

GARDASIL™

[Vaccin recombinant quadrivalent contre le papillomavirus humain (types 6, 11, 16, 18)]

Conforme à la partie A des directives de l'OMS pour les vaccins recombinants à pseudo-particules virales du papillomavirus humain

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Gardasil™ suspension injectable.

Vaccin contre le papillomavirus humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé).

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0,5 mL) contient approximativement :

Protéine L1 de papillomavirus humain ¹ de type 6 ^{2,3}	20 microgrammes
Protéine L1 de papillomavirus humain ¹ de type 11 ^{2,3}	40 microgrammes
Protéine L1 de papillomavirus humain ¹ de type 16 ^{2,3}	40 microgrammes
Protéine L1 de papillomavirus humain ¹ de type 18 ^{2,3}	20 microgrammes

¹Papillomavirus humain = HPV.

²Protéine L1 sous la forme de pseudo-particules virales produites sur cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 [souche 1895]) par la technologie de l'ADN recombinant.

³Adsorbée sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al : 0,225 mg) comme adjuvant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gardasil suspension injectable.

Avant agitation, Gardasil peut apparaître comme un liquide limpide avec un précipité blanc. Après une agitation vigoureuse, le liquide est blanc trouble.

4. INFORMATIONS CLINIQUES**4.1 Indications thérapeutiques**

Gardasil est un vaccin pouvant être utilisé à partir de 9 ans pour la prévention :

- des lésions génitales (cervicales, vulvaires et vaginales) précancéreuses, des lésions anales précancéreuses, des cancers du col de l'utérus et des cancers de l'anus liés à certains types oncogènes de papillomavirus humain (HPV).
- des verrues génitales (condylomes acuminés) liées à certains types spécifiques de HPV.

Voir rubriques 4.4 et 5.1 pour obtenir d'importantes informations sur les données étayant cette indication.

Gardasil doit être utilisé selon les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Sujets de 9 à 13 ans inclus

Gardasil peut être administré selon un schéma en 2 doses (0,5 ml à 0 et 6 mois) (voir rubrique 5.1).

Si la deuxième dose de vaccin est administrée moins de 6 mois après la première dose, une troisième dose doit toujours être administrée.

Gardasil peut également être administré selon un schéma en 3 doses (0,5 ml à 0, 2 et 6 mois). La deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième. Les trois doses doivent être administrées sur une période d'un an.

Sujets de 14 ans et plus

Gardasil doit être administré selon un schéma en 3 doses (0,5 ml à 0, 2 et 6 mois).

La deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième. Les trois doses doivent être administrées sur une période d'un an.

Gardasil doit être utilisé selon les recommandations officielles.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Gardasil chez les enfants âgés de moins de 9 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1).

Il est recommandé aux personnes qui reçoivent une première dose de Gardasil de terminer le schéma de vaccination avec Gardasil (voir rubrique 4.4).

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

Mode d'administration

Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire. Le site privilégié est la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras ou la région antérolatérale supérieure de la cuisse.

Gardasil ne doit pas être injecté par voie intravasculaire. L'administration par voie sous-cutanée ou intradermique n'a pas été étudiée. Ces modes d'administration ne sont pas recommandés (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

Les personnes qui développent des symptômes indiquant une hypersensibilité après avoir reçu une dose de Gardasil ne doivent pas recevoir d'autres doses de Gardasil.

L'administration de Gardasil doit être différée chez les personnes atteintes d'une maladie fébrile aiguë sévère. Toutefois, la présence d'une infection mineure, telle qu'une légère infection des voies aériennes supérieures ou une légère fièvre, ne constitue pas une contre-indication à l'immunisation.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

La décision de vacciner un sujet doit prendre en compte son risque d'avoir été précédemment exposé aux HPV et le bénéfice potentiel de la vaccination.

Comme pour tous les vaccins injectables, un traitement médical approprié doit toujours être facilement disponible en cas de réactions anaphylactiques rares après l'administration du vaccin.

Une syncope (évanouissement), parfois associée à des chutes, peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme une perturbation visuelle transitoire, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques durant la phase de récupération. Par conséquent, les personnes vaccinées doivent rester en observation pendant environ 15 minutes après l'administration du vaccin. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Comme tous les vaccins, la vaccination par Gardasil peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés.

Gardasil ne protégera que contre les maladies causées par les HPV de types 6, 11, 16 et 18, et, dans une certaine mesure, contre les maladies provoquées par certains types de HPV apparentés (voir rubrique 5.1). Par conséquent, des mesures de précaution appropriées vis-à-vis des maladies sexuellement transmissibles doivent continuer à être prises.

Gardasil doit être utilisé uniquement à titre prophylactique et n'a pas d'effet sur les infections à HPV en cours ni sur les maladies cliniques préexistantes. Gardasil n'a pas démontré d'effet thérapeutique. Le vaccin n'est donc pas indiqué pour le traitement du cancer du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade du col de l'utérus, de la vulve et du vagin ou des verrues génitales. De la même façon, il n'est pas destiné à prévenir la progression d'autres lésions préexistantes associées aux HPV.

Gardasil ne prévient pas la survenue de lésions dues à un type de HPV vaccinal chez les sujets infectés par ce type de HPV au moment de la vaccination (voir rubrique 5.1).

L'utilisation de Gardasil chez les femmes adultes doit tenir compte de la prévalence variable des types de HPV dans les différentes zones géographiques.

La vaccination ne remplace pas le dépistage de routine du cancer du col de l'utérus. Étant donné qu'aucun vaccin n'est efficace à 100 % et que Gardasil ne protège pas contre tous les types de HPV ou contre les infections à HPV existantes, le dépistage de routine du cancer du col de l'utérus reste très important et doit se faire selon les recommandations locales.

La sécurité et l'immunogénicité du vaccin ont été évaluées chez des sujets âgés de 7 à 12 ans infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (voir rubrique 5.1).

Les sujets ayant une réponse immunitaire altérée après l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur puissant, une anomalie génétique, ou pour d'autres causes, peuvent ne pas répondre au vaccin.

Ce vaccin doit être administré avec prudence aux personnes atteintes de thrombocytopénie ou de tout trouble de la coagulation en raison de l'apparition possible d'un saignement chez ces sujets à la suite d'une administration par voie intramusculaire.

Des études de suivi à long terme ont été menées pour déterminer la durée de protection (voir rubrique 5.1).

Aucune donnée de sécurité, d'immunogénicité ou d'efficacité n'est disponible pour étayer le passage, pendant la vaccination avec Gardasil, à d'autres vaccins HPV qui ne couvrent pas les mêmes types de HPV. Par conséquent, il est important de prescrire le même vaccin pour l'ensemble du schéma posologique.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Dans tous les essais cliniques, les sujets qui avaient reçu des immunoglobulines ou des produits dérivés du sang au cours des 6 mois précédant la première dose de vaccin ont été exclus.

Utilisation avec d'autres vaccins

L'administration de Gardasil en même temps (mais, pour les vaccins injectés, à un site d'injection différent) que le vaccin (recombinant) contre l'hépatite virale B n'a pas interféré avec la réponse immunitaire aux types de HPV. Les taux de séroprotection (proportion d'individus atteignant le niveau séroprotecteur d'anticorps anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) n'ont pas été affectés (96,5 % pour la vaccination concomitante et 97,5 % pour le vaccin contre l'hépatite virale B uniquement). Les titres moyens géométriques d'anticorps anti-HBs étaient plus faibles en cas d'administration concomitante, mais la significativité clinique de cette observation est inconnue.

Gardasil peut être administré de façon concomitante avec un vaccin combiné de rappel diphtérique (d) et tétanique (T) ainsi que coquelucheux [acellulaire, composant] (ca) et/ou poliomyélitique [inactivé] (P) (vaccins dTca, dTP, dTPca) sans interférence significative avec la réponse anticorps aux composants de chaque vaccin. Néanmoins, une tendance à la baisse des TMG d'anticorps anti-HPV a été observée dans le groupe Administration concomitante. La significativité clinique de cette observation est inconnue. Ceci est basé sur les résultats d'une étude clinique dans laquelle un vaccin combiné dTPca a été administré de façon concomitante avec la première dose de Gardasil (voir rubrique 4.8).

L'administration concomitante de Gardasil avec des vaccins autres que ceux indiqués ci-dessus n'a pas été étudiée.

Utilisation avec des contraceptifs hormonaux

Dans les études cliniques, 57,5 % des femmes âgées de 16 à 26 ans et 31,2 % des femmes âgées de 24 à 45 ans ayant reçu Gardasil ont utilisé des contraceptifs hormonaux pendant la période de vaccination. L'utilisation de contraceptifs hormonaux n'a pas semblé affecter la réponse immunitaire à Gardasil.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude spécifique sur le vaccin chez la femme enceinte n'a été menée. Au cours du programme de développement clinique, 3 819 femmes (vaccin = 1 894 vs placebo = 1 925) ont rapporté au moins une grossesse. Aucune différence significative en termes de types d'anomalies ou de proportion de grossesses à l'issue défavorable n'a été constatée entre les femmes qui ont reçu Gardasil et celles ayant reçu un placebo. Ces données relatives aux femmes enceintes (plus de 1 000 grossesses exposées) n'indiquent aucune toxicité malformative ni fœto/néonatale.

Les données relatives à l'administration de Gardasil pendant la grossesse n'ont révélé aucun problème de sécurité potentiel. Toutefois, ces données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Gardasil pendant la grossesse. La vaccination doit être différée jusqu'à la fin de la grossesse.

Allaitement

Chez les mères allaitantes ayant reçu Gardasil ou un placebo pendant la période de vaccination des essais cliniques, les taux d'effets indésirables chez la mère et le nourrisson allaité étaient comparables dans le groupe vacciné et le groupe témoin. De plus, l'immunogénicité du vaccin s'est avérée comparable chez les mères allaitantes et chez les femmes qui n'allaitaient pas pendant l'administration du vaccin.

Gardasil peut par conséquent être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Aucun effet sur la fertilité masculine n'a été observé chez le rat (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été menée concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

A. Résumé du profil de sécurité

Dans 7 essais cliniques (dont 6 contrôlés par placebo), les sujets ont reçu Gardasil ou un placebo le jour de l'inclusion, puis environ 2 et 6 mois plus tard. Peu de sujets (0,2 %) ont arrêté l'étude en raison d'effets indésirables. La sécurité a été évaluée soit dans l'ensemble de la population étudiée (6 études), soit dans un sous-groupe prédéfini (une étude) de la population étudiée, à l'aide d'un carnet de surveillance pendant 14 jours après chaque injection de Gardasil ou de placebo. La population qui a été suivie à l'aide d'un carnet de surveillance était constituée de 10 088 sujets (6 995 jeunes filles et femmes âgées de 9 à 45 ans et 3 093 jeunes garçons et hommes âgés de 9 à 26 ans au moment de l'inclusion) qui ont reçu Gardasil et 7 995 sujets (5 692 femmes et 2 303 hommes) qui ont reçu un placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des réactions indésirables au site d'injection (77,1 % des vaccinés dans les 5 jours suivant toute visite de vaccination) et des céphalées (16,6 % des vaccinés). Ces effets indésirables étaient généralement d'intensité légère ou modérée.

