

**Public Assessment Report (Initial)**

**GARDASIL**

**INFORMASI PRODUK**

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Product Name           | : GARDASIL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Dosage form            | : Injeksi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Drug substance         | : Setiap 0,5 mL mengandung: <ul style="list-style-type: none"><li>• Human papillomavirus type 6 L1 protein 20 mcg</li><li>• Human papillomavirus type 11 L1 protein 40 mcg</li><li>• Human papillomavirus type 16 L1 protein 40 mcg</li><li>• Human papillomavirus type 18 L1 protein 20 mcg</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Packaging              | : Dus, 1 syringe @ 0,5 ml<br>Dus, 1 vial @ 0,5 ml                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Applicant              | : PT. Merck Sharp & Dohme Indonesia, Jakarta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Produsen               | : Merck & Co. Inc, USA, dikemas oleh Merck Sharp & Dohme, Haarlem BV/MVD, Belanda (syringe)<br>Merck & Co. Inc, USA, dikemas oleh Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited, Australia (vial)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Kategori registrasi    | : Registrasi produk biologi baru                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Indikasi yang diajukan | : <i>Gardasil is a vaccine for the prevention of high-grade cervical dysplasia (CIN 2/3), cervical carcinoma, high-grade vulvar dysplastic lesions (VIN 2/3), and external genital warts (condyloma acuminata) causally related to Human Papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, and 18.</i><br><i>The indication is based on the demonstration of efficacy of Gardasil in adult females 16-26 years of age and on the demonstration of immunogenicity of Gardasil in 9-to 15-year old children and adolescents. Protective efficacy has not been evaluated in males (see section Pharmacodynamic properties).</i><br><i>The use of Gardasil should be in accordance with official recommendations.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Posologi yang diajukan | : <i>The primary vaccination series consists of 3 separate 0.5 ml doses administered according to the following schedule: 0,2, 6 months.</i><br><i>If an alternate vaccination schedule is necessary, the second dose should be administered at least one month after the first dose and the third dose should be administered at least 3 months after the second dose. All three doses should be given within a 1-year period.</i><br><i>The need for a booster dose has not been established.</i><br><i>Paediatric population: Gardasil is not recommended for use in children below 9 years of age due to insufficient data on immunogenicity, safety and efficacy (see section Pharmacodynamic properties).</i><br><i>The vaccine should be administered by intramuscular injection. The preferred site is the deltoid are of the upper arm or in the higher anterolateral area of the thigh.</i><br><i>Gardasil must not be injected intravascularly. Subcutaneous and intradermal administration have not been studied, and therefore are not recommended (see action special precaution for disposal and other handling).</i> |

**PENGANTAR**

Infeksi human papillomavirus (HPV) saat ini merupakan penyakit menular seksual yang paling umum di seluruh dunia. Sebanyak 13 dari 40 jenis HPV ini sangat karsinogenik. Data WHO menunjukkan bahwa prevalensi infeksi HPV di dunia berkisar 9-13% dan menyebabkan kematian sebanyak ~300.000 per tahun. HPV adalah virus DNA rantai ganda yang menginfeksi sel epitel dan secara signifikan terkait dengan neoplasia intraepitel serviks (CIN) tingkat rendah, kondiloma genital, dan kanker serviks. HPV dianggap sebagai penyebab utama kanker serviks, yang merupakan jenis kanker paling umum kedua penyebab kematian pada wanita di seluruh dunia. Di Indonesia, kanker serviks merupakan jenis kanker terbanyak (~36% kanker pada wanita).

Jenis HPV diklasifikasikan ke dalam beberapa kategori berdasarkan hubungannya dengan kanker pada manusia. Studi epidemiologi tentang prevalensi jenis HPV pada kanker serviks menunjukkan beberapa perbedaan geografis. Namun, di seluruh dunia sebagian besar kanker serviks terkait dengan dua jenis, yaitu HPV tipe 16 (~55%) dan HPV tipe 18 (~15%). Kontribusi HPV 16 dan HPV 18 terhadap CIN tingkat tinggi dan kanker vulva, vagina, dan anus terkait HPV serupa dengan yang ditemukan pada kanker serviks. HPV tipe 6, 11, 16, dan 18 bersama-sama menyebabkan ~35% kasus CIN 1. HPV 6 dan HPV 11 secara berurutan menyebabkan sekitar 90% kutil kelamin serta 10% dan 20% lesi CIN 1, tetapi tidak terkait dengan kanker serviks atau anus. Data ini merupakan dasar pemilihan empat tipe HPV yaitu tipe 6, 11, 16, dan 18 yang terkandung di dalam vaksin HPV ini. Berdasarkan data distribusi tipe HPV di RSCM, HPV tipe 16 dan 18 merupakan tipe virus HPV terbesar dengan jumlah masing-masing ~40%.

Gardasil dibuat dengan platform Virus-like Particles (VLPs) yang bekerja dengan cara menginduksi respon antibodi spesifik terhadap HPV untuk menetralkan virus HPV penginfeksi dengan mencegah terjadinya endositosis ke dalam sel epitel basal.

