

Public Assessment Report
(Variation, 9 through 45 years of age)
GARDASIL 9

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	Gardasil 9
Bentuk sediaan	:	Suspension for injection
Zat aktif	:	Vaksin human papilloma virus 9 valent (recombinant adsorbed) dimana setiap dosis (0,5 mL) mengandung: - HPV tipe 6 protein L1 - 30 mikrogram - HPV tipe 11 protein L1 - 40 mikrogram - HPV tipe 16 protein L1 - 60 mikrogram - HPV tipe 18 protein L1 - 40 mikrogram - HPV tipe 31 protein L1 - 20 mikrogram - HPV tipe 33 protein L1 - 20 mikrogram - HPV tipe 45 protein L1 - 20 mikrogram - HPV tipe 52 protein L1 - 20 mikrogram - HPV tipe 58 protein L1 - 20 mikrogram
Kemasan	:	Dus, 1 prefilled syringe @ 0,5 mL
Pendaftar	:	PT. Merck Sharp Dohme Pharma Tbk, Indonesia
Produsen	:	Merck Sharp & Dohme Corp., West Point, USA, untuk MSD BV., Haarlem, Netherland
Kategori Registrasi	:	Registrasi Variasi Perubahan Indikasi dan Posologi (perluasan usia 9 tahun ke atas)
Indikasi yang diajukan:	:	<i>Girls and Women</i> <i>GARDASIL 9 is a vaccine indicated in girls and women 9 years of age onward for the prevention of the following diseases:</i> ----- <i>Boys and Men</i> <i>GARDASIL 9 is indicated in boys and men 9 years of age onward for the prevention of the following diseases:</i>
Posologi yang diajukan:	:	<i>The primary vaccination course consists of 3 separate 0.5 ml doses administered according to the following schedule: 0, 2, 6 months.</i> <i>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> <i>Alternatively, in individuals 9 through 14 years of age, GARDASIL 9 can be administered according to a 2-dose schedule. The second dose should be administered between 5 and 13 months after the first dose. If the second vaccine dose is administered earlier than 5 months after the first dose, a third dose should always be administered.</i> <i>The need for a booster dose has not been established</i>

It is recommended that individuals who receive a first dose of Gardasil 9 complete the vaccination course with Gardasil 9.

Studies using a mixed regimen (interchangeability) of HPV vaccines were not performed for Gardasil 9. Subjects previously vaccinated with a 3-dose regimen of quadrivalent HPV types 6, 11, 16, and 18 vaccine (Gardasil), hereafter referred to as qHPV vaccine, may receive 3 doses of Gardasil 9.

Paediatric population (children <9 years of age)

The safety and efficacy of Gardasil 9 in children below 9 years of age have not been established. No data is available.

Method of administration

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 9 must not be injected intravascularly, subcutaneously or intradermally. The vaccine should not be mixed in the same syringe with any other vaccines and solution.

PENGANTAR

Gardasil 9 merupakan vaksin yang mengandung *human papilloma virus 9 valent (recombinant adsorbed)* yang sebelumnya disetujui indikasi pencegahan penyakit yang disebabkan oleh HPV tipe 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, dan 58 pada perempuan dan laki-laki usia 9 hingga 26 tahun. Saat ini diajukan penambahan indikasi/posologi penggunaan usia 9 tahun keatas.

ASPEK MUTU

Tidak ada evaluasi aspek mutu yang dilakukan, mengingat produk sudah terdaftar dan diajukan untuk penambahan indikasi / posologi yang tidak terkait mutu.

ASPEK KHASIAT KEAMANAN

Studi non klinik

Tidak ada evaluasi studi non klinik yang dilakukan.

Studi klinik

Diserahkan studi sebagai berikut:

1. Studi P004V503. An Open-Label Phase III Clinical Trial to Study the Immunogenicity and Tolerability of GARDASIL®9 (A Multivalent Human Papillomavirus [HPV] L1 Virus-Like Particle [VLP] Vaccine) in Adult Women (27 to 45 Year-Olds) compared to Young Adult Women (16 to 26 Year-Olds). Studi bertujuan untuk menunjukkan pemberian Gardasil 9 pada wanita 27-45 tahun non inferior dibanding 16-26 tahun dalam hal GMT untuk serotipe 16,18,31,33,45,52,dan 58. Disain studi Open label, multi senter. Subjek menerima 3 dosis vaksin HPV9 pada hari ke 1, bulan ke 2 dan bulan ke 6 secara i.m. Pengambilan sampel darah dilakukan pada hari pertama dan bulan ke 7. Kriteria inklusi Wanita usia 16 – 45 tahun pada vaksinasi pertama, sehat.

