSAGARD 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 N	GARDASIL Jumlah Kasus	AAHS Control N	AAHS Control Jumlah Kasus	% Efikasi (IK-95%)
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 NusaGard 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 NusaGard dinilai pada 20.132 (NusaGard n = 10,723; plasebo n = 9,409) anak perempuan dan perempuan dewasa usia 9 hingga 26 tahun, 5.417 (NusaGard 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 hinggga 45 tahun (NusaGard n = 1,911; plasebo n = 1.908).
Imunoassays 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 NusaGard 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 NusaGard 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 NusaGard 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 NusaGard menjadi seropositif anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, dan anti-HPV 18, setelah 1 bulan paska-dosis 3. NusaGard 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-o ff serostatus selama follow-up jangka panjang uji klinik fase III (lihat dibawah ini Respons Imun Persisten NusaGard dalam Berbagai Uji Klinik).
Menjembatani Efikasi NusaGard pada Perempuan Dewasa ke Anak Perempuan
Sebuah uji klinik (Protokol 016) yang membandingkan imunogenisitas NusaGard 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 NusaGard 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 NusaGard 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).

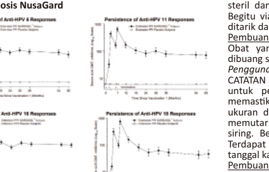
Menjembatani Efikasi NusaGard pada Laki-laki Dewasa ke Anak Laki-laki
Tiga uji klinik (Protokol 016, 018 dan 020) digunakan untuk membandingkan imunogenisitas NusaGard pada anak laki-laki usia 9 hingga 15 tahun dengan laki-laki dewasa usia 16 hingga 26 tahun. Dalam kelompok vaksin, 97,4 hingga 99,9% 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.
Tabel 7: Membandingkan imunogenisitas antara anak laki-laki usia 9 hingga15 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 NusaGard 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 NusaGard 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 NusaGard pada Berbagai Uji Klinik
Figur 1 Keberadaan Respon Anti-HPV setelah mendapat regimen 3 dosis NusaGard



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 daric 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 NusaGard 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).
Tabel 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 NusaGard di umur 16-23 tahun pada Protokol 015 uji awal telah ditindaklanjuti pada studi perpanjangan. Empat belas tahun seletah vaksinasi, 91%, 91%, 98% dan 52% menunjukan 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% menunjukan hasil seropositif terhadap anti-HPV6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, dan anti-HPV 18 pada masing-masing IgG LIA.
Perempuan yang divaksinasi NusaGard pada umur 24-45 tahun pada Protokol 019 uji awal telah ditindaklanjuti pada studi perpanjangan. Sepuluh tahun seletah vaksinasi, 79%, 85%, 94% dan 36% menunjukan 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% menunjukan hasil seropositif terhadap anti-HPV6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, dan anti-HPV 18 pada masing-masing IgG LIA.
Laki-laki yang divaksinasi NusaGard pada umur 16-26 tahun pada Protokol 020 uji awal telah ditindaklanjuti pada studi perpanjangan. Sepuluh tahun seletah vaksinasi, 79%, 80%, 95% dan 40% menunjukan 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% menunjukan 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 menunjukan 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 challange NusaGard 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 NusaGard 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 NusaGard (pada bulan 0, 6) tidak inferior dibandingkan respons imun pada perempuan dewasa usia 16-26 tahun (n=310) yang menerima 3 dosis NusaGard (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. Di antara anak perempuan yang menerima 2 dosis vaksin, tingkat seropositif adalah> 95% untuk HPV6, 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.
NusaGard 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 NusaGard dalam hal tanda-tanda perkembangan, tingkah laku, reproduksi, atau fertilisasi janin.
NusaGard 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.

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 Pre-filled syringe
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.

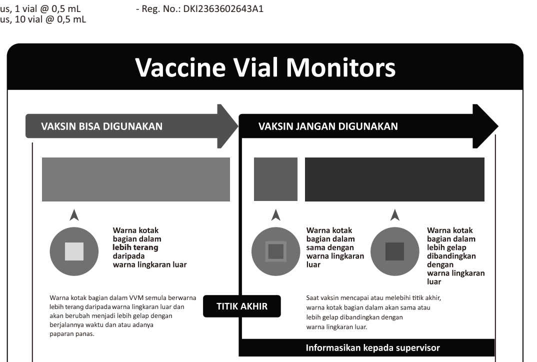
HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Waktu Simpan : 36 bulan

Diproduksi oleh/Manufactured by :
Merck Sharp & Dohme LLC
West Point, PA 19486, USA

Diregistrasikan dan dikemas oleh/
Registered and packed by :
PT Bio Farma (Persero)
Jl. Pasteur No.28, Bandung, Indonesia

Dus, 1 vial @ 0,5 mL - Reg. No.: DKI2363602643A1
Dus, 10 vial @ 0,5 mL


Vaccine Vial Monitors
VAKSIN BISA DIGUNAKAN
VAKSIN JANGAN DIGUNAKAN
Warna kotak bagian dalam lebih terang daripada warna lingkaran luar
Warna kotak bagian dalam sama dengan warna lingkaran luar
Warna kotak bagian dalam lebih gelap dibandingkan dengan warna lingkaran luar
TITIK AKHIR
Informasikan kepada supervisor
Paparan panas kumulatif dari waktu ke waktu

Warna kotak bagian dalam VVM semula berwarna lebih terang daripada warna lingkaran luar dan akan berubah menjadi lebih gelap dengan berjalannya waktu dan atau adanya paparan panas.

Saat vaksin mencapai atau melebihi titik akhir, warna kotak bagian dalam akan sama atau lebih gelap dibandingkan dengan warna lingkaran luar.

Vaccine Vial Monitor (VVM) merupakan bagian dari label NusaGard yang di produksi oleh TempTime. Noktah berwarna yang muncul pada etiket vial adalah VVM. Ini adalah noktah yang sensitif terhadap suhu-waktu (time temperature sensitive) dan berfungsi sebagai indikator adanya akumulasi paparan panas yang dialami oleh vial (vaksin). Hal tersebut merupakan petunjuk bagi pemakai apakah vaksin masih dapat digunakan atau tidak.cincin atau lebih gelap dari warna cincin, maka vial harus dibuang.Interpretasi VVM sederhana. Fokus pada kotak di tengah. Warnanya akan berubah secara bertahap. Selama warna kotak ini lebih terang dari warna cincinnya, maka vaksin dapat digunakan. Segera setelah kotak pusat berwarna sama dengan warna cincin atau lebih gelap dari warna cincin, maka vial harus dibuang.

GTIN:08994957004674
Edisi:030226-HPV1ds

Manufactured	: PT Bio Farma (Persero)	Final Folding	: 60 x 28 mm
Address	: Jl. Pasteur No 28 Bandung 40161	Folding	: 6 Folding
Product	: Leaflet HPV (2D Barcode)	Color	: 1 Colors
Material	: HVS 60-70 gsm	■ Pantone Black U	
Dimension	: 240 x 224 mm, ± 2 mm		
Scale	: 100 %		
Edition	: 030226-HPV1ds		
Note	: -		

DISETUJUI OLEH BPOM : 20/05/2026

Final Folding Dimension : 60 x 28 mm

ID : EREG100409VR12600083