B. Résumé tabulé des effets indésirables

Études cliniques

Le tableau 1 présente les effets indésirables liés au vaccin qui ont été observés chez les sujets ayant reçu Gardasil à une fréquence d'au moins 1,0 % et également à une fréquence supérieure à celle observée chez les sujets ayant reçu un placebo. Ils sont classés par fréquence selon la convention suivante :

[Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$) ; Très rare ($< 1/10\,000$)]

Expérience après la mise sur le marché

Le tableau 1 inclut également d'autres événements indésirables qui ont été spontanément rapportés lors de l'utilisation après la mise sur le marché de Gardasil dans le monde entier. Étant donné que ces événements sont rapportés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au vaccin. La fréquence de ces événements indésirables est par conséquent qualifiée d'« indéterminée ».

Tableau 1 : Événements indésirables consécutifs à l'administration de Gardasil rapportés dans le cadre d'études cliniques et de la surveillance post-commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Événements indésirables
Infections et infestations	Fréquence indéterminée	Cellulite (infection) au site d'injection*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Purpura thrombopénique idiopathique*, lymphadénopathie*
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes*
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée
	Fréquence indéterminée	Encéphalomyélite disséminée aiguë*, sensation vertigineuse ¹ *, syndrome de Guillain-Barré*, céphalées, syncope parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques*
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausée
	Fréquence indéterminée	Vomissement*
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Extrémités douloureuses
	Fréquence indéterminée	Arthralgie*, myalgie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Au site d'injection : érythème, douleur, tuméfaction
	Fréquent	Fièvre Au site d'injection : hématome, prurit
	Fréquence indéterminée	Asthénie*, frissons*, fatigue*, malaise*

* Événements indésirables rapportés après la mise sur le marché (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

¹ Au cours des études cliniques, les sensations vertigineuses ont été un effet indésirable fréquent chez les femmes. Chez les hommes, des sensations vertigineuses n'ont pas été observées plus fréquemment chez les sujets vaccinés que chez les sujets ayant reçu un placebo.

Par ailleurs, dans les études cliniques, des effets indésirables considérés par l'investigateur de l'étude comme liés au vaccin ou au placebo ont été observés à des fréquences inférieures à 1 % :

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Très rare : bronchospasme.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : urticaire.

Neuf cas (0,06 %) d'urticaire ont été rapportés dans le groupe Gardasil et 20 cas (0,15 %) ont été observés dans le groupe placebo contenant un adjuvant.

Dans les études cliniques, des sujets de la population de sécurité ont rapporté de nouveaux problèmes médicaux au cours de la période de suivi. Parmi les 15 706 sujets qui ont reçu Gardasil et les 13 617 sujets qui ont reçu un placebo, 39 cas d'arthrite/arthropathie non spécifique ont été rapportés : 24 dans le groupe Gardasil et 15 dans le groupe placebo.

Dans une étude clinique portant sur 843 adolescents et adolescentes en bonne santé âgés de 11 à 17 ans, l'administration concomitante de la première dose de Gardasil et d'un vaccin de rappel combiné diphtérique, tétanique, coquelucheux [acellulaire, composant] et poliomyélitique [inactivé] a été associée à davantage de cas de tuméfaction au site d'injection et de céphalées. Les différences observées étaient < 10 % et chez la majorité des sujets, les événements indésirables rapportés étaient d'intensité légère à modérée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

4.9 Surdosage

Des cas d'administration de doses de Gardasil supérieures aux doses recommandées ont été rapportés.

En général, le profil des événements indésirables rapportés en cas de surdosage était comparable à celui observé aux doses uniques recommandées de Gardasil.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins Viraux, Code ATC : J07BM01

Mécanisme d'action

Gardasil est un vaccin adjuvé quadrivalent recombinant non infectieux préparé à partir de pseudo-particules virales (VLP, Virus Like Particles) hautement purifiées de la principale protéine L1 de la capside des HPV de types 6, 11, 16 et 18. Les VLP ne contiennent pas d'ADN viral et ne peuvent pas infecter des cellules, se reproduire ou provoquer des maladies. Les HPV n'infectent que les humains, mais des études menées chez l'animal avec des papillomavirus analogues suggèrent que l'efficacité des vaccins VLP L1 est médiée par le développement d'une réponse immunitaire humorale.

Selon les estimations, les HPV de types 16 et 18 sont responsables d'environ 70 % des cancers du col de l'utérus et 75 à 80 % des cancers de l'anus, de 80 % des adénocarcinomes in situ (AIS), de 45 à 70 % des néoplasies intraépithéliales cervicales de haut grade (CIN 2/3), de 25 % des néoplasies intraépithéliales cervicales de bas grade (CIN 1), d'environ 70 % des néoplasies intraépithéliales vulvaires de haut grade (VIN 2/3) et vaginales de haut grade (VaIN 2/3) liées aux HPV, et de 80 % des néoplasies intraépithéliales anales de haut grade (AIN 2/3) liées aux HPV. Les HPV de types 6 et 11 sont responsables d'environ 90 % des verrues génitales et 10 % des néoplasies intraépithéliales cervicales de bas grade (CIN 1). Les CIN 3 et les AIS sont considérés comme des précurseurs immédiats du cancer invasif du col de l'utérus.

Le terme « lésions génitales précancéreuses » employé dans la rubrique 4.1 correspond aux néoplasies intraépithéliales cervicales de haut grade (CIN 2/3), aux néoplasies intraépithéliales vulvaires de haut grade (VIN 2/3) et aux néoplasies intraépithéliales vaginales de haut grade (VaIN 2/3).

Le terme « lésions anales précancéreuses » employé dans la rubrique 4.1 correspond aux néoplasies intraépithéliales anales de haut grade (AIN 2/3).

L'indication repose sur la démonstration de l'efficacité de Gardasil chez les femmes âgées de 16 à 45 ans et chez les hommes âgés de 16 à 26 ans, ainsi que sur la démonstration de l'immunogénicité de Gardasil chez les enfants et adolescents âgés de 9 à 15 ans.

Études cliniques

Efficacité chez les femmes âgées de 16 à 26 ans

L'efficacité de Gardasil chez les femmes âgées de 16 à 26 ans a été évaluée dans 4 études cliniques de phase II et III randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, portant sur un total de 20 541 femmes qui ont été recrutées et vaccinées sans dépistage préalable de la présence d'une infection à HPV.

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient les lésions vulvaires et vaginales (verrues génitales, VIN, VaIN) ainsi que les CIN de tout grade et cancers du col de l'utérus liés aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 (protocole 013, FUTURE I), les CIN 2/3, AIS et cancers du col de l'utérus liés aux HPV de types 16 ou 18 (protocole 015, FUTURE II), les infections persistantes et maladies liées aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 (protocole 007), et les infections persistantes liées au HPV de type 16 (protocole 005). Les analyses primaires de l'efficacité, en ce qui concerne les types de HPV vaccinaux (HPV 6, 11, 16 et 18), ont été effectuées dans la population d'efficacité per protocole (laquelle était constituée de sujets ayant reçu les 3 vaccinations dans l'année suivant l'inclusion, ne présentant pas d'écart majeur par rapport au protocole et étant naïfs du ou des types de HPV pertinents avant la première dose et jusqu'à 1 mois après la 3e dose [Mois 7]).

Les résultats d'efficacité sont présentés pour l'analyse combinée des protocoles d'étude. L'efficacité pour les CIN 2/3 ou AIS liés aux HPV de types 16/18 repose sur les données des protocoles 005 (critères d'évaluation liés au type 16 uniquement), 007, 013 et 015. L'efficacité pour tous les autres critères d'évaluation repose, quant à elle, sur les protocoles 007, 013 et 015. La durée médiane du suivi de ces études était respectivement de 4,0, 3,0, 3,0 et 3,0 ans pour le protocole 005, le protocole 007, le protocole 013 et le protocole 015. La durée médiane du suivi pour les protocoles combinés (005, 007, 013 et 015) était de 3,6 ans. Les résultats de chaque étude individuelle corroborent les résultats de l'analyse combinée. Gardasil s'est avéré efficace contre les maladies à HPV causées par chacun des quatre types de HPV vaccinaux. À la fin de l'étude, les sujets inclus dans les deux études de phase III (protocole 013 et protocole 015) ont été suivis pendant une période allant jusqu'à 4 ans (médiane de 3,7 ans).

Les néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) de grade 2/3 (dysplasies de moyen à haut grade) et les adénocarcinomes in situ (AIS) ont été utilisés dans les essais cliniques comme marqueur de substitution du cancer du col de l'utérus.

Dans l'étude d'extension à long terme du protocole 015, 2 536 femmes âgées de 16 à 23 ans pendant la vaccination avec Gardasil dans l'étude de base ont été suivies. Dans la population PPE, aucun cas de maladies à HPV (CIN de haut grade liées aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18) n'a été observé jusqu'à environ 14 ans (suivi médian de 11,9 ans). Dans cette étude, une protection durable a été statistiquement démontrée jusqu'à environ 12 ans.

Efficacité chez les femmes naïves du ou des types de HPV vaccinaux pertinents

L'efficacité a été mesurée à partir de la visite du Mois 7. Dans l'ensemble, 73 % des femmes étaient naïves (test PCR négatif et séronégativité) des 4 types de HPV au moment de l'inclusion.

Les résultats d'efficacité pour les critères d'évaluation pertinents analysés 2 ans après l'inclusion et à la fin de l'étude (durée médiane de suivi = 3,6 ans) dans la population per protocole sont présentés dans le tableau 2.

Une analyse complémentaire a été effectuée pour évaluer l'efficacité de Gardasil contre les CIN 3 et AIS liés aux HPV de types 16/18.

Tableau 2 : Analyse de l'efficacité de Gardasil contre les lésions cervicales de haut grade dans la population PPE

	Gardasil	Placebo	% d'efficacité à 2 ans (IC à 95 %)	Gardasil	Placebo	% d'efficacité*** à la fin de l'étude (IC à 95 %)
	Nombre de cas Nombre de sujets*	Nombre de cas Nombre de sujets*		Nombre de cas Nombre de sujets*	Nombre de cas Nombre de sujets*	
CIN 2/3 ou AIS lié aux HPV 16/18	0 8487	53 8460	100,0 (92,9, 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5, 99,8)
CIN 3 liée aux HPV 16/18	0 8487	29 8460	100 (86,5, 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4, 99,6)
AIS lié aux HPV 16/18	0 8487	6 8460	100 (14,8, 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6, 100,0)

*Nombre de sujets avec au moins une visite de suivi après le Mois 7

**Sur la base des données virologiques, le premier cas de CIN 3 détecté chez une patiente présentant une infection chronique à HPV 52 est probablement lié au HPV 52. Le HPV 16 n'a été détecté que dans 1 seul des 11 échantillons (au Mois 32,5) et n'a pas été décelé dans les tissus excisés au cours de la LEEP (excision électrochirurgicale à l'anse). Dans le deuxième cas de CIN 3, observé chez une patiente qui présentait une infection à HPV 51 au Jour 1 (dans 2 des 9 échantillons), le HPV 16 a été détecté lors d'une biopsie au Mois 51 (dans 1 des 9 échantillons) et le HPV 56 a été détecté dans 3 des 9 échantillons au Mois 52 dans les tissus excisés au cours de la LEEP.