## ASPEK MUTU

Gardasil mengandung zat aktif Virus-like Particles (VLPs) dari protein kapsid utama rekombinan (L1) HPV tipe 6, 11, 16, dan 18. Protein rekombinan yang membentuk VLP diproduksi secara terpisah melalui fermentasi di dalam *Saccharomyces cerevisiae* rekombinan. VLP dari masing-masing tipe diadsorpsi menggunakan adjuvan aluminium hidroksifosfat sulfat amorf, dan diformulasikan dengan natrium klorida, L-histidin, polisorbitat 80, natrium borat, dan air untuk injeksi. Produk jadi vaksin dipresentasikan sebagai suspensi steril di dalam kemasan syringe dan vial untuk injeksi intramuskular.

### Zat Aktif

Zat aktif terdiri dari 4 jenis Monovalent Bulk Adsorbed Products (MBAP). Komponen aktif dalam setiap MBAP adalah Virus-like Particles (VLPs) yang terdiri dari protein kapsid utama rekombinan (L1), yang diproduksi dalam *Saccharomyces cerevisiae* rekombinan. L1 adalah protein struktural utama dari kapsid human papillomavirus.

Secara garis besar, proses pembuatan zat aktif terdiri dari dua tahap utama: 1) fermentasi dan pemanenan sel ragi rekombinan, dan 2) pemurnian VLP dan adsorpsi VLP ke dalam adjuvan yang mengandung aluminium untuk membentuk MBAP. Proses pembuatan zat aktif tersebut telah divalidasi secara prospektif. Validasi juga telah dilakukan terhadap filter, kolom dan proses aseptis. Karakterisasi terhadap struktur, *impurities* dan karakteristik lainnya telah dilakukan pada 3 betas skala produksi untuk setiap tipe HPV.

Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan dan hasil analisis betas pada minimal 4 betas zat aktif untuk setiap tipe HPV menunjukkan hasil yang memenuhi syarat. Metode uji yang digunakan juga sudah tervalidasi dan memenuhi syarat. Studi stabilitas zat aktif telah dilakukan pada kondisi penyimpanan jangka panjang pada suhu 2-8°C dan kondisi dipercepat pada suhu 23-27°C.

### Produk Jadi

Proses pembuatan produk jadi terdiri dari dua tahap utama yaitu formulasi dan pengisian secara aseptis ke dalam kemasan kemasan primer syringe dan vial. Proses produksi telah divalidasi. Semua betas validasi memenuhi kriteria penerimaan dan memenuhi spesifikasi pelulusan.

Spesifikasi produk jadi telah ditetapkan. Metode pengujian yang digunakan telah divalidasi. *Shelf-life* untuk semua kemasan akhir yaitu 36 bulan pada suhu 2-8°C.

Eksipien yang digunakan adalah adjuvan aluminium hidroksifosfat sulfat amorf, natrium klorida, L-histidin, polisorbitat 80, natrium borat, dan air untuk injeksi. Aluminium hidroksifosfat sulfat merupakan eksipien non kompendial sedangkan eksipien lainnya sesuai dengan Ph.Eur. Tidak ada eksipien bersumber hewan.

## ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

### Studi Nonklinik

#### 1. Studi farmakologi

Studi untuk menilai imunogenisitas vaksin monovalent HPV 6, 11, 16, 18 L1 VLP dan/atau vaksin quadrivalent HPV 6, 11, 16, 18 L1 VLP dilakukan pada *non-human primates* (rhesus macaques,

- chimpanzees, African Green monkeys). Hasil studi menunjukkan bahwa Gardasil maupun komponen monovalennya yang diberikan secara intramuskular dapat menginduksi respon imun untuk menghasilkan antibodi terhadap tipe HPV VLP yang ada dalam vaksin. Serum antibodi terhadap keempat tipe HPV terbukti menetralkan infeksi pseudovirus pada sel karsinoma serviks (C33A) yang menunjukkan potensi vaksin HPV VLP untuk melindungi terhadap infeksi HPV. Isotipe antibodi menunjukkan adanya respon Th2 sel T.
2. Studi farmakokinetik
- Tidak ada studi farmakokinetik yang dilakukan, sesuai dengan *Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines* (CPMP/SWP/465/95). Adjuvan aluminium hidroksifosfat sulfat amorf telah digunakan pada vaksin lain yang disetujui sehingga tidak diperlukan studi lebih lanjut pada adjuvan tersebut.
3. Studi toksikologi
- a. Studi toksisitas dosis tunggal pada tikus dan mencit menunjukkan vaksin dapat ditoleransi dengan baik hingga dosis 1.200 kali lipat dari dosis manusia (pada tikus) dan hingga 300 kali lipat lebih dari dosis manusia (pada mencit). Tidak ada efek yang terkait vaksin uji pada mortalitas, tanda-tanda fisik, atau berat badan selama periode observasi 14 hari.
- b. Studi toksisitas dosis berulang selama 10 minggu pada tikus BALB/c menunjukkan tidak ada perubahan pada tanda-tanda fisik, penambahan berat badan, konsumsi makanan, hematologi, atau biokimia serum. Terdapat pembesaran (hiperplasia) kelenjar getah bening iliaka dan perubahan mikroskopis pada kelenjar getah bening dan pada otot di tempat suntikan (inflamasi). Meskipun ada sedikit peningkatan keparahan infiltrasi seluler pada otot di beberapa hewan yang disuntik vaksin, kerusakan keseluruhan di tempat suntikan tidak lebih parah dibandingkan dengan kelompok kontrol. Vaksin ditoleransi dengan baik hingga dosis 1,450 kali lebih besar dari dosis manusia.
- c. Studi toksisitas reproduksi pada Sprague-Dawley rats betina menunjukkan bahwa tidak ada bukti dari perkembangan toksisitas dan antibodi ditransfer ke keturunannya selama kehamilan dan juga kemungkinan menyusui. Vaksin ditoleransi dengan baik hingga dosis 300 kali lebih besar dari dosis manusia.
- d. Studi toleransi lokal pada kelinci menunjukkan Gardasil dapat menyebabkan iritasi minimal di tempat suntikan.

