

Public Assessment Report

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	:	Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan:	:	<i>Gardasil 9 is indicated for active immunization of individuals from the age of 9 years against the following HPV diseases:</i> - <i>Premalignant lesions and cancers affecting the cervix, vulva, vagina and anus caused by specific HPV types.</i> - <i>Genital warts (Condyloma acuminata) caused by specific HPV types.</i> <i>The use of Gardasil 9 should be in accordance with official recommendations</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>

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 dose has not been established.

It is recommended that individuals who receive a first dose of Gardasil 9 complete the 3-dose 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.

Woman population $\geq$ 27 years of age

The safety and efficacy of Gardasil 9 in women 27 years of age and older have not been studied.

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 baru yang mengandung 9 tipe HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 dan 58). Vaksin Gardasil yang mengandung 4 tipe HPV sudah terdaftar di Indonesia dengan indikasi sebagai berikut:

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 year old children and adolescents. Protective efficacy has not been evaluated in males (see section Pharmacodynamic properties).

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

Kanker cervix, vulva, vaginal dan anal umumnya disebabkan oleh HPV. Sekitar 70% kasus kanker ini disebabkan oleh HPV 6, 11, 16, dan 18. Sekitar 20% kasus kanker ini disebabkan oleh HPV tipe 31, 33, 45, 52, dan 58.

Vaksin ini telah disetujui di USA, EU, Australia. Berdasarkan hal tersebut di atas, maka untuk evaluasi aspek efikasi dan keamanan Gardasil 9 perlu dilakukan evaluasi terhadap data non klinik dan data klinik sesuai dengan indikasi dan posologi Gardasil 9 yang diajukan.

ASPEK MUTU

Produk jadi Gardasil 9 disediakan dalam bentuk suspensi injeksi, berisi 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. Vaksin mengandung eksipien yang terdiri dari natrium klorida dan polisorbitat 80 sebagai stabilisator, L-histidin dan natrium borat sebagai buffer dan amorphous aluminum hydroxyphosphate sulphate adjuvant yang berfungsi dalam meningkatkan imunogenisitas vaksin 9-valent. Vaksin ini harus disimpan

Dirilis Badan POM 31 Mei 2019

pada suhu 2-8°C. Vaksin ini dikemas dalam syringe gelas tipe 1, dengan FluroTec-laminated plunger stopper dan brown plunger rod.

Zat Aktif

Papillomaviruses merupakan icosahedral DNA virus yang kecil dan tidak mempunyai enveloped yang diklasifikasikan berdasarkan L1 DNA sequence homology. Zat aktif Gardasil 9 merupakan kombinasi virus like particles (VLPs) dari 9 tipe HPV yang berbeda, dengan bobot molekul sekitar 56 kDa. Struktur yang penting dan critical dari VLPs adalah *neutralizing epitopes* yang berperan dalam fungsi menghasilkan respon imun imunologi. Bulk recombinant dari human papillomavirus 9-valent vaccine (untuk semua 9 type) diproduksi dan diuji di 2 fasilitas yaitu Merck Sharp & Dohme Corp., West Point, USA (West Point site) dan Merck Sharp & Dohme Corp., Elkton, USA (Elkton site).

Secara garis besar, proses produksi bulk zat aktif dibagi menjadi 2 tahap besar, yaitu tahap pertama fermentasi dan harvest dan tahap kedua pemurnian dan adsorpsi. Tahap fermentasi dimulai dari thawing cell bank yang kemudian diinokulasikan kedalam seed fermentor, dilanjutkan ke production fermentor hingga didapatkan final cell culture. Final cell culture kemudian diproses lebih lanjut ke tahap harvest menghasilkan cell slurry. Tahap harvest disini bertujuan untuk menghasilkan concentrate cell dan membuang medium fermentasi melalui pemekatan dan diafiltrasi. Cell slurry yang dihasilkan disimpan pada suhu $\leq -60^{\circ}\text{C}$. Setelah dihasilkan cell slurry kemudian dilanjutkan ke tahap pemurnian dan adsorpsi VLP ke adjuvant dan kemudian filling dan disimpan. Tidak ada perbedaan pada proses fermentasi dan harvest antara produk Gardasil dan Gardasil 9. Parameter proses yang kritis, uji IPC dan release telah ditetapkan untuk mengendalikan proses. Kontrol terhadap tahapan kritis dalam proses produksi ditetapkan.