***Les patientes ont été suivies pendant une période allant jusqu'à 4 ans (médiane de 3,6 ans)

Remarque : les estimations ponctuelles et les intervalles de confiance sont ajustés par personne-temps de suivi.

À la fin de l'étude et dans les protocoles combinés,

- l'efficacité de Gardasil contre les CIN 1 liées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était de 95,9 % (IC à 95 % : 91,4, 98,4) ;
- l'efficacité de Gardasil contre les CIN (1, 2, 3) ou AIS liés aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était de 96,0 % (IC à 95 % : 92,3, 98,2) ;
- l'efficacité de Gardasil contre les VIN 2/3 et VaIN 2/3 liées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était respectivement de 100 % (IC à 95 % : 67,2, 100) et 100 % (IC à 95 % : 55,4, 100) ;
- l'efficacité de Gardasil contre les verrues génitales liées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était de 99,0 % (IC à 95 % : 96,2, 99,9).

Dans le protocole 012, l'efficacité de Gardasil contre les infections persistantes à 6 mois [définies comme des échantillons positifs lors de deux visites consécutives ou plus à 6 mois d'intervalle (± 1 mois) ou plus] liées aux HPV de types 16 et 18 était respectivement de 98,7 % (IC à 95 % : 95,1, 99,8) et 100,0 % (IC à 95 % : 93,2, 100,0) après une période de suivi pouvant aller jusqu'à 4 ans (moyenne de 3,6 ans). Pour les infections persistantes à 12 mois, l'efficacité contre les HPV de types 16 et 18 était respectivement de 100,0 % (IC à 95 % : 93,9, 100,0) et 100,0 % (IC à 95 % : 79,9, 100,0).

Efficacité chez les femmes présentant des signes d'infection ou de maladie à HPV 6, 11, 16 ou 18 au Jour 1

Les investigateurs n'ont observé aucun signe de protection contre les maladies causées par les types de HPV vaccinaux pour lesquels les femmes présentaient un test PCR positif au Jour 1. Les femmes déjà infectées par un ou plusieurs types de HPV vaccinaux avant la vaccination étaient protégées contre les maladies cliniques causées par les autres types de HPV vaccinaux.

Efficacité chez les femmes présentant ou non des antécédents d'infection ou de maladie à HPV 6, 11, 16 ou 18

La population en intention de traiter (ITT) modifiée était constituée de femmes, tous statuts HPV initiaux au Jour 1 confondus, qui avaient reçu au moins une vaccination et chez qui le comptage des cas avait commencé 1 mois après la première dose. Cette population se rapproche de la population féminine générale en termes de prévalence des infections ou maladies à HPV au moment de l'inclusion. Les résultats sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Efficacité de Gardasil contre les lésions cervicales de haut grade dans la population ITT modifiée constituée de femmes, tous statuts HPV initiaux confondus

	Gardasil	Placebo	% d'efficacité** à 2 ans (IC à 95 %)	Gardasil	Placebo	% d'efficacité** à la fin de l'étude (IC à 95 %)
	Nombre de cas Nombre de sujets*	Nombre de cas Nombre de sujets*		Nombre de cas Nombre de sujets*	Nombre de cas Nombre de sujets*	
CIN 2/3 ou AIS lié au HPV 16 ou au HPV 18	122 9831	201 9896	39,0 (23,3, 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1, 60,7)
CIN 3 liée aux HPV 16/18	83 9831	127 9896	34,3 (12,7, 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0, 57,9)
AIS lié aux HPV 16/18	5 9831	11 9896	54,3 (< 0, 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (< 0, 87,3)

*Nombre de sujets avec au moins une visite de suivi 30 jours après le Jour 1

**Le taux d'efficacité est calculé sur la base des protocoles combinés. L'efficacité contre les CIN 2/3 ou AIS liés aux HPV 16/18 repose sur les données des protocoles 005 (critères d'évaluation liés au HPV 16 uniquement), 007, 013 et 015. Les patientes ont été suivies pendant une période allant jusqu'à 4 ans (médiane de 3,6 ans). Remarque : les estimations ponctuelles et les intervalles de confiance sont ajustés par personne-temps de suivi.

L'efficacité contre les VIN 2/3 liées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était de 73,3 % (IC à 95 % : 40,3, 89,4), l'efficacité contre les VaIN 2/3 liées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était de 85,7 % (IC à 95 % : 37,6, 98,4), et l'efficacité contre les verrues génitales liées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était de 80,3 % (IC à 95 % : 73,9, 85,3) dans les protocoles combinés à la fin de l'étude.

Dans l'ensemble, 12 % de la population étudiée combinée présentait un test Pap anormal suggérant la présence d'une CIN au Jour 1. Chez les femmes présentant un test Pap anormal au Jour 1 qui étaient naïves des types de HPV vaccinaux pertinents au Jour 1, l'efficacité du vaccin est restée élevée. Chez les femmes présentant un test Pap anormal au Jour 1 qui étaient déjà infectées par les types de HPV vaccinaux pertinents au Jour 1, aucune efficacité vaccinale n'a été observée.

Protection contre la charge de morbidité globale des maladies cervicales à HPV chez les femmes âgées de 16 à 26 ans

L'impact de Gardasil sur le risque global de maladie cervicale à HPV (autrement dit, toute maladie causée par un quelconque type de HPV) a été évalué à partir de 30 jours après la première dose chez 17 599 sujets inclus dans deux études d'efficacité de phase III (protocoles 013 et 015). Parmi les femmes qui étaient naïves de 14 types courants de HPV et qui présentaient un test Pap négatif au Jour 1, l'administration de Gardasil a réduit de 42,7 % (IC à 95 % : 23,7, 57,3) l'incidence des CIN 2/3 ou AIS causés par des types de HPV vaccinaux ou non vaccinaux, et de 82,8 % (IC à 95 % : 74,3, 88,8) l'incidence des verrues génitales à la fin de l'étude.

Dans la population ITT modifiée, le bénéfice du vaccin en termes d'incidence globale des CIN 2/3 ou AIS (causés par tout type de HPV) et des verrues génitales était nettement plus faible, avec une réduction de respectivement 18,4 % (IC à 95 % : 7,0, 28,4) et 62,5 % (IC à 95 % : 54,0, 69,5), car Gardasil n'a aucun impact sur l'évolution des infections ou maladies présentes au début de la vaccination.

Impact sur les traitements définitifs du col de l'utérus

L'impact de Gardasil sur les taux de traitement définitif du col de l'utérus, indépendamment des types de HPV en cause, a été évalué chez 18 150 sujets inclus dans les protocoles 007, 013 et 015. Dans la population naïve de HPV (sujets naïfs de 14 types courants de HPV et ayant présenté un test Pap négatif au Jour 1), Gardasil a permis de réduire de 41,9 % (IC à 95 % : 27,7, 53,5) la proportion de femmes ayant dû subir un traitement définitif du col de l'utérus (excision électrochirurgicale à l'anse ou conisation au bistouri froid) à la fin de l'étude. Dans la population ITT, la réduction correspondante était de 23,9 % (IC à 95 % : 15,2, 31,7).

Efficacité due à une protection croisée

L'efficacité de Gardasil contre les CIN (de tous grades) et les CIN 2/3 ou AIS causés par 10 types de HPV non vaccinaux (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59) structurellement apparentés au HPV 16 ou au HPV 18 a été évaluée en s'appuyant sur la base de données combinée des informations d'efficacité de phase III (N = 17 599) après un suivi médian de 3,7 ans (à la fin de l'étude).

L'efficacité contre des maladies causées par des combinaisons prédéfinies de types de HPV non vaccinaux a été mesurée. Les études ne disposaient pas d'une puissance statistique suffisante pour évaluer l'efficacité contre les maladies causées par des types individuels de HPV.

L'analyse primaire a été effectuée dans des populations propres à un type donné, au sein desquelles les femmes devaient obligatoirement être négatives pour le type analysé, mais pouvaient être positives pour d'autres types de HPV (96 % de la population globale). L'analyse ponctuelle primaire après 3 ans n'a pas atteint une significativité statistique pour tous les critères d'évaluation prédéfinis. Les résultats finaux de fin d'étude concernant l'incidence combinée des CIN 2/3 ou des AIS dans cette population après un suivi médian de 3,7 ans sont présentés dans le tableau 4. Pour les critères d'évaluation composites, une efficacité statistiquement significative contre les maladies a été démontrée pour les types de HPV phylogénétiquement apparentés au HPV 16 (en particulier le HPV 31), tandis qu'aucune efficacité statistiquement significative n'a été observée pour les types de HPV phylogénétiquement apparentés au HPV 18 (dont le HPV 45). Pour les 10 types de HPV individuels, une significativité statistique n'a été atteinte que pour le HPV 31.

Tableau 4 : Résultats relatifs aux CIN 2/3 ou aux AIS chez des sujets naïfs de types spécifiques de HPV[†] (résultats de fin étude)

Naïf de ≥ 1 type de HPV				
Critère d'évaluation composite	Gardasil	Placebo	% efficacité	IC à 95 %
	cas	cas		
(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 types de HPV non vaccinaux	162	211	23,0 %	5,1, 37,7
Types apparentés au HPV 16 (espèce 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 [†]
Types apparentés au HPV 18 (espèce 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 [†]
Espèce A5 (HPV 51)	34	41	16,3 %	< 0, 48,5 [†]
Espèce A6 (HPV 56)	34	30	-13,7 %	< 0, 32,5 [†]

[†] Les études ne disposaient pas d'une puissance statistique suffisante pour évaluer l'efficacité contre les maladies causées par des types individuels de HPV.

[‡] L'efficacité a été évaluée sur la base de la réduction des CIN 2/3 ou AIS liés au HPV 31.

[§] L'efficacité a été calculée sur la base de la réduction des CIN 2/3 ou AIS liés aux HPV 31, 33, 52 et 58.

^{||} Inclut les types de HPV non vaccinaux 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59 identifiés par des tests.

Efficacité chez les femmes âgées de 24 à 45 ans

L'efficacité de Gardasil chez les femmes âgées de 24 à 45 ans a été évaluée dans une étude clinique de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (protocole 019, FUTURE III) portant sur un total de 3 817 femmes, qui ont été recrutées et vaccinées sans dépistage préalable de la présence d'une infection à HPV.

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient l'incidence combinée des infections persistantes (définition à 6 mois), verrues génitales, lésions vulvaires et vaginales, CIN de tout grade, AIS et cancers du col de l'utérus liés aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18, ou aux HPV de types 16 ou 18. La durée médiane du suivi pour cette étude était de 4,0 ans.

Dans l'étude d'extension à long terme du protocole 019, 685 femmes âgées de 24 à 45 ans pendant la vaccination avec Gardasil dans l'étude de base ont été suivies. Dans la population PPE, aucun cas de maladies à HPV (CIN de tous grades et verrues génitales liées aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18) n'a été observé jusqu'à 10,1 ans (suivi médian de 8,7 ans).

Efficacité chez les femmes naïves du ou des types de HPV vaccinaux pertinents

Les analyses primaires de l'efficacité ont été effectuées dans la population d'efficacité per protocole (PPE) (laquelle était constituée de sujets ayant reçu les 3 vaccinations dans l'année suivant l'inclusion, ne présentant pas d'écart majeur par rapport au protocole et étant naïfs du ou des types de HPV pertinents avant la première dose et jusqu'à 1 mois après la 3e dose [Mois 7]). L'efficacité a été mesurée à partir de la visite du Mois 7. Dans l'ensemble, 67 % des sujets étaient naïfs (test PCR négatif et séronégativité) des 4 types de HPV au moment de l'inclusion.