Studi Klinik

Diserahkan 12 studi klinik dengan rincian sebagai berikut.

Studi fase I dan fase II (HPV monovalent):

| Study Protocol                               | No. of study centres/ locations/date | Study vaccine No/study arm                                                                              | No subjects and age group                               | Primary Endpoint                                                                                                                                          | Durati on follow-up |
|----------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| P001<br>Phase I<br><br>Dose escalating study | US (n=2 sites)<br><br>1997-2002      | HPV 11 VPL vaccine (10/20/50/100 mcg)/ Placebo<br><br>N=112 / 28<br><br>3 doses 0, 2, 6 months + subset | N=140<br><br>18- to 25- year old women (HPV 11/6-naïve) | - Percentage of subjects achieving anti-HPV 11 serum RIA* levels $\geq$ 200mMU/ml** and neutralizing antibody (xenograft anti-HPV 11 NT-assay) at month 7 | 3 years             |

|                                                       |                                  |                                                                                               |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |           |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|                                                       |                                  | dose 4 at month 12                                                                            |                                                    | - Safety and tolerability                                                                                                                                                                                                                        |           |
| <b>P002</b><br>Phase I<br><br>Dose escalating study   | US (n=1 site)<br><br>1998-2001   | HPV <b>16</b> VLP vaccine (10/40/80mcg) /Placebo<br><br>N=82 / 27<br>3 doses 0, 2, 6 months   | N=109<br><br>18- to 25- year old women (HPV-naïve) | - Percentage of subjects achieving anti-HPV 16 serum RIA levels $\geq 20\text{mMU/ml}$ at month 7<br>-Persistence of anti-HPV 11<br>- Safety and tolerability                                                                                    | 3 years   |
| <b>P006</b><br>Phase I                                | US (n=3 sites)<br><br>2000-2001  | HPV <b>18</b> VPL vaccine (80mcg) / Placebo<br><br>N=27 / 13<br>3 doses 0, 2, 6 months        | N=40<br><br>16- to 23- year old women              | - Percentage of subjects achieving anti-HPV 18 serum RIA levels $\geq 200\text{mMU/ml}$ at month 7<br><br>- Safety and tolerability                                                                                                              | 7 months  |
| <b>P004</b><br>Phase IIa<br><br>Dose escalating study | US (n=15 sites)<br><br>1998-2001 | HPV <b>16</b> VLP vaccine (10/20/40/80mcg)/ Placebo<br><br>N=428 / 52<br>3 doses 0,2,6 months | N=480<br><br>18- to 25- year old women             | - Percentage of subjects achieving anti-HPV 16 serum cRIA levels $\geq 20\text{mMU/ml}$ and neutralizing antibody at month 7<br><br>- Safety and tolerability                                                                                    | 2 years   |
| <b>P005</b><br>Phase IIb                              | US (n=16 sites)<br><br>1998-2004 | HPV <b>16</b> VLP vaccine (40mcg) /Placebo<br><br>N=1204 / 1205<br>3 doses 0,2,6 months       | N=2409<br><br>16- to 23- year old women            | <b>Primary: Efficacy:</b> Prevention of persistent HPV16 infection cf placebo- <b>Safety</b> and tolerability<br><b>-Immunogenicity:</b> Anti-HPV 16 levels (RIA) and correlate of protection. -Long-term persistence of anti- HPV 16 antibodies | 3.5 years |

\* RIA: Radioimmunoassay  
\*\* mMU/ml: milli Merck Units per milliliter

Studi fase II/III (HPV quadrivalent)