Host strain yang digunakan untuk produksi 9 HPV L1 protein adalah *Saccharomyces cerevisiae* dimana mengenai konstruksi dan karakterisasi dari parenteral strain dan vector ekspresi yang digunakan dideskripsikan dengan lengkap. Pembuatan MCB dan WCB dilakukan dengan proses produksi yang dijelaskan dengan rincian yang memadai dan dengan pengujian yang mengikuti persyaratan WHO dan US FDA. Diserahkan juga informasi bahan bersumber hewan yang digunakan dalam proses produksi dan tidak ada bahan bersumber porcine yang digunakan selama proses produksi.

Kontrol terhadap tahap kritis dan intermediate diserahkan untuk setiap type. Prosedur pengujian dan ringkasan validasi metode uji IPC diberikan dengan hasil yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan. Validasi proses produksi zat aktif skala komersial untuk setiap type dan fasilitas produksi, site West Point Building 60, site Elkton Building 63, site West Point Building 60A dan site Elkton Building 89. Hasil validasi menunjukkan proses produksi dari setiap type konsisten dan memenuhi kriteria penerimaan validasi yang ditetapkan. Karakterisasi terhadap zat aktif telah dilakukan secara memadai. Impurities telah diidentifikasi dan kadarnya terkontrol secara memadai baik melalui proses produksi maupun dengan kontrol pada saat release zat aktif.

Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan mencakup parameter uji, informasi metode uji serta kriteria penerimaan. Informasi prosedur uji diserahkan serta telah divalidasi. Shelf life zat aktif didukung dengan data stabilitas sampai 36 bulan pada 2-8°C pada wadah botol kaca.

Obat jadi

Proses produksi dan pengemasan primer dilakukan di Merck Sharp & Dohme Corp., West Point, USA dan pengemasan sekunder dilakukan di Merck Sharp & Dohme BV/MMD, Haarlem, Netherlands.

Proses produksi secara umum terdiri atas tahap resuspensi bulk zat aktif, formulasi hingga dihasilkan final formulated bulk yang kemudian difilling kedalam kemasan primer. Proses produksi diserahkan dengan rincian yang memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan, mencakup proses formulasi, filling dan

validasi media fill. Hasil validasi menunjukkan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan.

Spesifikasi obat jadi telah ditetapkan, mencakup parameter uji, referensi metode uji serta kriteria penerimaannya. Prosedur uji telah divalidasi. Parameter dalam spesifikasi dipilih dengan mempertimbangkan antara lain kapabilitas proses, hasil uji betas yang digunakan dalam uji klinik dan hasil validasi proses skala komersil.

Data stabilitas obat jadi mendukung penyimpanan obat jadi selama 36 bulan pada suhu 2-8oC

ASPEK KHASIAT KEAMANAN

Studi non klinik

Studi non klinik Gardasil 9 yang diserahkan terdiri dari 1 studi farmakodinamik (PD001) dan 3 studi toksikologi.

Farmakodinamik

Studi ini dilakukan pada 6 monyet rhesus makaka (2 betina dan 4 jantan, usia 6-8 tahun). Karena tidak ada model hewan untuk infeksi HPV, maka uji proteksi vaksin tidak dapat dilakukan pada hewan.

Hasil studi menunjukkan-pemberian Gardasil 9 pada monyet rhesus Makaka dapat ditoleransi dengan baik. Imunogenisitas ditunjukkan pada semua HPV L1 VLP (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 dan 58) setelah pemberian Gardasil 9. Hal ini dinyatakan mendukung hipotesis bahwa Gardasil 9 dapat memberikan proteksi pada manusia terhadap infeksi HPV melalui respons imunitas humoral.

Toksisitas dosis berulang.

Studi toksisitas berulang dilakukan pada tikus. Tujuan studi adalah untuk menentukan potensi toksisitas dan imunogenisitas. Gardasil 9 yang diformulasi dengan aluminium adjuvant (MAA) secara intramuscular pada hari ke-1, 22, 43 dan 64.