L'efficacité de Gardasil contre l'incidence combinée des infections persistantes, verrues génitales, lésions vulvaires et vaginales, CIN de tous grades, AIS et cancers du col de l'utérus liés aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 était de 88,7 % (IC à 95 % : 78,1, 94,8).

L'efficacité de Gardasil contre l'incidence combinée des infections persistantes, verrues génitales, lésions vulvaires et vaginales, CIN de tous grades, AIS et cancers du col de l'utérus liés aux HPV de types 16 ou 18 était de 84,7 % (IC à 95 % : 67,5, 93,7).

Efficacité chez les femmes présentant ou non des antécédents d'infection ou de maladie à HPV 6, 11, 16 ou 18

La population de l'ensemble d'analyse complet (également appelée « population ITT ») était constituée de femmes, tous statuts HPV initiaux au Jour 1 confondus, qui avaient reçu au moins une vaccination et chez qui le comptage des cas avait commencé au Jour 1. Cette population se rapproche de la population féminine générale en termes de prévalence des infections ou maladies à HPV au moment de l'inclusion.

L'efficacité de Gardasil contre l'incidence combinée des infections persistantes, verrues génitales, lésions vulvaires et vaginales, CIN de tous grades, AIS et cancers du col de l'utérus liés aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 était de 47,2 % (IC à 95 % : 33,5, 58,2).

L'efficacité de Gardasil contre l'incidence combinée des infections persistantes, verrues génitales, lésions vulvaires et vaginales, CIN de tous grades, AIS et cancers du col de l'utérus liés aux HPV de types 16 ou 18 était de 41,6 % (IC à 95 % : 24,3, 55,2).

Efficacité chez les femmes (âgées de 16 à 45 ans) présentant des signes d'une infection antérieure à un type de HPV vaccinal (séropositivité) qui n'était plus détectable au début de la vaccination (test PCR négatif)

Dans les analyses post hoc des sujets (ayant reçu au moins une vaccination) présentant des signes d'une infection antérieure à un type de HPV vaccinal (séropositivité) qui n'était plus détectable (test PCR négatif) au début de la vaccination, l'efficacité de Gardasil pour prévenir les affections dues à la récurrence du même type de HPV était de 100 % (IC à 95 % : 62,8, 100,0 ; 0 vs 12 cas [n = 2 572 pour la combinaison des études portant sur des jeunes femmes]) pour les CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 et verrues génitales liées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 chez les femmes âgées de 16 à 26 ans. L'efficacité était de 68,2 % (IC à 95 % : 17,9, 89,5 ; 6 vs 20 cas [n = 832 pour la combinaison des études portant sur des jeunes femmes et des femmes adultes]) pour les infections persistantes liées aux HPV de types 16 et 18 chez les femmes âgées de 16 à 45 ans.

Efficacité chez les hommes âgés de 16 à 26 ans

L'efficacité a été évaluée par rapport aux verrues génitales externes, néoplasies intraépithéliales péniennes/périnéales/périanales (PIN) de grade 1/2/3 et infections persistantes liées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18.

L'efficacité de Gardasil chez les hommes âgés de 16 à 26 ans a été évaluée dans une étude clinique de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (protocole 020) portant sur un total de 4 055 hommes recrutés et vaccinés sans dépistage préalable de la présence d'une infection à HPV. La durée médiane du suivi était de 2,9 ans.

L'efficacité du vaccin contre les néoplasies intraépithéliales anales (AIN de grade 1/2/3), le cancer de l'anus et les infections intra-anales persistantes a été évaluée dans un sous-groupe de 598 hommes (Gardasil = 299 ; placebo = 299) du protocole 020 qui avaient eux-mêmes déclaré avoir des rapports sexuels avec d'autres hommes (MSM).

Les MSM courent un plus grand risque d'infection anale à HPV que la population générale ; le bénéfice absolu de la vaccination en termes de prévention du cancer de l'anus dans la population générale est vraisemblablement très faible.

La présence d'une infection à VIH était un critère d'exclusion (voir rubrique 4.4).

Efficacité chez les hommes naïfs des types de HPV vaccinaux pertinents

Les analyses primaires de l'efficacité, en ce qui concerne les types de HPV vaccinaux (HPV 6, 11, 16 et 18), ont été effectuées dans la population d'efficacité per protocole (laquelle était constituée de sujets ayant reçu les 3 vaccinations dans l'année suivant l'inclusion, ne présentant pas d'écart majeur par rapport au protocole et étant naïfs du ou des types de HPV pertinents avant la première dose et jusqu'à 1 mois après la 3^e dose [Mois 7]). L'efficacité a été mesurée à partir de la visite du Mois 7. Dans l'ensemble, 83 % des hommes (87 % des sujets hétérosexuels et 61 % des sujets MSM) étaient naïfs (test PCR négatif et séronégativité) des 4 types de HPV à l'inclusion.

Les néoplasies intraépithéliales anales (AIN) de grade 2/3 (dysplasies de moyen à haut grade) ont été utilisées comme marqueur de substitution du cancer de l'anus dans les études cliniques.

Les résultats d'efficacité pour les critères d'évaluation pertinents analysés à la fin de l'étude (durée médiane du suivi de 2,4 ans) dans la population per protocole sont présentés dans le tableau 5. L'efficacité contre les PIN de grade 1/2/3 n'a pas été démontrée.

Tableau 5 : Efficacité de Gardasil contre les lésions génitales externes (EGL) dans la population PPE constituée d'hommes âgés de 16 à 26 ans*

TTE - Constituée de hommes âgés de 16 à 26 ans					
Critère d'évaluation	Gardasil		Placebo		% efficacité (IC à 95 %)
	N	Nombre de cas	N	Nombre de cas	
Lésions génitales externes liées aux HPV de types 6/11/16/18					
Lésions génitales externes	1394	3	1404	32	90,6 (70,1, 98,2)
Verrues génitales	1394	3	1404	28	89,3 (65,3, 97,9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100.0 (-52.1, 100.0)

*Les sujets de la population PPE ont reçu les 3 vaccinations dans l'année suivant l'inclusion, ne présentaient pas d'écart majeur par rapport au protocole et étaient naïfs des types de HPV pertinents avant la première dose et jusqu'à 1 mois après la 3^e dose (Mois 7).

À la fin de l'analyse des lésions anales dans la population MSM (la durée médiane du suivi était de 2,15 ans), l'effet préventif contre les AIN 2/3 liées aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 et les AIN 2/3 liées aux HPV de types 16 ou 18 était respectivement de 74,9 % (IC à 95 % : 8,8, 95,4 ; 3/194 vs 13/208) et 86,6 % (IC à 95 % : 0,0, 99,7 ; 1/194 vs 8/208).

La durée de la protection contre le cancer de l'anus est actuellement inconnue. Dans l'étude d'extension à long terme du protocole 020, 917 hommes âgés de 16 à 26 ans pendant la vaccination avec Gardasil dans l'étude de base ont été suivis. Dans la population PPE, aucun cas de verrues génitales liées aux HPV de types 6/11, de lésions génitales externes liées aux HPV de types 6/11/16/18 ou d'AIN de haut grade liées aux HPV de types 6/11/16/18 chez les MSM n'a été observé jusqu'à 11,5 ans (suivi médian de 9,5 ans).

Efficacité chez les hommes présentant ou non des antécédents d'infection ou de maladie à HPV 6, 11, 16 ou 18

La population de l'ensemble d'analyse complet était constituée d'hommes, tous statuts HPV initiaux au Jour 1 confondus, qui avaient reçu au moins une vaccination et chez qui le comptage des cas avait commencé au Jour 1. Cette population se rapproche de la population masculine générale en termes de prévalence des infections ou maladies à HPV à l'inclusion.

L'efficacité de Gardasil contre les verrues génitales externes liées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était de 68,1 % (IC à 95 % : 48,8, 79,3).

Dans le sous groupe MSM, l'efficacité de Gardasil contre les AIN 2/3 liées aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 et les AIN 2/3 liées aux HPV de types 16 ou 18 était respectivement de 54,2 % (IC à 95 % : 18,0, 75,3 ; 18/275 vs 39/276) et 57,5 % (IC à 95 % : -1,8, 83,9 ; 8/275 vs 19/276 cas).

Protection contre la charge de morbidité globale des maladies à HPV chez les hommes âgés de 16 à 26 ans

L'impact de Gardasil sur le risque global de lésions génitales externes a été évalué après la première dose chez 2 545 sujets inclus dans l'étude d'efficacité de phase III (protocole 020). Parmi les hommes qui étaient naïfs de 14 types courants de HPV, l'administration de Gardasil a réduit de 81,5 % (IC à 95 % : 58,0, 93,0) l'incidence des lésions génitales externes causées par des types de HPV vaccinaux ou non vaccinaux. Dans la population de l'ensemble d'analyse complet (FAS), le bénéfice du vaccin en termes d'incidence globale des EGL était moins important, avec une réduction de 59,3 % (IC à 95 % : 40,0, 72,9), car Gardasil n'a aucun impact sur l'évolution des infections ou maladies présentes au début de la vaccination.

Impact sur les biopsies et les traitements définitifs

L'impact de Gardasil sur les taux de biopsie et de traitement d'EGL, indépendamment des types de HPV en cause, a été évalué chez 2 545 sujets inclus dans le protocole 020. À la fin de l'étude, dans la population naïve de HPV (naïve de 14 types courants de HPV), Gardasil avait permis de réduire de 54,2 % (IC à 95 % : 28,3, 71,4) la proportion d'hommes ayant dû subir une biopsie, et de 47,7 % (IC à 95 % : 18,4, 67,1) la proportion d'hommes ayant dû être traités. Dans la population FAS, la réduction correspondante était respectivement de 45,7 % (IC à 95 % : 29,0, 58,7) et 38,1 % (IC à 95 % : 19,4, 52,6).

Immunogénicité

Tests de mesure de la réponse immunitaire

Aucun niveau minimal d'anticorps associé à une protection n'a été identifié pour les vaccins HPV.

L'immunogénicité de Gardasil a été évaluée chez 20 132 jeunes filles et femmes âgées de 9 à 26 ans (Gardasil n = 10 723 ; placebo n = 9 409), 5 417 jeunes garçons et hommes âgés de 9 à 26 ans (Gardasil n = 3 109 ; placebo n = 2 308) et 3 819 femmes âgées de 24 à 45 ans (Gardasil, n = 1 911, placebo n = 1 908).

Des tests immunologiques spécifiques au type (cLIA, competitive Luminex-based immunoassay) avec des normes spécifiques au type ont été utilisés pour évaluer l'immunogénicité à chaque type de HPV vaccinal. Ce type de test permet de mesurer les anticorps dirigés contre un seul épitope neutralisant pour chaque type de HPV.