| Study Protocol                                                                                    | No. of study centres / locations/date                 | Study vaccine No/study arm                                                                                                                                    | No subjects and age group                 | Primary Endpoint                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Duration                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>P007</b><br>Phase IIb<br><br><i>Part A:</i> Dose-escalation<br><br><i>Part B:</i> Dose-ranging | US, Brazil, Scandinavia (n=23 sites)<br><br>2000-2004 | Quadrivalent HPV (Types 6,11, 16,18) L1 VLP vaccine (20/40/40/20mcg 40/40/40/40mcg 80/80/40/80mcg) /Placebo<br><br><i>Part A</i> n=52<br><i>Part B</i> n=1106 | N=1158<br><br>16- to 23- year old females | <i>Part A:</i> General tolerability<br><br><i>Part B:</i> Identify a formulation with acceptable type specific anti-HPV responses (cRIA) for phase 3<br>Investigate anti cLIA levels:<br>- Ab kinetics/ seroconversion<br>- General tolerability<br><b>Secondary: Efficacy endpoints.</b><br>HPV 6/11/16/18–related persistent infection, EGL, CIN, AIS and or cervical cancer | Mean: 2.4 yrs<br>Median 3.0 yrs  |
| <b>P011</b><br>Phase III<br><b>Substudy to P013</b><br><br>Concomitant Hep B vaccine              | US, Europe, Peru, Brazil (n=21)<br><br>2001-2004      | Quadrivalent HPV (Types 6,11, 16, 18) L1VLP vaccine (20/40/ 40/20mcg) / Hepatitis B vaccine/ Placebo<br><br>3 doses 0, 2, 6 months                            | N=1877<br><br>16- to 23- year old females | -Evaluation of concomitant administration of HPV vaccine and hepatitis B vaccine regarding immune interferences as measured by GMTs *(HPV) and seroconversion rates at Week 4 postdose 3<br><br>-Safety and tolerability of co-administration                                                                                                                                  | 7 months<br><br>(FU within P013) |

|                                                                                                                       |                                                                                            |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>P012</b><br>Phase III<br><i>Substudy to P013</i><br><br>Bridging study to P005                                     | US, Canada, Europe, Latin Am, Australia, New Zealand, Asia, Russia, (n=48 sites) 2002-2004 | Quadrivalent HPV (Types 6,11, 16, 18) L1 VLP vaccine (20/40/ 40/20mcg) / HPV16 L1 VLP vaccine/ Placebo<br><br>N=1784/ 304/ 1794                            | N=3882<br><br>16- to 23- year old females                                                                                                                                                                                  | -Non-inferiority of the monovalent HPV 16 L1 vaccine to quadrivalent HPV vaccine with respect to anti-HPV 16 response (GMTs) at 4 weeks post-dose 3                                                                                                                                                                              | 7 months<br><br>(FU within P013) |
| <b>P013</b><br>Phase III efficacy study                                                                               |                                                                                            | Quadrivalent HPV (Types 6,11, 16, 18 ) L1 VLP (20/40/40/20 mcg) / placebo<br><br>N=2732 / 2717                                                             | N=5455<br>16- to 23-year old females                                                                                                                                                                                       | Persistence of immune response                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1.5 years<br><br>(FU 48 months)  |
| <b>P015</b><br>Phase III<br><i>Substudy:</i><br>Lot-to-lot consistency                                                | North America, Europe, Latin Am, Singapore (n=80 sites) -Feb to May 2003                   | Quadrivalent HPV (Types 6,11, 16,18) L1 VLP vaccine (20/40/ 40/20mcg) 3 vaccine lots<br>N=500 / 510 / 504                                                  | N=1514<br><br>16- to 23- year old females                                                                                                                                                                                  | <i>Substudy:</i> -<br>Demonstration that 3 vaccine lots induce a consistent anti-HPV 6,11,16,18 response 4 weeks post-dose 3<br>- Long-term persistence of antibody response                                                                                                                                                     | 1.5 years<br><br>(FU 48 months)  |
| <b>P016</b><br>Phase III<br><br><i>Substudies:</i><br><b>A)</b> Adolescent Bridging study<br><br><b>B)</b> End Expiry | US, Canada, Europe, Latin America, Asia (n=61 sites) 2002-2004                             | <b>A)</b> Quadrivalent HPV (Types 6,11, 16,18) L1 VLP vaccine (20/40/ 40/20mcg)<br><br><b>B)</b> 20%/ 40%/ 60%/ 100% formulations<br>N=503/ 513/ 508/ 1017 | Total: 3,055<br><b>A)</b> N=1525<br>10-15 -year old <b>males</b> (n=508)<br>10-15 -year old females (n=506)<br>16-23-year old females (n=511)<br><br><b>B)</b> N=2545<br>10-15 -year old females<br>16-23-year old females | <b>A) Adolescent substudy:-</b><br>Non-inferiority of the younger age group cf 16-23 year- old females with respect to GMTs at Week 4 post-dose 3<br>- Safety and tolerability<br><br><b>B) Expiry dose substudy:</b><br>-Identify the minimum partial dose formulation that is similar to full dose (GMTs at Week 4 postdose 3) | 7 months                         |
| <b>P018</b><br>Phase III                                                                                              | Europe, North America, Latin America, Asia (n=47 sites) 2003-2005                          | Quadrivalent HPV (Types 6,11, 16,18) L1 VLP vaccine (20/40/ 40/20mcg)/ Placebo (non-Alum) 1184 / 597                                                       | N=1781<br>9-15 year-old females (n=939)<br>9-15 year-old <b>males</b> (n=842)                                                                                                                                              | <u>Primary:</u> Safety and tolerability<br>-Non-inferiority of boys to girls with respect to GMTs at Week 4 post-dose 3.<br>-Persistence of anti-HPV response                                                                                                                                                                    | 7 month<br><br>(18 months)       |