Hasil studi menunjukkan tidak ada kematian. Terdapat sedikit perubahan nilai parameter hematologis dan biokimia yang merupakan respons imun yang telah diduga dan efeknya akan hilang seluruhnya atau parsial dalam 21 hari. Peningkatan berat spleen secara bermakna pada interim necropsy (3 hari setelah pemberian dosis terakhir) dinyatakan tidak memiliki korelasi histomorfologi. Efek histopatologi pada tempat penyuntikan dan in draining Lymph nodes (inflamasi otot dan Lymph node hyperplasia). Efek ini dinyatakan terkait dengan penggunaan aluminium sebagai adjuvant. Efek ini belum dapat hilang dalam 21 hari periode recovery, namun adanya pengurangan keparahan inflamasi dan tidak adanya degenerasi serat otot mengindikasikan proses recovery sedang berjalan. Induksi respons imun humoral terhadap 9 tipe HPV (HPV Type 6, -11, -16, -18, -33, - 31, -45, -52, dan -58) setelah pemberian 1 atau 4 suntikan intramuscular ke tikus pada semua dosis.

Toksisitas reproduksi

Toksisitas reproduksi dan perkembangan vaksin Gardasil 9 dievaluasi dalam 2 studi GLPcompliant menggunakan tikus betina.

Studi pertama untuk menilai perkembangan embrio-foetal pada pemberian Gardasil 9 sebanyak 3 dosis @ 0,5 mL yaitu pada 5 dan 2 minggu sebelum kohabitasi dan pada Gestation Day ke-6. Hasil studi menunjukkan tidak pemberian Gardasil 9 tidak teratogenik dan dapat ditoleransi pada tikus betina tanpa adanya efek samping yang terkait dengan tingkah laku perkawinan dan fertilitas.

Studi kedua juga dilakukan pada tikus betina untuk menilai penggunaan Gardasil 9 pada postnatal. Hasil studi menunjukkan pemberian 4 dosis (0,5 mL) Gardasil 9 intramuskular pada 5 dan 2 minggu sebelum kohabitasi, pada Gestation Day ke-6 dan pada lactation day (LD) ke-7 tidak memberikan efek pada perkembangan bayi, tingkah laku, reproduksi dan fertilitas dari anak tikus yang dilahirkan

Studi klinik

Studi klinik Gardasil 9 yang diserahkan terdiri dari 4 studi pivotal (P001, P002, P003 dan P009), 1 studi pendukung (P006) dan 2 studi penggunaan Gardasil 9 secara konkomitan (P005 dan P007).

Studi Fase IIb/III

1. Studi P001

Studi ini merupakan studi fase IIb/III dengan desain RCT, double blind dibandingkan dengan Gardasil untuk menilai dosis response, tolerabilitas, imunogenisitas dan efikasi Gardasil 9 pada wanita usia 16-26 tahun. Studi ini terdiri dari 2 bagian yaitu bagian A dan bagian B.

Studi bagian A merupakan studi fase IIb dosis ranging yang dilakukan pada 1240 subjek wanita sehat berusia 16-26 tahun. Studi bagian B merupakan studi fase III yang melibatkan 13.380 subjek wanita sehat berusia 16-26 tahun. Pada bagian ini subjek dibagi secara acak untuk mendapatkan Gardasil 9 atau Gardasil. Hasil studi menunjukkan:

- Formula vaksin Gardasil 9 yang optimum adalah HPV 6: 30 mcg; HPV 11: 40 mcg; HPV 16: 60 mcg, HPV 18: 40 mcg, HPV 31: 20 mcg; HPV 33: 20 mcg; HPV 45: 20 mcg; HPV 52 20 mcg; dan HPV 58: 20 mcg.
- Gardasil 9 memberikan respon imun terhadap anti HPV 6, 11, 16 dan 18 yang non-inferior dibandingkan dengan Gardasil
- Gardasil 9 mencegah high-grade cervical, vulvar, and vaginal dysplasia yang disebabkan oleh HPV 31/33/45/52/58 dengan efikasi 96,7% Profil keamanan Gardasil 9 sebanding dengan Gardasil yang sudah disetujui dan tidak ada efek samping baru. Pada substudi doseranging, adverse events (AE) lokal pada tempat suntikan dilaporkan oleh 87,7-90,5% subjek kelompok Gardasil 9 dan oleh 83,84% subjek kelompok Gardasil. Pada sub studi efikasi, AE lokal pada tempat suntikan dilaporkan oleh 90,7% subjek kelompok Gardasil 9 dan oleh 84,9% subjek kelompok Gardasil