Réponses immunitaires à Gardasil 1 mois après la 3e dose

Dans les études cliniques menées chez des femmes âgées de 16 à 26 ans, 99,8 %, 99,8 %, 99,8 % et 99,5 % des sujets ayant reçu Gardasil étaient devenus séropositifs respectivement pour les anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 un mois après la 3e dose. Dans l'étude clinique menée chez des femmes âgées de 24 à 45 ans, 98,4 %, 98,1 %, 98,8 % et 97,4 % des sujets ayant reçu Gardasil étaient devenus séropositifs respectivement pour les anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 un mois après la 3e dose. Dans l'étude clinique menée chez des hommes âgés de 16 à 26 ans, 98,9 %, 99,2 %, 98,8 % et 97,4 % des sujets ayant reçu Gardasil étaient devenus séropositifs respectivement pour les anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 un mois après la 3e dose. Gardasil a induit des titres moyens géométriques (TMG) d'anticorps anti-HPV élevés 1 mois après la 3e dose dans toutes les catégories d'âge évaluées.

Comme l'on pouvait s'y attendre pour les femmes de 24 à 45 ans (protocole 019), les titres d'anticorps observés étaient inférieurs à ceux constatés chez les femmes âgées de 16 à 26 ans.

Les taux d'anticorps anti-HPV observés chez les sujets témoins qui avaient éliminé une infection à HPV (séropositivité et test PCR négatif) étaient nettement inférieurs à ceux induits par le vaccin. Par ailleurs, les taux (TMG) d'anticorps anti-HPV observés chez les sujets vaccinés sont restés égaux ou supérieurs au seuil de séropositivité au cours de la période de suivi à long terme des études de phase III (voir ci-dessous la rubrique *Persistence de la réponse immunitaire à Gardasil*).

Comparaison de l'efficacité de Gardasil chez les femmes et les jeunes filles

Une étude clinique (protocole 016) a comparé l'immunogénicité de Gardasil chez des jeunes filles de 10 à 15 ans à celle observée chez des femmes âgées de 16 à 23 ans. Dans le groupe vacciné, entre 99,1 et 100 % des sujets étaient devenus séropositifs pour tous les sérotypes vaccinaux 1 mois après la 3e dose.

Le tableau 6 compare les TMG d'anticorps anti-HPV 6, 11, 16 et 18 observés 1 mois après la première 3e dose chez des jeunes filles de 9 à 15 ans à ceux constatés chez des femmes âgées de 16 à 26 ans.

Tableau 6 : Comparaison de l'immunogénicité chez les jeunes filles de 9 à 15 ans et les femmes de 16 à 26 ans (population per protocole) sur la base des titres mesurés par cLIA

	Jeunes filles de 9 à 15 ans (Protocoles 016 et 018)		Femmes de 16 à 26 ans (Protocoles 013 et 015)	
	n	TMG (IC à 95 %)	n	TMG (IC à 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)

TMG : titre moyen géométrique en mMU/ml (mMU = milli-Merck units)

Les réponses anti-HPV constatées au Mois 7 chez les jeunes filles de 9 à 15 ans n'étaient pas inférieures à celles observées chez les femmes de 16 à 26 ans pour qui l'efficacité a été établie dans les études de phase III. L'immunogénicité était liée à l'âge, et les taux d'anticorps anti-HPV au Mois 7 étaient significativement plus élevés chez les jeunes sujets de moins de 12 ans que chez ceux de plus de 12 ans.

L'efficacité de Gardasil chez les jeunes filles de 9 à 15 ans a été déduite de cette comparaison de l'immunogénicité.

Dans l'étude d'extension à long terme du protocole 018, 369 jeunes filles âgées de 9 à 15 ans pendant la vaccination avec Gardasil dans l'étude de base ont été suivies. Dans la population PPE, aucun cas de maladies à HPV (CIN de tous grades et verrues génitales liées aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18) n'a été observé jusqu'à 10,7 ans (suivi médian de 10,0 ans).

Comparaison de l'efficacité de Gardasil chez les hommes et chez les jeunes garçons

Trois études cliniques (protocoles 016, 018 et 020) ont été utilisées pour comparer l'immunogénicité de Gardasil chez les jeunes garçons de 9 à 15 ans et chez les hommes de 16 à 26 ans. Dans le groupe vacciné, entre 97,4 et 99,9 % des sujets étaient devenus séropositifs pour tous les sérotypes vaccinaux 1 mois après la 3e dose.

Le tableau 7 compare les TMG d'anticorps anti-HPV 6, 11, 16 et 18 observés 1 mois après la première 3e dose chez des jeunes garçons de 9 à 15 ans à ceux constatés chez des hommes âgés de 16 à 26 ans.

Tableau 7 : Comparaison de l'immunogénicité chez les jeunes garçons de 9 à 15 ans et chez les hommes de 16 à 26 ans (population per protocole) sur la base des titres mesurés par cLIA

	Jeunes garçons de 9 à 15 ans		Hommes de 16 à 26 ans	
	n	TMG (IC à 95 %)	n	TMG (IC à 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)

TMG : titre moyen géométrique en mMU/ml (mMU = milli-Merck units)

Les réponses anti-HPV constatées au Mois 7 chez les jeunes garçons de 9 à 15 ans n'étaient pas inférieures à celles observées chez les hommes de 16 à 26 ans pour qui l'efficacité a été établie dans les études de phase III. L'immunogénicité était liée à l'âge, et les taux d'anticorps anti-HPV au Mois 7 étaient significativement plus élevés chez les sujets plus jeunes.

L'efficacité de Gardasil chez les jeunes garçons de 9 à 15 ans a été déduite de cette comparaison de l'immunogénicité.

Dans l'étude d'extension à long terme du protocole 018, 326 jeunes garçons âgés de 9 à 15 ans pendant la vaccination avec Gardasil dans l'étude de base ont été suivis. Dans la population PPE, aucun cas de maladies à HPV (lésions génitales externes liées aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18) n'a été observé jusqu'à 10,6 ans (suivi médian de 9,9 ans).

Persistance de la réponse immunitaire à Gardasil

La sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité ont été suivies à long terme chez un sous-groupe de sujets inclus dans les études de phase III. Le test immunologique IgG LIA (IgG Luminex Immunoassay) total a été utilisé, en plus du cLIA, pour évaluer la persistance de la réponse immunitaire.

Dans toutes les populations (jeunes filles et femmes de 9 à 45 ans, jeunes garçons et hommes de 9 à 26 ans), des pics de TMG d'anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 mesurés par cLIA ont été observés au Mois 7. Par la suite, les TMG ont diminué jusqu'au Mois 24 - 48, puis se sont généralement stabilisés. L'immunité après une série de 3 doses a persisté jusqu'à 14 ans après la vaccination.

Les jeunes filles et les jeunes garçons vaccinés avec Gardasil à l'âge de 9-15 ans dans l'étude de base du protocole 018 ont été suivis dans le cadre d'une étude d'extension. Selon le type de HPV, respectivement 60 à 96 % et 78 à 98 % des sujets étaient séropositifs aux tests cLIA et IgG LIA 10 ans après la vaccination (voir tableau 8).

Tableau 8 : Données d'immunogénicité à long terme (population per protocole) sur la base du taux de sujets séropositifs aux tests cLIA et IgG LIA (protocole 018) à 10 ans, chez des jeunes filles et des jeunes garçons âgés de 9 à 15 ans

	cLIA		IgG LIA	
	n	% de sujets séropositifs	n	% de sujets séropositifs
HPV 6	409	89 %	430	93 %
HPV 11	409	89 %	430	90 %
HPV 16	403	96 %	426	98 %
HPV 18	408	60 %	429	78 %

Les femmes vaccinées avec Gardasil à l'âge de 16-23 ans dans l'étude de base du protocole 015 ont été suivies dans le cadre d'une étude d'extension. Quatorze ans après la vaccination, respectivement 91 %, 91 %, 98 % et 52 % d'entre elles étaient séropositives pour les anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 lors des tests cLIA, et respectivement 98 %, 98 %, 100 % et 94 % étaient séropositives pour les anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 lors des tests IgG LIA.

Les femmes vaccinées avec Gardasil à l'âge de 24-45 ans dans l'étude de base du protocole 019 ont été suivies dans le cadre d'une étude d'extension. Dix ans après la vaccination, respectivement 79 %, 85 %, 94 % et 36 % d'entre elles étaient séropositives pour les anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 lors des tests cLIA, et 86 %, 79 %, 100 % et 83 % étaient séropositives pour les anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 lors des tests IgG LIA.

Les hommes vaccinés avec Gardasil à l'âge de 16-26 ans dans l'étude de base du protocole 020 ont été suivis dans le cadre d'une étude d'extension. Dix ans après la vaccination, respectivement 79 %, 80 %, 95 % et 40 % d'entre eux étaient séropositifs pour les anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 lors des tests cLIA, et 92 %, 92 %, 100 % et 92 % étaient séropositifs pour les anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 lors des tests IgG LIA.

Dans ces études, les sujets qui étaient séronégatifs pour les anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 lors des tests cLIA étaient toujours protégés contre les maladies cliniques après un suivi de 14 ans pour les femmes âgées de 16 à 23 ans, de 10 ans pour les femmes de 24 à 45 ans, et de 10 ans pour les hommes de 16 à 26 ans.

Preuve de réponse anamnétique (mémoire immunitaire)

Des preuves d'une réponse anamnétique ont été observées chez les femmes vaccinées qui étaient séropositives au(x) type(s) de HPV concerné(s) avant la vaccination. Par ailleurs, un sous-groupe de femmes vaccinées qui ont reçu une dose d'épreuve de Gardasil 5 ans après le début de la vaccination, ont présenté une réponse anamnétique rapide et forte excédant les TMG d'anticorps anti-HPV observés 1 mois après la 3^e dose.

Sujets infectés par le VIH

Une étude universitaire visant à documenter la sécurité et l'immunogénicité de Gardasil a été menée chez 126 sujets infectés par le VIH âgés de 7 à 12 ans (dont 96 ont reçu Gardasil). Une séroconversion aux quatre antigènes est survenue chez plus de 96 % des sujets. Les TMG étaient légèrement inférieurs à ceux rapportés chez des sujets non infectés par le VIH du même âge dans d'autres études. La pertinence clinique de la réponse plus faible est inconnue. Le profil de tolérance était semblable à celui des sujets non infectés par le VIH dans d'autres études. Le pourcentage des CD4 ou l'ARN VIH plasmatique n'étaient pas affectés par la vaccination.

Réponses immunitaires à Gardasil avec un schéma en 2 doses chez les sujets âgés de 9 à 13 ans

Une étude clinique a montré que chez les jeunes filles ayant reçu 2 doses de vaccin HPV à 6 mois d'intervalle, les réponses anticorps aux 4 types de HPV, un mois après la dernière dose, étaient non inférieures à celles observées chez les jeunes femmes ayant reçu 3 doses du vaccin en l'espace de 6 mois.

Au Mois 7, dans la population per protocole, la réponse immunitaire des jeunes filles âgées de 9 à 13 ans (n = 241) ayant reçu 2 doses de Gardasil (à 0 et 6 mois) était non inférieure et numériquement supérieure à celle observée chez les femmes âgées de 16 à 26 ans (n = 246) qui avaient reçu 3 doses de Gardasil (à 0, 2 et 6 mois).

À 36 mois de suivi, le TMG chez les jeunes filles (2 doses, n = 86) était toujours non inférieur au TMG chez les femmes (3 doses, n = 86) pour les 4 types de HPV.