\*GMTs: Geometric Mean Titres

Studi penentuan efikasi klinis:

| Study Protocol           | No. of study centres / locations/dates      | Study vaccine No/study arm                                  | No subjects and age group                             | Primary Endpoint                                                                                                             | Duration Post-7 mo FU                          |
|--------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>P005</b><br>Phase IIb | USA (n=16 sites)<br><br>Oct 1998 - Sep 2001 | HPV 16 L1 VLP vaccine (40mcg)/ Placebo<br><br>(1193 / 1198) | N=2,409<br>16- to 23- year-old women<br>Mean 21.5 yrs | 1. Safety and tolerability of vaccine, 3 doses<br>2. <u>Efficacy</u> in prevention of persistent HPV 16 infection cf placebo | Mean:<br>3.1 years<br><br>Median:<br>4.0 years |

|                                                   |                                                                                                     |                                                                                                                                       |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                           |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P007</b><br>Phase IIb<br>Dose-ranging<br>study | USA, Europe<br>Latin America<br>(n=23 sites)<br><br>May 2000 - May<br>2004                          | Quadrivalent HPV<br>VLP vaccine<br>(20/40/40/20mcg<br>40/40/40/40mcg<br>80/80/40/80mcg)<br>or Placebo<br>Part A n=52<br>Part B n=1106 | N=1,158<br><br>16- to 23-<br>year-old<br>women<br><br>Mean 20.0<br>yrs         | 1. Identify formulations with<br>acceptable type specific anti-<br>HPV responses<br>2. Efficacy in prevention of<br>persistent HPV 6,11, 16, 18<br>infection and clinical disease of<br>placebo<br>3. General tolerability                                                                                                                                                         | Mean:<br>2.4 years<br><br>Median<br>3.0 years                                                             |
| <b>P013</b><br>Phase III<br><br><b>FUTURE I</b>   | North Am, Latin<br>America, Europe,<br>Asia-Pacific<br>(n=62 sites)<br><br>Dec 2001 - July<br>2005  | Quadrivalent HPV<br>VLP vaccine<br>20/40/40/20mcg<br>/ Placebo<br><br>(2717 / 2725)                                                   | N=5,455<br><br>16- to 23-<br>year-old<br>women<br><br>Mean<br>20.3yrs          | <u>Co-primary endpoint:</u><br>i) <u>External genital lesion:</u><br>efficacy in reducing HPV<br>6,11,16,18-related genital warts,<br>VIN, VaIN, vulvar or vaginal<br>cancer of placebo<br>ii) <u>Cervical endpoint:</u> efficacy in<br>reducing the incidence of HPV<br>6,11, 16,18-related CIN (any<br>grade), AIS or cervical cancer of<br>placebo<br>- Safety and tolerability | Mean:<br>1.7 years<br><br>Median:<br>2.4 years                                                            |
| <b>P015</b><br>Phase III<br><br><b>FUTURE II</b>  | North Am, Latin<br>America, Europe,<br>Asia-Pacific<br>(n=90 sites)<br><br>June 2002 - June<br>2005 | Quadrivalent HPV<br>VLP vaccine<br>20/40/40/20mcg<br>/ Placebo<br><br>(6082 / 6075)                                                   | N=12,167<br><br>16- to 23<br>(26) - year-<br>old women<br><br>Mean 19.9<br>yrs | <u>Primary Cervical endpoint:</u><br>Efficacy in reducing the<br>incidence of HPV 6,11,16,18-<br>related CIN 2/3, AIS or invasive<br>cervical cancer in HPV naïve<br>subjects<br><br>- Safety and tolerability                                                                                                                                                                     | Mean :<br>1,4 years<br><br>Median:<br>2.0 years<br><br>(Sentinel<br>planned<br>10 years<br>follow-<br>up) |

**Studi P011**

Hasil studi menunjukkan bahwa:

1. Pada kelompok vaksin HPV + Hep B vs vaksin HPV + placebo vs placebo + vaksin Hep B vs placebo + placebo,
  - nilai GMT meningkat pada bulan ke 7 secara berurutan sebesar 529,8 vs 492,6 vs <8 vs <8 (HPV 6); 782,9 vs 745,2 vs < 8 vs <8 (HPV 11); 2236 vs 2149,5 vs < 12 vs < 12 (HPV16); 443,2 vs 432,4 vs <8 vs <8 (HPV 18).
  - serokonversi secara berurutan sebesar 100 vs 100 vs 1 vs 0.7 % (HPV 6); 100 vs 99,7 vs 0,7 vs 0,3 % (HPV 11); 100 vs 100 vs 2,5 vs 1,4 % (HPV 16); 99,3 vs 99,1 vs 0,3 vs 0 % (HPV 18)
2. Keamanan:
  - Reaksi lokal sebanding antar kelompok (89,7% vs 86,6% vs 82,1% vs 82,1%), umumnya berupa nyeri ringan, eritema, dan swelling.
  - Reaksi sistemik sebanding antar kelompok (56,1% vs 60,9% vs 61% vs 58%), umumnya sakit kepala, *GI disorders and administration site condition, infections and infestations, musculoskeletal and connective tissue disorders, respiratory, thoracic and mediastinal disorders* dan demam.