Studi Fase III

2. Studi P002

Studi ini merupakan studi fase III dengan desain RCT yang bertujuan untuk menilai imunogenisitas, tolerabilitas dan konsistensi batch Gardasil 9 pada anak usia 9-15 tahun dibandingkan pada wanita muda usia 16-26 tahun. Hasil studi menunjukkan:

- Imunogenisitas Gardasil 9 pada anak (perempuan dan laki-laki) usia 9-15 tahun non inferior dibandingkan pada wanita muda usia 16-26 tahun.
- Profil keamanan yang sebanding. Secara keseluruhan jumlah subjek yang melaporkan satu atau lebih AE adalah 86,5% pada kelompok anak perempuan usia 9-15 tahun: 80,5% pada kelompok anak laki-laki usia 9-15 tahun dan 89,7% pada kelompok wanita muda.
- 3 lot Gardasil 9 menunjukkan profil imunogenisitas yang sebanding.

3. Studi P003

Studi ini, merupakan studi fase III open label yang bertujuan untuk menilai imunogenisitas dan tolerabilitas vaksin Gardasil 9 pada pria usia 16-26 tahun dibandingkan pada wanita usia 16-26 tahun. Hasil studi menunjukkan:

- Profil imunogenisitas vaksin Gardasil 9 pria usia 16-26 tahun non inferior dibandingkan wanita usia 16-26 tahun.
- Profil keamanan vaksin Gardasil 9 lebih baik pada pria usia 16-26 tahun dibandingkan wanita usia 16-26 tahun.

- Profil keamanan secara umum dapat ditoleransi dengan baik, secara keseluruhan jumlah subjek yang melaporkan satu atau lebih AE adalah 76,2% pada kelompok pria usia 16-26 tahun dan 89,4% pada kelompok wanita usia 16-26 tahun.

4. Studi P009/GDSO1C

Studi ini merupakan studi fase III dengan desain RCT, double blind yang bertujuan untuk menilai imunogenisitas dan tolerabilitas Gardasil 9 dibandingkan dengan Gardasil quadrivalent pada anak perempuan usia 9-15 tahun. Hasil studi menunjukkan:

- Profil imunogenisitas terhadap HPV 6, 11, 16 dan 18 pada anak usia 9-15 tahun yang diberikan vaksin Gardasil 9 sebanding dengan vaksin Gardasil quadrivalent.
- Vaksin Gardasil 9 memberikan respons imun yang baik terhadap HPV 31, 33, 45, 52, dan 58 pada anak usia 9-15 tahun.
- Profil keamanan vaksin Gardasil 9 pada anak usia 9-15 tahun sebanding dengan Gardasil pada kelompok subjek dengan usia yang sama. Secara keseluruhan jumlah subjek yang melaporkan satu atau lebih AE adalah 96,0% pada kelompok Gardasil 9 dan 97,3% pada kelompok Gardasil.

5. Studi P006

Studi ini merupakan studi fase III dengan desain RCT, double blind dengan pembandingan plasebo yang bertujuan untuk menilai imunogenisitas terhadap HPV type 31, 33, 45, 52 dan 58, serta tolerabilitas vaksin Gardasil 9 pada anak perempuan dan wanita usia 12-26 tahun yang sudah pernah mendapatkan Gardasil sebelumnya. Hasil studi menunjukkan :

- Vaksin Gardasil 9 memberikan respons imun yang baik terhadap HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, dan 58 pada wanita usia 12-26 tahun
- Profil keamanan secara umum dapat ditoleransi dengan baik. Secara keseluruhan jumlah subjek yang melaporkan satu atau lebih AE adalah 95,9% pada kelompok Gardasil 9 dan 75,1% pada kelompok plasebo.