Dans la même étude, la réponse immunitaire observée chez les jeunes filles âgées de 9 à 13 ans après un schéma en 2 doses était numériquement plus faible qu'après un schéma en 3 doses (n = 248 au Mois 7 ; n = 82 au Mois 36). La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

Des analyses post hoc ont été réalisées chez les jeunes filles (2 doses, n = 35 ; 3 doses, n = 38) et chez les femmes (3 doses, n = 30) à 120 mois de suivi. Les ratios de TMG (jeunes filles ayant reçu 2 doses/femmes ayant reçu 3 doses) étaient compris entre 0,99 et 2,02 pour les 4 types de HPV. Les ratios de TMG (jeunes filles ayant reçu 2 doses/jeunes filles ayant reçu 3 doses) étaient compris entre 0,72 et 1,21 pour les 4 types de HPV. La limite inférieure de l'IC à 95 % de l'ensemble des ratios de TMG est restée > 0,5 jusqu'au Mois 120 (sauf pour le HPV 18 chez les jeunes filles qui avaient reçu 2 doses/jeunes filles qui avaient reçu 3 doses).

Lors des tests cLIA, les taux de séropositivité chez les jeunes filles, ainsi que chez les femmes étaient > 95 % pour les HPV de types 6, 11 et 16, tandis que les taux de séropositivité pour le HPV 18 étaient > 80 % chez les jeunes filles qui avaient reçu 2 doses, > 90 % chez les jeunes filles qui avaient reçu 3 doses et > 60 % chez les femmes qui avaient reçu 3 doses.

Prévention de la papillomatose respiratoire récurrente (PRR) juvénile par la vaccination des filles et des femmes en âge de procréer

La PRR juvénile est causée par une infection des voies respiratoires supérieures principalement par les HPV de types 6 et 11, acquis verticalement (de la mère à l'enfant) lors de l'accouchement. Des études observationnelles menées aux États-Unis et en Australie ont montré que l'introduction de Gardasil depuis 2006 a entraîné une baisse de l'incidence de la PRR juvénile au niveau de la population.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité et de tolérance locale à dose unique et à doses répétées n'ont révélé aucun risque particulier pour l'être humain.

Gardasil a induit des réponses anticorps spécifiques contre les HPV de types 6, 11, 16 et 18 chez des rates gravides, à la suite d'une ou de plusieurs injections intramusculaires. Des anticorps dirigés contre les 4 types de HPV ont été transmis à la progéniture pendant la gestation et, potentiellement, pendant l'allaitement. Il n'y a eu aucun effet lié au traitement sur les signes de développement, le comportement, les performances reproductives ou la fertilité de la progéniture.

L'administration de Gardasil à la dose humaine complète (120 mcg de protéine totale) à des rats mâles n'a eu aucun impact sur les performances reproductives, y compris la fertilité ainsi que la numération et la motilité des spermatozoïdes, n'a entraîné aucun changement macroscopique ou histomorphologique lié au vaccin au niveau des testicules et n'a eu aucun effet sur le poids des testicules.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
L-histidine
Polysorbate 80
Borax
Eau pour préparations injectables

Pour les adjuvants, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Gardasil doit être administré le plus tôt possible après la sortie du réfrigérateur.

Les données des études de stabilité démontrent que les composants du vaccin sont stables pendant 96 heures lorsqu'ils sont conservés à des températures comprises entre 8 °C et 40 °C. À la fin de cette période, Gardasil doit être utilisé ou jeté. Ces données sont destinées uniquement à orienter les professionnels de santé dans le cas d'une excursion temporaire de température.

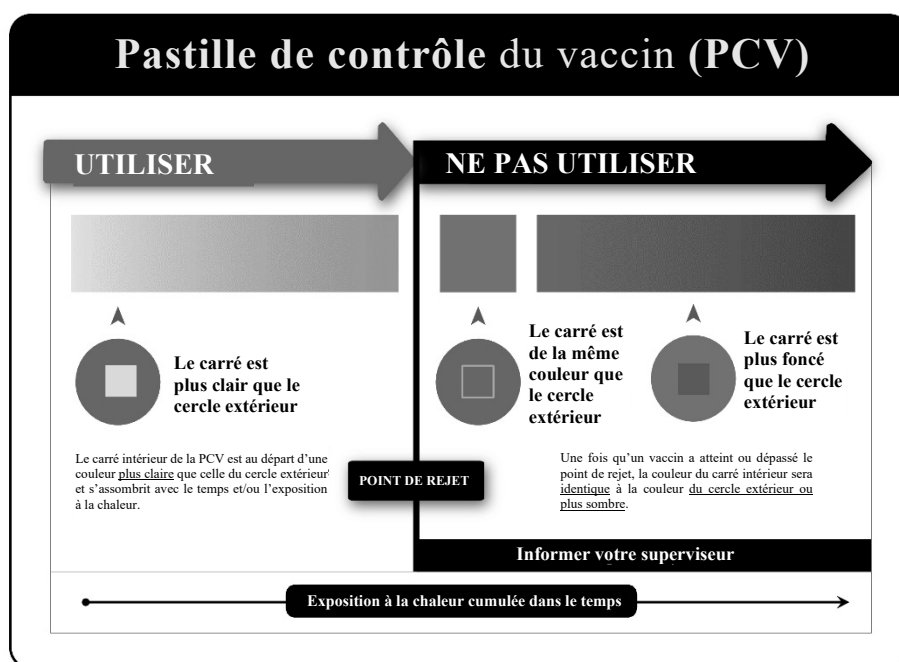
6.5 Présentation

Flacons

Gardasil se présente sous la forme d'une boîte d'un flacon unidosé de 0,5 ml.

Gardasil se présente sous la forme d'une boîte de dix flacons unidosés de 0,5 ml.

Figure 1 : Pastille de contrôle du vaccin



Les pastilles de contrôle du vaccin (PCV) sont incorporées dans l'étiquette du flacon de Gardasil fabriqué par Merck Sharp & Dohme LLC. Le point de couleur qui apparaît sur l'étiquette du flacon est une PCV. Il s'agit d'un point sensible au temps et à la température qui fournit une indication de la chaleur cumulée à laquelle le flacon a été exposé. La pastille avertit l'utilisateur final lorsque l'exposition à la chaleur est susceptible d'avoir dégradé le vaccin au-delà d'un niveau acceptable.

L'interprétation de la PCV est simple. Il convient d'observer le carré central. Sa couleur changera progressivement. Tant que la couleur de ce carré est plus claire que la couleur du cercle, le vaccin peut être utilisé. Dès que la couleur du carré central est identique à celle du cercle ou plus foncée que le cercle, le flacon doit être jeté.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

- Avant agitation, Gardasil peut apparaître comme un liquide limpide avec un précipité blanc.
- Bien agiter avant emploi jusqu'à l'obtention d'une suspension. Après une agitation vigoureuse, le liquide est blanc trouble.
- Inspecter visuellement la suspension pour mettre en évidence la présence de particules et d'une décoloration avant administration. Jeter le vaccin si des particules sont présentes et/ou s'il apparaît décoloré.
- Prélever la dose de 0,5 mL de vaccin du flacon unidose à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles.
- Injecter immédiatement par voie intramusculaire (IM), de préférence dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras ou dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse.
- Le vaccin doit être utilisé tel que fourni. La dose totale recommandée du vaccin doit être utilisée.

Tout vaccin non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

RÉVISION avril 2024

WHO-PI-V501-I-000026990-WH

GARDASIL™

[Vacuna recombinante tetravalente contra el virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16, 18)]

Cumple con la Parte A de las Directrices de la OMS para vacunas con partículas recombinantes similares al virus del papiloma humano

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gardasil™, suspensión inyectable.

Vacuna contra el virus del papiloma humano [tipos 6, 11, 16, 18] (recombinante, adsorbida).

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 dosis (0,5 ml) contiene aproximadamente:

Proteína ^{2,3} L1 del virus del papiloma humano ¹ de tipo 6	20 microgramos
Proteína ^{2,3} L1 del virus del papiloma humano ¹ de tipo 11	40 microgramos
Proteína ^{2,3} L1 del virus del papiloma humano ¹ de tipo 16	40 microgramos
Proteína ^{2,3} L1 del virus del papiloma humano ¹ de tipo 18	20 microgramos.

¹Virus del papiloma humano = VPH.

²Proteína L1 en forma de partículas similares a virus producidas en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 [Cepa 1895]) mediante tecnología de ADN recombinante.

³Adsorbida en adyuvante de hidroxifosfato de aluminio amorfo (0,225 miligramos de Al).

Para consultar una lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gardasil, suspensión inyectable.

Antes de agitar, Gardasil puede aparecer como un líquido transparente con un precipitado blanco. Después de una agitación completa, es un líquido blanco turbio.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Gardasil es una vacuna indicada para su uso a partir de los 9 años para la prevención de las siguientes afecciones:

- lesiones genitales premalignas (cervicales, vulvares y vaginales), lesiones anales premalignas, cánceres de cérvix y cánceres anales relacionados causalmente con ciertos tipos oncogénicos del virus del papiloma humano (VPH).
- verrugas genitales (condilomas acuminados) causadas por tipos específicos del VPH.

Ver las secciones 4.4 y 5.1 para obtener información importante sobre los datos que respaldan esta indicación.

Gardasil debe utilizarse de conformidad con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Personas de 9 a 13 años inclusive

Se puede administrar Gardasil según un esquema de 2 dosis (0,5 ml a los 0, 6 meses) (ver sección 5.1).

Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de que hayan transcurrido 6 meses después de la primera dosis, siempre debe administrarse una tercera dosis.

Alternativamente, se puede administrar Gardasil según un esquema de 3 dosis (0,5 ml a los 0, 2, 6 meses). La segunda dosis debe administrarse al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe administrarse al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben administrarse en un período de 1 año.

Personas de 14 años en adelante

Se debe administrar Gardasil según un esquema de 3 dosis (0,5 ml a los 0, 2, 6 meses).

La segunda dosis debe administrarse al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe administrarse al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben administrarse en un período de 1 año.

Gardasil debe utilizarse de conformidad con las recomendaciones oficiales.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Gardasil en niños menores de 9 años. No se dispone de datos (ver sección 5.1).

Se recomienda que las personas que reciban una primera dosis de Gardasil completen el ciclo de vacunación con Gardasil (ver sección 4.4).

No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo.

Forma de administración

La vacuna debe administrarse mediante una inyección intramuscular. El lugar de aplicación preferido es la zona deltoidea del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.

Gardasil no debe inyectarse por vía intravascular. No se ha estudiado la vía de administración subcutánea ni la intradérmica. No se recomiendan estos métodos de administración (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Las personas que desarrollen síntomas de hipersensibilidad después de recibir una dosis de Gardasil no deben recibir dosis adicionales de Gardasil.

La administración de Gardasil debe posponerse en personas que tengan una enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como una infección leve de las vías respiratorias superiores o fiebre de bajo grado, no es una contraindicación para la vacunación.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben registrarse claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

La decisión de vacunar a una persona debe tener en cuenta el riesgo de exposición previa al VPH y el beneficio potencial de la vacunación.

Como ocurre con todas las vacunas inyectables, debe disponerse siempre de tratamiento médico adecuado en caso de reacciones anafilácticas poco frecuentes tras la administración de la vacuna.

El síncope (desmayo), a veces asociado a caídas, puede producirse después, o incluso antes, de cualquier vacunación, especialmente en adolescentes como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Esto puede estar acompañado de varios signos neurológicos como trastorno visual transitorio, parestesia y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la recuperación. Por lo tanto, se debe observar a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de la vacuna. Es importante que existan procedimientos para evitar lesiones por desmayo.