**Studi P013V1**

Hasil studi menunjukkan bahwa:

1. Pada subyek seronegatif dan PCR negatif pada hari ke-1:
  - Incidence rate per 100 person-year of HPV 6/11/16/18 related CIN pada kelompok vaksin vs placebo sebesar 0 vs 1, VE = 100%
  - Berdasarkan tipe lesi (PP):
    - CIN 2/3 or worse: 0 vs 0,5 dengan VE = 100%
    - CIN 2: 0 vs 0,4 dengan VE = 100%
    - CIN 3/AIS: 0 vs 0,3 dengan VE = 100%
    - PP dan MITT cervical cancer = 0 vs 0
  - Incidence rate per 100 person-year of HPV 6/11/16/18 related External Genital Lesion (EGL) pada kelompok vaksin vs placebo sebesar 0 vs 1, VE = 100%
  - Berdasarkan tipe lesi (PP):
    - Condyloma, VIN 1 or VaIN 1: 0 vs 0,9 dengan VE = 98,5%

- VIN 2/3 or VaIN 2/3: 0 vs 0,2 dengan VE = 100%
  - Vulvar or vaginal cancer: 0 vs 0
2. Pada subyek seronegatif dan PCR positif pada hari ke-1:
    - Incidence rate per 100 person-year of HPV 6/11/16/18 related CIN pada kelompok vaksin vs placebo sebesar 5,8 vs 7,3, VE = 20,4%
    - Berdasarkan tipe lesi (PP):
    - CIN 2: 2,4 vs 3,3 dengan VE = 22,6%; CIN 3/AIS: 2,6 vs 1,9 dengan VE = -39,3%; cervical cancer = 0 vs 0
    - Incidence rate per 100 person-year of HPV 6/11/16/18 related CIN 2/3 or worse pada kelompok vaksin vs placebo sebesar 4,9 vs 5,5, VE = 12%
    - Berdasarkan tipe lesi (PP):
    - CIN 2: 3,1 vs 4,2 dengan VE = 26,2%
    - CIN 3/AIS: 3,4 vs 2,6 dengan VE = -39,3%; cervical cancer: 0 vs 0
  3. Nilai GMT pada bulan ke 24 pada kelompok vaksin vs placebo sebesar 118 vs <8 (HPV6); 152,2 vs <8 (HPV11); 493,3 vs <12 (HPV16); 55,5 vs <8 (HPV18).
  4. Reaksi lokal pada kelompok vaksin vs placebo sebesar 89% vs 79,8%, umumnya nyeri ringan di tempat suntikan.

#### Studi P015V1

Hasil studi menunjukkan bahwa:

1. Nilai GMT anti HPV 6, 11, 16, 18 dan persen subyek yang mencapai serokonversi pada lot 1 vs lot 2 vs lot 3 sebanding.
2. Jumlah subyek pada lot 1 vs lot 2 vs lot 3 yang mengalami reaksi lokal sebesar 92,4% vs 81% vs 88,4%, umumnya nyeri, eritema, dan swelling, serta reaksi sistemik sebesar 63,5% vs 61% vs 61%, umumnya infeksi, *reproductive system and breast disorders*, *GI disorders* dan *respiratory disorders*.

#### Studi P015V2

Hasil studi menunjukkan bahwa:

1. Efikasi 1,4 – 2 tahun setelah bulan ke 7 pada kelompok vaksin vs kelompok placebo (PP):
  - Incidence rate per 100 person-year of HPV 16/18 related CIN 2/3 or worse sebesar 0 vs 0,3, VE = 100%
  - Berdasarkan tipe lesi (PP):
    - CIN 2: 0 vs 0,2 dengan VE=100%
    - CIN 3/AIS: 0 vs 0,2 dengan VE=100%
    - PP dan MITT cervical cancer = 0 vs 0
2. Efikasi terhadap HPV 16/18 related CIN 2/3 or worse menggunakan panel patologi yang lebih parah dan diagnosis laboratorium pusat (PP):
  - Incidence rate per 100 person-year of HPV 16/18 related CIN 2/3 or worse: 0 vs 0,3 dengan VE = 100%.
    - CIN2: 0 vs 0,2 dengan VE =100%
    - CIN 3 /AIS: 0 vs 0,2 dengan VE = 100%.
    - cervical cancer = 0 vs 0
  - Incidence rate per 100 person-year of HPV 6/11/16/18 related CIN: 0 vs 0,6 dengan VE = 90,7%
  - Berdasarkan tipe lesi (PP):
    - CIN 2/3 or worse: 0 vs 0,3 dengan VE = 100%
    - CIN 2: 0 vs 0,2 dengan VE =100%
    - CIN 3 /AIS: 0 vs 0,2 dengan VE = 100%.
    - PP dan MITT cervical cancer = 0 vs 0