Pemberian vaksin bersama dengan vaksin lain

6. Studi P005.

Studi ini merupakan studi fase III dengan desain open label untuk menilai imunogenisitas dan tolerabilitas Gardasil 9 yang diberikan secara konkomitan atau diberi jarak 1 bulan (kelompok yang tidak konkomitan) dengan pemberian Menactra (Meningococcal Groups A/C/Y/W-135 Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine) dan Adacel (Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed [DtaP]) pada anak usia 11-15 tahun. Hasil studi menunjukkan :

- Pemberian vaksin Gardasil 9 bersamaan dengan vaksin (Menactra) dan Adacel (DTaP) tidak mempengaruhi respons imun Gardasil 9 dan Adacel
- Profil keamanannya sebanding antara kelompok konkomitan dan tidak konkomitan Secara keseluruhan: persentase subjek yang melaporkan satu atau lebih AE sebanding antar kelompok Gardasil 9 konkomitan dengan Menactra dan Adacel dengan kelompok Gardasil 9 diberikan Menactra dan Adacel terpisah (85,3% vs 85,1%).

7. Studi P007

Studi ini merupakan studi fase III dengan desain open label untuk menilai imunogenisitas dan tolerabilitas Gardasil 9 yang diberikan konkomitan dengan Repevax (Diphtheria, Tetanus, Pertussis (acellular, component) and Poliomyelitis (inactivated) Vaccine, (adsorbed, reduced antigen (s) content) [DTaP-

Dirilis Badan POM 31 Mei 2019

IPV]) pada anak usia 11-15 tahun. Hasil studi menunjukkan:

- Pemberian vaksin Gardasil 9 bersamaan dengan vaksin Repevax (DTaP-IPV) tidak mempengaruhi respons imun Gardasil 9 dan Repevax.
- Secara keseluruhan persentase subjek yang melaporkan satu atau lebih AE sebanding antara kelompok konkomitan Gardasil 9 dan Repevax dengan kelompok Gardasil 9 diberikan Repevax terpisah (97,7% vs 97,0%).

Evaluasi Khasiat dan Keamanan

1. Studi P001 menunjukkan formula vaksin Gardasil 9 yang optimum yaitu komposisi HPV 6 30 mcg; HPV 11 40 mcg; HPV 16 60 mcg; HPV 18 40 mcg; HPV 31 20 mcg; HPV 33 20 mcg; HPV 45 20 mcg; HPV 52 20 mcg; HPV 58 20 mcg.
2. Efikasi
 - a. Efikasi Gardasil 9 dalam mencegah premalignant lesions dan cancer serviks, vulva, vagina dan anus yang disebabkan oleh HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 dan 58 pada wanita usia 16-26 tahun setelah 42 bulan pemberian vaksin adalah 96,7%.
 - b. Respon imun pada vaksinasi dengan Gardasil 9 terhadap HPV 6,11,16 dan 18 non-inferior dengan vaksinasi Gardasil.
 - c. Respon imun Gardasil 9 pada anak perempuan dan laki laki usia 9-15 tahun non inferior dibandingkan wanita muda usia 16-26 tahun.
 - d. Respon imun Gardasil 9 pada pria usia 16-26 tahun non inferior dibandingkan Wanita muda usia 16- 26 tahun.
 - e. Tidak ada data yang menunjukkan efikasi dan respon imun Gardasil 9 terhadap tipe HPV selain 6,11,16,18,31,33,45,52,58.
3. Keamanan
 - a. Profil keamanan Gardasil 9 sebanding dengan Gardasil yang sudah disetujui dan tidak ada efek samping baru.
 - b. Profil keamanan Gardasil 9 pada anak usia 9-15 tahun sebanding dengan keamanan pada wanita usia 16-26 tahun dan juga sebanding dengan keamanan pada pemberian Gardasil pada kelompok subyek dengan usia yang sama.
 - c. Profil keamanan Gardasil 9 sebanding pada pria usia 16-26 tahun sebagaimana pada wanita usia 16- 26 tahun.
4. Pemberian konkomitan dengan vaksin rutin lainnya
Pemberian vaksin Gardasil 9 bersamaan dengan vaksin Meningococcal ACWY (Menactra), DTaP (Adacel), dan DTaP-IPV (Repevax) tidak mempengaruhi respon imun dan profil keamanan Gardasil 9, Menactra, Adacel dan Repevax.
5. Lot to Lot konsistensi. Studi P002 menunjukkan respon imun dari 3 lot vaksin Gardasil 9 yang sebanding.