Como ocurre con cualquier vacuna, la vacunación con Gardasil puede no proteger a todas las personas vacunadas.

Gardasil solo protegerá contra las enfermedades causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH, y, en cierta medida, contra las enfermedades causadas por ciertos tipos de VPH relacionados (ver sección 5.1). Por lo tanto, se deben seguir tomando las precauciones adecuadas contra las enfermedades de transmisión sexual.

Gardasil es solo para uso profiláctico y no tiene ningún efecto sobre las infecciones activas por el VPH o la enfermedad clínica establecida. No se ha demostrado que Gardasil tenga un efecto terapéutico. Por lo tanto, la vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer cervical, de las lesiones displásicas cervicales, vulvares y vaginales de alto grado, ni de las verrugas genitales. Tampoco está destinada a prevenir la progresión de otras lesiones establecidas relacionadas con el VPH.

Gardasil no previene las lesiones debidas a un tipo de VPH vacunal en individuos infectados por ese tipo de VPH en el momento de la vacunación (ver sección 5.1).

Cuando se utilice Gardasil en mujeres adultas, se debe considerar la variabilidad de la prevalencia de los tipos de VPH en diferentes áreas geográficas.

La vacunación no reemplaza a las pruebas de detección de cáncer de cérvix de rutina. Dado que ninguna vacuna es 100% eficaz y que Gardasil no proporciona protección contra todos los tipos de VPH ni contra las infecciones por VPH, las pruebas de detección de cáncer de cérvix de rutina siguen siendo de vital importancia y deben seguir las recomendaciones locales.

Se han evaluado la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna en personas de 7 a 12 años infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (ver sección 5.1). Las personas con una respuesta inmune alterada, ya sea por el uso de una terapia inmunosupresora potente, un defecto genético, u otras causas, pueden no responder a la vacuna.

Esta vacuna debe administrarse con precaución a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que puede producirse sangrado tras una administración intramuscular en estas personas.

Se realizaron estudios de seguimiento a largo plazo para determinar la duración de la protección (ver sección 5.1).

No hay datos de seguridad, inmunogenicidad ni eficacia que respalden el cambio durante la vacunación con Gardasil a otras vacunas contra el VPH que no cubran los mismos tipos de VPH. Por lo tanto, es importante que se recete la misma vacuna para todo el esquema de dosis.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En todos los ensayos clínicos, se excluyeron personas que habían recibido inmunoglobulina o hemoderivados durante los 6 meses anteriores a la primera dosis de la vacuna.

Uso con otras vacunas

La administración de Gardasil al mismo tiempo (pero, en el caso de vacunas inyectadas, en un lugar de inyección diferente) que la vacuna contra la hepatitis B (recombinante) no interfirió con la respuesta inmunitaria a los tipos del VPH. Las tasas de seroprotección (proporción de individuos que alcanzaron un nivel seroprotector contra el virus de la HB ≥ 10 mUI/ml) no se vieron afectadas (96,5% para la vacunación concomitante y 97,5% para la vacuna contra la hepatitis B solamente). La media geométrica de los títulos de anticuerpos contra el virus de la HB fue menor con la administración concomitante, pero se desconoce la importancia clínica de esta observación.

Gardasil puede administrarse de forma concomitante con una vacuna combinada de recuerdo que contenga difteria (d) y tétanos (T) con tos ferina [componente acelular] (ap) o poliomielitis [inactivada] (IPV) (vacunas dTap, dT-IPV, dTap-IPV) sin interferencia significativa con la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los componentes de cualquiera de las vacunas. Sin embargo, se observó una tendencia a la disminución de los GMT contra el VPH en el grupo que recibió otras vacunas de forma concomitante. Se desconoce el significado clínico de esta observación. Esto se basa en los resultados de un ensayo clínico en el que se administró una vacuna combinada dTap-IPV de forma concomitante con la primera dosis de Gardasil (ver sección 4.8).

No se ha estudiado la administración concomitante de Gardasil con vacunas distintas a las mencionadas anteriormente.

Uso con anticonceptivos hormonales

En los ensayos clínicos, el 57,5% de las mujeres de 16 a 26 años y el 31,2% de las mujeres de 24 a 45 años que recibieron Gardasil utilizaron anticonceptivos hormonales durante el período de vacunación. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar la respuesta inmunitaria a Gardasil.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se realizaron estudios específicos de la vacuna en mujeres embarazadas. Durante el programa de desarrollo clínico, 3819 mujeres (vacuna = 1894 frente a placebo = 1925) informaron al menos un embarazo. No hubo diferencias significativas en los tipos de anomalías o en la proporción de embarazos con un desenlace adverso entre las personas tratadas con Gardasil y con placebo. Estos datos sobre mujeres embarazadas (más de 1000 desenlaces registrados en mujeres expuestas) no indicaron malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los datos sobre Gardasil administrada durante el embarazo no indicaron ninguna señal vinculada con la seguridad. Sin embargo, estos datos son insuficientes para recomendar el uso de Gardasil durante el embarazo. La vacunación debe posponerse hasta la finalización del embarazo.

Lactancia

En las madres en período de lactancia que recibieron Gardasil o placebo durante el período de vacunación de los ensayos clínicos, las tasas de reacciones adversas en la madre y en el lactante fueron comparables entre el grupo que recibió la vacuna y el que recibió placebo. Además, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable entre las madres en período de lactancia y las mujeres que no amamantaron durante la administración de la vacuna.

Por lo tanto, Gardasil puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). No se observaron efectos sobre la fertilidad masculina en ratas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

A. Resumen del perfil de seguridad

En 7 ensayos clínicos (6 controlados con placebo), se administró Gardasil o placebo el día de la inscripción y, aproximadamente, 2 y 6 meses después. Un número reducido de personas (0,2%) abandonó el tratamiento debido a reacciones adversas. La seguridad se evaluó en toda la población del estudio (6 estudios) o en un subconjunto predefinido (un estudio) de la población del estudio mediante vigilancia asistida por tarjeta de informe de vacunación (VRC) durante 14 días después de cada inyección de Gardasil o placebo. Los individuos que fueron monitoreados mediante vigilancia asistida por VRC incluyeron a 10.088 personas (6995 mujeres de 9 a 45 años y 3093 hombres de 9 a 26 años en el momento de la inscripción) que recibieron Gardasil y 7995 personas (5692 mujeres y 2303 hombres) que recibieron placebo.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron reacciones adversas en el lugar de la inyección (77,1% de los vacunados dentro de los 5 días posteriores a cualquier visita de vacunación) y cefalea (16,6% de los vacunados). Estas reacciones adversas usualmente fueron de intensidad leve o moderada.

B. Resumen tabulado de las reacciones adversas

Ensayos clínicos

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas relacionadas con la vacuna que se observaron en los receptores de Gardasil con una frecuencia de al menos el 1,0% y también con una frecuencia mayor que la observada en los receptores de placebo. Se clasifican por frecuencia en diferentes encabezados según la siguiente convención:

[Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); Muy raras ($< 1/10.000$)]

Experiencia posterior a la comercialización

En la tabla 1, también se incluyen los acontecimientos adversos que se han notificado de manera espontánea durante el uso posterior a la comercialización de Gardasil en todo el mundo. Debido a que estos acontecimientos se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. En consecuencia, la frecuencia de estos eventos adversos se califica como

"desconocida".

Tabla 1: Acontecimientos adversos tras la administración de Gardasil en los ensayos clínicos y la vigilancia posterior a la comercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Eventos adversos
Infecciones e infestaciones	Desconocida	Celulitis en el lugar de inyección *
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Desconocida	Púrpura trombocitopénica idiopática*, linfadenopatía*
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida	Reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas/anafilactoides*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea
	Desconocida	Encefalomielitis aguda diseminada*, mareos ¹ *, síndrome de Guillain-Barré*, síncope a veces acompañado de movimientos tónico-clónicos*
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas
	Desconocida	Vómitos*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Dolor en una extremidad
	Desconocida	Artralgia*, mialgia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	En el lugar de la inyección: eritema, dolor, hinchazón
	Frecuente	Pirexia En el lugar de la inyección: hematoma, prurito
	Desconocida	Astenia*, escalofríos*, fatiga*, malestar*

* Eventos adversos posteriores a la comercialización (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

¹ Durante los estudios clínicos, se observó que los mareos eran una reacción adversa frecuente en las mujeres. En los hombres, los mareos no se observaron con mayor frecuencia en los receptores de la vacuna que en los receptores del placebo.

Además, en los ensayos clínicos, se observaron reacciones adversas que el investigador del estudio consideró relacionadas con la vacuna (o el placebo) con frecuencias inferiores al 1%:

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy rara: broncoespasmo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Rara: urticaria.

Se informaron 9 casos (0,06%) de urticaria en el grupo que recibió Gardasil y 20 casos (0,15%) en el grupo que recibió placebo que contenía adyuvantes.

En los estudios clínicos, los participantes en la población de seguridad informaron cualquier condición médica nueva durante el seguimiento. De las 15.706 personas que recibieron Gardasil y 13.617 personas que recibieron placebo, se informaron 39 casos de artritis/artropatía inespecífica, 24 en el grupo de Gardasil y 15 en el grupo de placebo.

En un ensayo clínico de 843 adolescentes sanos de ambos sexos de 11 a 17 años, la administración de la primera dosis de Gardasil concomitantemente con una vacuna de recuerdo combinada contra la difteria, el tétanos, la tos ferina [componente acelular] y la poliomiелitis [inactivada] mostró que se informaron más casos de hinchazón en el lugar de la inyección y cefalea después de la administración concomitante. Las diferencias observadas fueron <10% y, en la mayoría de las personas, los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve a moderada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello

permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

4.9 Sobredosis

Ha habido informes de administración de dosis de Gardasil superiores a las recomendadas.

En general, el perfil de acontecimientos adversos informados para sobredosis fue comparable con el correspondiente a las dosis únicas recomendadas de Gardasil.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacuna viral, código ATC: J07BM01

Mecanismo de acción

Gardasil es una vacuna tetravalente recombinante no infecciosa con adyuvante preparada a partir de partículas similares a virus (VLP) altamente purificadas de la proteína L1 de la cápside principal de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. Las VLP no contienen ADN viral, no pueden infectar células, reproducirse ni causar enfermedades. El VPH solo infecta a los humanos, pero los estudios en animales con virus del papiloma análogos sugieren que la eficacia de las vacunas de VLP L1 está mediada por el desarrollo de una respuesta inmunitaria humoral.

Se estima que el VPH 16 y el VPH 18 son responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres de cérvix y del 75-80% de los cánceres anales; 80% de los adenocarcinomas in situ (AIS); 45-70% de las neoplasias intraepiteliales de cérvix de alto grado (CIN 2/3); 25% de las neoplasias intraepiteliales de cérvix de bajo grado (CIN 1); aproximadamente el 70% de las neoplasias intraepiteliales vulvares de alto grado (VIN 2/3) y vaginales de alto grado (VaIN 2/3) relacionadas con el VPH y el 80% de las neoplasias anales intraepiteliales de alto grado (AIN 2/3) relacionadas con el VPH. Los VPH 6 y 11 son responsables de aproximadamente el 90% de las verrugas genitales y el 10% de las neoplasias intraepiteliales de cérvix de bajo grado (CIN 1). Las CIN 3 y los AIS han sido aceptados como precursores inmediatos del cáncer de cuello uterino invasivo.