- Incidence rate per 100 person-year of HPV 6/11/16/18 related External genital lesion (EGL) (PP):
    - HPV 6 related EGL: 0 vs 0,9 dengan VE = 98,2%
    - HPV 11 related EGL: 0 vs 0,1 dengan VE = 100%
    - HPV 16 related EGL: 0 vs 0,2 dengan VE = 100%
    - HPV 18 related EGL: 0 vs 0,1 dengan VE = 100%
  - Berdasarkan tipe lesi (PP):
    - Condyloma, VIN 1 or VaIN 1: 0 vs 0,9 dengan VE = 98,5%
    - VIN 2/3 or Vain 2/3: 0 vs 0,1 dengan VE = 100%
    - Vulvar or vaginal cancer : 0 vs 0
3. Terjadi kenaikan titer anti HPV 6, 11, 16, 18 pada bulan ke 7 namun menurun pada bulan ke 24 di kelompok vaksin, secara berurutan sebesar 527,6 dan 107,4; 732,9 dan 136,6; 2388,2 dan 435,1; 451,6 dan 46,9 dengan serokonversi pada bulan ke 7 dan 24 sebesar 99,8% dan 95,5%; 99,7% dan 97,4%; 99,7% dan 99,3%; 99,4% dan 68,2%.
  4. Jumlah subyek pada kelompok vaksin vs kelompok plasebo yang mengalami reaksi lokal dan sistemik sebanding antar kedua kelompok. Reaksi lokal yang paling banyak terjadi adalah nyeri, eritema, dan swelling dengan intensitas ringan. Reaksi sistemik yang paling banyak terjadi adalah sakit kepala, gangguan GI dan nasofaringitis dengan intensitas sedang. Terdapat 86 subyek yang mengalami SAE yang 5 diantaranya related (3 subyek kelompok vaksin dan 2 subyek kelompok placebo) berupa 1 gastroenteritis, 2 sakit kepala, 1 hipertensi, 1 hipertensi dan demam.

#### **Studi P016V1**

Hasil studi pada kelompok 1 (laki-laki 10-23 tahun), kelompok 2 (perempuan 10-15 tahun), kelompok 3 (perempuan 16-23 tahun) menunjukkan bahwa:

1. GMT dan persen subyek yang mencapai serokonversi untuk HPV 6, 11, 16, 18 pada bulan ke 3 dan ke 7 tidak berbeda bermakna antar kelompok.
2. Jumlah subyek pada kelompok 1 vs 2 vs 3 yang mengalami reaksi lokal sebesar 80,8% vs 74% vs 87,5%, umumnya nyeri (79,4% vs 71,4% vs 86,3%) dan reaksi sistemik sebesar 57,9% vs 51,2% vs 60,6%, umumnya sakit kepala (22,2% vs 19,8% vs 27,8%). Terjadi SAE berupa 1 subyek mengalami severe aritmia yang meninggal pada kelompok 2 (definitely not related), 1 subyek mengalami vaginal haemorrhage pada kelompok 1 (probably related), 4 subyek mengalami 1 aritmia (definitely not related), 1 abdominal pain, 1 diare, 1 muntah pada kelompok 2 (probably not related).

#### **Studi P016V2**

Hasil studi pada 4 kelompok formulasi vaksin: 1). 4/8/8/4 mcg; 2). 8/16/16/8 mcg; 3). 12/24/24/12 mcg; 4). 20/40/40/20 mcg menunjukkan bahwa:

1. Keempat kelompok formulasi vaksin mencapai serokonversi sebesar 99-100% dengan GMT anti HPV 6, 11, 16, 18 meningkat >40x baseline namun paling tinggi pada kelompok 4.
2. Seroconversion rate dari setiap komponen vaksin mencapai 97,7 – 100% pada kelompok usia 10-15 tahun dan 92,3-100% pada kelompok usia 16-23 tahun.
3. Jumlah subyek pada kelompok 1 vs 2 vs 3 vs 4 yang mengalami reaksi lokal sebesar 82,3% vs 79,8% vs 80,4%, 84,2% umumnya ringan berupa nyeri. Sedangkan reaksi sistemik yang terjadi sebesar 58,7% vs 57,8% vs 60,8% vs 59,2% umumnya ringan berupa GI disorder (nausea) dan sakit kepala. Terjadi SAE berupa 3 subyek mengalami ADR, anorexia nervosa, konvulsi pada kelompok 1, 1 subyek mengalami konvulsi pada kelompok 3, 1 subyek mengalami vaginal haemorrhage pada kelompok 4. Seluruhnya tidak terkait vaksin.

#### **Studi P018**

Hasil studi menunjukkan bahwa:

1. Nilai GMT anti HPV 6, 11, 16, 18 setelah vaksinasi pada kedua kelompok kelamin (laki-laki dan

perempuan) dan kedua kelompok usia (9-12 tahun dan 13-15 tahun) sebanding. Proporsi subyek yang mencapai serokonversi pada kedua kelompok kelamin dan kedua kelompok usia sebesar 99,8%. Pada kelompok yang mendapat plasebo, tidak terjadi peningkatan GMT (<12).

2. Jumlah subyek pada kelompok plasebo vs kelompok vaksin yang mengalami reaksi lokal sebesar 75,3% vs 50%, umumnya nyeri (73,2% vs 54,5%), eritema (20,3% vs 20,3%), swelling (20,7% vs 20,7%) dengan intensitas ringan. Sedangkan jumlah subyek yang mengalami reaksi sistemik sebesar 46,4% vs 44%, umumnya sakit kepala (19% vs 18,8%), general disorders (fatigue dan pyrexia) 12,8% vs 10,3%, GI disorders (12,9% vs 15,6%), respiratory system (7,3% vs 8,7%), infection (10% vs 12,2%), musculoskeletal disorder (6,9% vs 6,2%), demam umumnya <37,8°C (92,8% vs 93,4%). Terjadi SAE pada 2 subyek laki-laki usia 9-12 tahun berupa anemia dan dysfunctional uterin bleeding yang tidak terkait vaksin.