EVALUASI

Penilaian manfaat risiko

Gardasil 9 adalah vaksin 9-valent yang mengandung protein L1 dari HPV tipe 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, dan 58, yang digunakan untuk pencegahan displasia serviks derajat tinggi, karsinoma serviks, lesi vulva, serta kutil kelamin eksternal terkait HPV. Vaksin ini dikembangkan menggunakan partikel mirip virus (VLPs) yang diproduksi melalui fermentasi dan adsorpsi menggunakan *Saccharomyces cerevisiae* sebagai host strain. Proses produksi dilakukan di fasilitas Merck Sharp & Dohme di West Point dan

Elkton, USA, dengan kontrol ketat pada tahap kritis, validasi proses, dan pengendalian impurities sesuai standar WHO dan FDA. Zat aktif divalidasi memiliki stabilitas hingga 36 bulan pada suhu 2-8°C. Gardasil 9 diproduksi dalam bentuk suspensi injeksi, mengandung eksipien seperti natrium klorida, polisorbitat 80, L-histidin, natrium borat, dan adjuvant aluminium untuk meningkatkan imunogenisitasnya. Produk jadi dikemas primer di fasilitas West Point dan sekunder di Haarlem, Belanda, dengan spesifikasi, validasi metode uji, dan stabilitas yang memenuhi kriteria penerimaan.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang telah dievaluasi sebelumnya, vaksin Gardasil 9 memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- a. Aspek yang menguntungkan:
 - Gardasil 9 memberikan respon imun terhadap anti HPV 6, 11, 16 dan 18 yang non-inferior dibandingkan dengan Gardasil.
 - Profil imunogenisitas Gardasil 9 pada anak (perempuan dan laki-laki) usia 9-15 tahun non inferior dibandingkan pada wanita muda usia 16-26 tahun.
 - Profil imunogenisitas vaksin Gardasil 9 pria usia 16-26 tahun non inferior dibandingkan wanita usia 16-26 tahun.
 - Profil imunogenisitas terhadap HPV 6, 11, 16 dan 18 pada anak usia 9-15 tahun yang diberikan vaksin Gardasil 9 sebanding dengan vaksin Gardasil quadrivalent.
 - Vaksin Gardasil 9 memberikan respons imun yang baik terhadap HPV 31, 33, 45, 52, dan 58 pada anak usia 9-15 tahun.
 - Gardasil 9 mencegah high-grade cervical, vulvar, and vaginal dysplasia yang disebabkan oleh HPV 31/33/45/52/58 dengan efikasi 96,7%
 - Profil keamanan secara umum dapat ditoleransi dengan baik,
- b. Aspek yang tidak menguntungkan:
 - Adverse Events (AE) lokal pada tempat suntikan dilaporkan hingga 90,7% pada subjek Gardasil 9 dalam studi P001 (wanita usia 16-26 tahun) dan 96,0% pada anak perempuan usia 9-15 tahun (studi P009). AE lokal yang paling banyak dilaporkan yaitu nyeri pada suntikan dan umumnya bersifat ringan hingga sedang.
 - AE sistemik sebesar 22,5 % subjek pada usia 16-26 tahun 14,8% pada usia 9-15 tahun. AE sistemik yang paling banyak dilaporkan yaitu sakit kepala.
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan:
 - data efikasi terbatas sampai dengan 4 tahun
 - Tidak ada data efikasi dan keamanan pada subjek di atas 26 tahun.

Kesimpulan manfaat-risiko

Secara keseluruhan Gardasil 9 menunjukkan profil efikasi yang sangat baik (96,7%) dalam mencegah lesi premaligna dan kanker yang terkait dengan HPV. Keamanan vaksin sebanding dengan Gardasil, meskipun angka AE lokal cukup tinggi (90-96%). Manfaat proteksi signifikan terhadap kanker serviks, vulva, vagina, dan anus. Risiko dan manfaat vaksin Gardasil 9 mendukung penggunaannya untuk populasi Perempuan dan laki-laki usia 9-26 tahun.

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 26 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. The protection effects are limited to 4 years of clinical study. There is no evidence on the efficacy of Gardasil beyond 4 years