Hasil studi menunjukkan:

- Gardasil 9 yang diberikan pada perempuan usia 27-45 tahun non inferior dibanding perempuan 16-

26 tahun dalam hal GMT dan tingkat serokonversi untuk 7 dari 9 serotipe yang terkandung dalam vaksin yaitu 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. Tingkat seropositif di atas 99% untuk semua serotipe pada kedua kelompok Tidak ada efek samping baru, profil keamanan secara keseluruhan dapat ditoleransi.

2. Studi P020V503. A Randomized, Double-Blinded, Controlled with GARDASIL® (Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed)), Phase 3 Clinical Trial to Study the Immunogenicity and Tolerability of V503 (9-Valent Human Papillomavirus [HPV] L1 Virus-Like Particle [VLP] Vaccine) in 16- to 26-year-old men. Studi bertujuan untuk menunjukkan pemberian Gardasil 9 pada populasi laki laki 16-26 tahun non inferior dibanding Gardasil 4 valen. Tujuan sekunder mengevaluasi tolerabilitas dan respon imun humoral. Disain studi acak, buta ganda. Subjek dibagi dengan rasio 1:1 untuk menerima Gardasil 9 atau Gardasil. Sampel darah diambil hari ke 1 sebelum vaksinasi dan bulan ke 7. Kriteria inklusi subyek Laki laki berusia 16-26 tahun, sehat

Hasil studi sebagai berikut:

- Gardasil 9 non inferior dibanding Gardasil dalam hal GMT terhadap serotipe 6, 11, 16 dan 18
- Persentase subjek dengan serokonversi diatas 98% untuk kedua kelompok untuk serotipe 6, 11, 16 dan 18
- Tidak ada efek samping baru yang dilaporkan, profil keamanan dapat ditoleransi pada kedua kelompok.

3. Studi Giuliano, Anna R et al. 2015. Immunogenicity and Safety of Gardasil among mid adult men (27-45 years) – The MAM Study. Vaccine 33 (2015) 5640–5646. Studi ini merupakan studi tanpa pembandingan, multisenter, yang bertujuan untuk menilai imunogenisitas Gardasil pada laki laki usia 27-45 tahun. Kriteria inklusi yaitu laki laki 27-45 tahun, sehat.

Hasil sebagai berikut:

- Gardasil 4 valen menunjukkan GMT dan serokonversi yang baik pada laki laki 27-45 tahun dimana 83.4% - 93.2% subjek serokonversi, namun tidak ada perbandingan dengan kelompok usia yang telah disetujui.
- Profil keamanan dapat ditoleransi.

Hasil evaluasi terhadap studi di atas:

Kemanfaatan Gardasil 9 untuk wanita usia diatas 9 tahun dapat ditunjukkan namun untuk laki laki usia diatas 9 tahun belum dapat ditunjukkan berdasarkan hal-hal sebagai berikut:

1. Untuk perluasan usia menjadi diatas 9 tahun pada subjek wanita diserahkan satu studi klinik (P004) dengan hasil sebagai berikut:
 - a. Studi tersebut menginklusi subjek usia maksimal 45 tahun
 - b. Studi menunjukkan Gardasil 9 yang diberikan pada perempuan usia 27-45 tahun non inferior dibanding perempuan 16-26 tahun dalam hal GMT dan tingkat serokonversi yang terkandung dalam vaksin dengan tingkat seropositif di atas 99% pada kedua kelompok usia
 - c. Tidak ada efek samping baru, dan profil keamanan secara keseluruhan dapat ditoleransi dengan baik.
2. Untuk perluasan usia menjadi di atas 9 tahun pada subjek laki laki diserahkan 2 studi:
 - a. Studi RCT (PO20) membandingkan imunogenisitas pada laki laki usia 16-26 tahun yang mendapat Gardasil 9 vs Gardasil yang merupakan data penunjang untuk indikasi yang sudah disetujui.
 - b. Studi open label (Giuliano, 2015) tidak menggunakan obat uji Gardasil 9, tetapi Gardasil.