## EVALUASI

### Penilaian Manfaat-Risiko

Gardasil merupakan vaksin HPV dengan 4 jenis yaitu HPV tipe 6, 11, 16 dan 18 yang dibuat dengan platform Virus-like Particles (VLPs) dan bekerja dengan cara menginduksi respon antibodi spesifik terhadap HPV untuk menetralkan virus HPV penginfeksi dengan mencegah terjadinya endositosis ke dalam sel epitel basal.

Berdasarkan data mutu yang telah dievaluasi sebelumnya, produksi zat aktif dan produk jadi Gardasil telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk vaksin yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan *shelf-life*. Data stabilitas yang tersedia mendukung stabilitas vaksin pada penyimpanan 2-8°C selama 36 bulan.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi klinik, Gardasil memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

a. Aspek yang menguntungkan:

- i. Pada subyek perempuan usia 16-23 (26) tahun (subyek seronegatif dan PCR negatif pada hari ke 1, populasi PP), efikasi Gardasil setelah 2 tahun terhadap *high-grade cervical dysplasia (CIN 2/3)*, *cervical carcinoma*, *high-grade vulvar dysplastic lesions (VIN 2/3)*, dan *external genital lesion (EGL)* berkisar antara 90,7 - 100%.
- ii. Antigen HPV 6, 11, 16, 18 di dalam Gardasil dapat menginduksi respon antibodi yang tinggi pada perempuan usia 9-26 tahun dan laki-laki usia 9-15 tahun.
- iii. Gardasil menunjukkan imunogenisitas yang konsisten pada 3 lot yang berurutan.
- iv. Profil keamanan secara keseluruhan dapat ditoleransi.

b. Aspek yang tidak menguntungkan:

- i. Terdapat kasus SAE terkait vaksin yang terjadi selama studi diantaranya adalah sakit kepala dan hipertensi (*definitively related*), bronchospasm dan gastroenteritis (*possibly related*), *injection site joint movement impairment*, *injection site pain*, dan *vaginal haemorrhage (probably related)*.
- ii. Reaksi lokal yang paling banyak dilaporkan adalah nyeri, eritema, dan *swelling* dengan intensitas ringan, sedangkan reaksi sistemik yang paling banyak dilaporkan adalah sakit kepala, infeksi, nasofaringitis, *general disorders (fatigue and pyrexia)*, *reproductive system and breast disorders*, *GI disorders and administration site condition*, *musculoskeletal and connective tissue disorders*, *respiratory, thoracic and mediastinal disorders* dan demam dengan intensitas ringan hingga sedang.

c. Ketidakpastian dan keterbatasan:

- i. Tidak ada data efikasi pada perempuan dan laki-laki usia 9-15 tahun.
- ii. Tidak ada studi khusus pada wanita hamil dan populasi khusus.

### Kesimpulan Manfaat-Risiko

Secara keseluruhan Gardasil menunjukkan kemanfaatan dalam pencegahan infeksi HPV tipe 6, 11, 16, 18 pada perempuan usia 9-26 tahun dan laki-laki usia 9-15 tahun. Risiko efek samping termasuk efek samping serius perlu dikomunikasikan dan dicantumkan dalam Informasi Produk. Pendaftar wajib melakukan pemantauan farmakovigilans dan pelaporan efek samping obat ke Badan POM. Dengan demikian, Gardasil dipertimbangkan memiliki manfaat yang lebih besar dibanding risikonya.

## KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data mutu, khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi produk biologi baru Gardasil injeksi **dapat diterima dengan indikasi dan posologi** sebagai berikut:

### Indikasi yang disetujui:

*Gardasil is a vaccine for the prevention of high-grade cervical dysplasia (CIN 2/3), cervical carcinoma, high-grade vulvar dysplastic lesions (VIN 2/3), and external genital warts (condyloma acuminata) causally related to human papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16 and 18.*

*The indication is based on the demonstration of efficacy of Gardasil in adult females 16 to 26 years of age and on the demonstration of immunogenicity of Gardasil in 9- to 15- years old children and adolescents. Protective efficacy has not been evaluated in males.*

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

### Posologi yang disetujui:

*The primary vaccination series consists of 3 separate 0,5 mL doses administered according to the following schedule: 0, 2, 6 months.*

*If an alternate vaccination schedule is necessary, the second dose should be administered at least one month after the first dose and the third dose should be administered at least 3 months after the second dose. All three doses should be given within a 1-year period.*

*The need for a booster has not been established.*

*Paediatric population: Gardasil is not recommended for use in children below 9 years of age due to insufficient data on immunogenicity, safety and efficacy (see section Pharmacodynamic Properties).*

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

*Gardasil must not be injected intravascularly. Subcutaneous and intradermal administration have not been studied, and therefore are not recommended (see section Special precaution for disposal and other handling).*