EVALUASI

Penilaian manfaat risiko

Gardasil 9 merupakan vaksin yang mengandung *human papilloma virus 9 valent (recombinant*

Dirilis Badan POM 2 April 2021

adsorbed) yang sebelumnya disetujui indikasi pencegahan penyakit yang disebabkan oleh HPV tipe 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, dan 58. Saat ini diajukan penambahan indikasi/posologi penggunaan usia 9 tahun keatas (perluasan usia) . Untuk Aspek mutu tidak dievaluasi lagi ada pengajuan ini.

Vaksin Gardasil 9 yang digunakan sebagai booster memiliki efek menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut.

a. Efek yang menguntungkan

1. Gardasil 9 yang diberikan pada perempuan usia 27-45 tahun non inferior dibanding perempuan 16-26 tahun dalam hal GMT dan tingkat serokonversi yang terkandung dalam vaksin dengan tingkat seropositif di atas 99% pada kedua kelompok usia
2. Tidak ada efek samping baru, dan profil keamanan secara keseluruhan dapat ditoleransi dengan baik.

b. Efek yang tidak menguntungkan

1. Kejadian efek samping penggunaan GARDASIL 9 adalah reaksi pada lokasi injeksi (84,8% penerima vaksin dalam 5 hari setelah kunjungan vaksinasi apa pun) dan sakit kepala (13,2% penerima vaksin dalam 15 hari setelah kunjungan vaksinasi apa pun).

c. Ketidakpastian dan keterbatasan

1. Studi open label (Giuliano, 2015) untuk perluasan usia diatas 9 tahun pada subjek laki-laki tidak menggunakan obat uji Gardasil 9, tetapi Gardasil
2. Studi RCT (PO20) yang diserahkan membandingkan imunogenisitas pada laki laki usia 16-26 tahun yang mendapat Gardasil 9 vs Gardasil yang merupakan data penunjang untuk indikasi yang sudah disetujui, sehingga kemanfaatan dan keamanan untuk subjek laki laki sesuai usia yang diajukan belum terbukti.

Kesimpulan manfaat-risiko

Gardasil 9 yang diajukan untuk perluasan usia penggunaan menunjukkan manfaat signifikan, dengan imunogenisitas non-inferior pada perempuan usia 27-45 tahun dibanding usia 16-26 tahun, serta tingkat seropositif yang sangat tinggi (>99%) dan profil keamanan yang baik tanpa efek samping baru. Efek samping yang diamati, seperti reaksi di lokasi injeksi dan sakit kepala, bersifat ringan dan dapat ditoleransi. Meskipun terdapat keterbatasan pada studi laki-laki yang menggunakan vaksin Gardasil alih-alih Gardasil 9, manfaat perlindungan yang luas terhadap HPV pada kelompok usia lebih tinggi secara keseluruhan melebihi risiko yang ada. Gardasil 9 dinilai aman dan efektif untuk perluasan usia.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi GARDASIL 9 **diterima dengan indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Girls and Women

GARDASIL 9 is a vaccine indicated in girls and women 9 through 45 years of age for the prevention of the following diseases:

Cervical, vulvar, vaginal, and anal cancer caused by Human Papillomavirus (HPV) types 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58

Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11

And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16,18, 31, 33, 45, 52, and 58.

Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2/3 and cervical adenocarcinoma in situ (AIS)

Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 1

Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) grade 2 and grade 3

Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) grade 2 and grade 3

Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3

Boys and Men

*GARDASIL 9 is indicated in boys and men 9 **through 26 years** of age for the prevention of the following diseases:*

Anal cancer caused by HPV types 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58

Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11

And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16,18, 31, 33, 45, 52, and 58:

Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3

The use of Gardasil 9 should be in accordance with official recommendations. Protection has been observed for up to 6 years (median duration of follow-up of 4 years) in a clinical study. There are no data on the efficacy of Gardasil 9 beyond 6 years.