El término "lesiones genitales premalignas" en la sección 4.1 corresponde a neoplasias intraepiteliales de cérvix de alto grado (CIN 2/3), neoplasias intraepiteliales vulvares de alto grado (VIN 2/3) y neoplasias intraepiteliales vaginales de alto grado (VaIN 2/3).

El término "lesiones anales premalignas" de la sección 4.1 corresponde a neoplasias anales intraepiteliales de alto grado (AIN 2/3).

La indicación se basa en la demostración de la eficacia de Gardasil en mujeres de 16 a 45 años y en hombres de 16 a 26 años y en la demostración de la inmunogenicidad de Gardasil en niños y adolescentes de 9 a 15 años.

Estudios clínicos

Eficacia en mujeres de 16 a 26 años

Se evaluó la eficacia de Gardasil en mujeres de 16 a 26 años en 4 estudios clínicos aleatorizados de fases II y III, doble ciego, controlados con placebo, que incluyeron un total de 20.541 mujeres, que fueron reclutadas y vacunadas sin una prueba previa para la detección de infección por el VPH.

Los criterios primarios de valoración de la eficacia fueron las lesiones vulvares y vaginales relacionadas con el VPH 6, 11, 16 o 18 (verrugas genitales, VIN, VaIN) y CIN de cualquier grado

y cánceres de cérvix (Protocolo 013, FUTURE I), CIN 2/3 relacionados con el VPH 16 o 18 y AIS y cánceres de cérvix (Protocolo 015, FUTURE II), infección y enfermedad persistentes relacionadas con el VPH 6, 11, 16 o 18 (Protocolo 007) e infección persistente relacionada con el VPH 16 (Protocolo 005). Los análisis primarios de eficacia, con respecto a los tipos de vacuna contra el VPH (VPH 6, 11, 16 y 18), se llevaron a cabo en la población de eficacia según protocolo (PPE) (es decir, recibieron las 3 vacunas en el plazo de un año posterior al reclutamiento, sin desviaciones importantes del protocolo y sin exposición previa al tipo o tipos de VPH pertinentes antes de la primera dosis y hasta un mes después de la tercera dosis [mes 7]).

Se presentan los resultados de eficacia para el análisis combinado de los protocolos de estudio. La eficacia para los criterios de valoración de CIN 2/3 o AIS relacionados con el VPH 16/18 se basa en los datos de los Protocolos 005 (solo criterios de valoración relacionados con el VPH 16), 007, 013 y 015. La eficacia para todos los demás criterios de valoración se basa en los Protocolos 007, 013 y 015. La mediana de la duración del seguimiento de estos estudios fue de 4,0, 3,0, 3,0 y 3,0 años para el Protocolo 005, el Protocolo 007, el Protocolo 013 y el Protocolo 015, respectivamente. La mediana de la duración del seguimiento de los protocolos combinados (005, 007, 013 y 015) fue de 3,6 años. Los resultados de los estudios individuales respaldan los resultados del análisis combinado. Gardasil fue eficaz contra la enfermedad por el VPH causada por cada uno de los cuatro tipos de vacuna contra el VPH. Al final del estudio, los participantes reclutados en los dos estudios de fase III (Protocolo 013 y Protocolo 015) se siguieron durante un máximo de 4 años (mediana de 3,7 años).

En los ensayos clínicos, se utilizaron la neoplasia intraepitelial de cérvix (CIN) de grado 2/3 (displasia de grado moderado a alto) y el adenocarcinoma in situ (AIS) como marcadores sustitutos del cáncer de cérvix.

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 015, se realizó un seguimiento a 2536 mujeres de 16 a 23 años durante la vacunación con Gardasil en el estudio base. En la población PPE, no se observaron casos de enfermedades por el VPH (CIN de alto grado relacionado con los tipos de VPH 6/11/16/18) durante hasta aproximadamente 14 años (mediana de seguimiento de 11,9 años). En este estudio, se demostró estadísticamente una protección duradera hasta alrededor de los 12 años.

Eficacia en mujeres sin exposición previa a los tipos de VPH vacunales pertinentes

La eficacia se midió a partir de la visita del mes 7. En general, el 73% de las mujeres no habían estado expuestas (PCR negativa y serología negativa) a los 4 tipos de VPH en el momento del reclutamiento.

En la tabla 2 se presentan los resultados de eficacia para los criterios de valoración relevantes analizados 2 años después del reclutamiento y al final del estudio (mediana de la duración del seguimiento = 3,6 años) en la población según protocolo.

En un análisis complementario, se evaluó la eficacia de Gardasil con respecto a las CIN 3 y los AIS relacionados con el VPH 16/18.

Tabla 2: Análisis de la eficacia de Gardasil contra lesiones cervicales de alto grado en la población PPE

	Gardasil	Placebo	% de eficacia a 2 años (IC del 95%)	Gardasil	Placebo	% de eficacia*** al final del estudio (IC del 95%)
	Número de casos Número de individuos*	Número de casos Número de individuos*		Número de casos Número de individuos*	Número de casos Número de individuos*	
CIN 2/3 o AIS relacionados con el VPH 16/18	0 8487	53 8460	100.0 (92.9, 100.0)	2** 8493	112 8464	98.2 (93.5, 99.8)
CIN 3 relacionada con el VPH 16/18	0 8487	29 8460	100 (86.5, 100.0)	2** 8493	64 8464	96.9 (88.4, 99.6)
AIS relacionado con el VPH 16/18	0 8487	6 8460	100 (14.8, 100.0)	0 8493	7 8464	100 (30.6, 100.0)

* Número de personas con al menos una visita de seguimiento después del mes 7

**Según la evidencia virológica, es probable que el primer caso de CIN 3 en un paciente infectado crónicamente con el VPH 52 esté relacionado causalmente con el VPH 52. Solo en 1 de 11 muestras se encontró VPH 16 (en el mes 32,5) y no se detectó en el tejido extirpado durante el LEEP (procedimiento de escisión electroquirúrgica de asa). En el segundo caso observado de CIN 3 en un paciente infectado con el VPH 51 en el día 1 (en 2 de 9 muestras), se detectó el VPH 16 en una biopsia del mes 51 (en 1 de 9 muestras) y se detectó el VPH 56 en 3 de 9 muestras en el mes 52 en el tejido extirpado durante la LEEP.

***Se realizó un seguimiento de los pacientes durante un máximo de 4 años (mediana de 3,6 años)

Nota: Las estimaciones puntuales y los intervalos de confianza se ajustan según el seguimiento en tiempo-persona.

Al final del estudio y en los protocolos combinados,

- la eficacia de Gardasil contra la CIN 1 relacionada con el VPH 6, 11, 16 y 18 fue del 95,9% (IC del 95%: 91.4, 98.4),
- la eficacia de Gardasil contra la CIN (1, 2, 3) o el AIS relacionados con el VPH 6, 11, 16, 18 fue del 96,0% (IC del 95%: 92.3, 98.2),
- la eficacia de Gardasil contra la VIN 2/3 y la VaIN 2/3 relacionadas con el VPH 6, 11, 16 y 18 fue del 100% (IC del 95%: 67,2, 100) y 100% (IC del 95%: 55,4 y 100), respectivamente;
- la eficacia de Gardasil contra las verrugas genitales relacionadas con el VPH 6, 11, 16 y 18 fue del 99,0% (IC del 95%: 96.2, 99.9).

En el Protocolo 012, la eficacia de Gardasil contra la definición de 6 meses de infección persistente [muestras positivas en dos o más visitas consecutivas separadas por 6 meses (± 1 mes) o más] relacionada con el VPH 16 fue del 98,7% (IC del 95%: 95,1; 99,8) y 100,0% (IC del 95%: 93,2; 100,0) para el VPH 18 respectivamente, tras un seguimiento de hasta 4 años (media de 3,6 años). Para la definición de infección persistente a 12 meses, la eficacia contra el VPH 16 fue del 100,0% (IC del 95%: 93,9; 100,0) y 100,0% (IC del 95%: 79,9, 100,0) para el VPH 18, respectivamente.

Eficacia en mujeres con evidencia de infección o enfermedad por el VPH 6, 11, 16 o 18 en el día 1

No hubo evidencia de protección contra la enfermedad causada por los tipos de VPH vacunales para los que las mujeres fueron PCR positivas en el día 1. Las mujeres que ya estaban infectadas con uno o más tipos de VPH relacionados con la vacuna antes de la vacunación estaban protegidas contra la enfermedad clínica causada por los tipos de VPH restantes de la vacuna.

Eficacia en mujeres con y sin infección o enfermedad previas por VPH 6, 11, 16 o 18

La población con intención de tratar modificada (ITT) incluyó a mujeres, independientemente del estado del VPH al inicio del estudio en el día 1, que recibieron al menos una vacuna y en las que el recuento de casos comenzó 1 mes después de la dosis 1. Esta población se asemeja a la población general de mujeres con respecto a la prevalencia de infección o enfermedad por el VPH en el momento del reclutamiento. Los resultados se resumen en la tabla 3.

Tabla 3: Eficacia de Gardasil en lesiones cervicales de alto grado en la población con ITT modificada, que incluye a mujeres, independientemente del estado del VPH al inicio del estudio

	Gardasil	Placebo	% de eficacia** a 2 años (IC del 95%)	Gardasil	Placebo	% de eficacia** al final del estudio (IC del 95%)
	Número de casos Número de individuos*	Número de casos Número de individuos*		Número de casos Número de individuos*	Número de casos Número de individuos*	
CIN 2/3 o AIS relacionados con el VPH 16 o 18	122 9831	201 9896	39.0 (23.3, 51.7)	146 9836	303 9904	51.8 (41.1, 60.7)
CIN 3 relacionada con el VPH 16/18	83 9831	127 9896	34.3 (12.7, 50.8)	103 9836	191 9904	46.0 (31.0, 57.9)
AIS relacionado con el VPH 16/18	5 9831	11 9896	54.3 (<0; 87,6)	6 9836	15 9904	60.0 (<0; 87,3)

* Número de personas con al menos una visita de seguimiento 30 días después del día 1

**El porcentaje de eficacia se calcula a partir de los protocolos combinados. La eficacia contra la CIN 2/3 o el AIS relacionados con el VPH 16/18 se basa en los datos de los Protocolos 005 (solo criterios de valoración relacionados con el VPH 16), 007, 013 y 015. Las pacientes fueron seguidas durante hasta 4 años (mediana de 3,6 años).

Nota: Las estimaciones puntuales y los intervalos de confianza se ajustan según el seguimiento en tiempo-persona.

La eficacia contra la CIN 2/3 relacionada con el VPH 6, 11, 16 y 18 fue del 73,3% (IC del 95%: 40,3; 89,4), contra la VaIN 2/3 relacionada con el VPH 6, 11, 16, 18 fue del 85,7% (IC del 95%: 37,6, 98,4) y contra las verrugas genitales relacionadas con el VPH 6, 11, 16 y 18 fue del 80,3% (IC del 95%: 73,9; 85,3) en los protocolos combinados al final del estudio.

En general, el 12% de la población combinada del estudio tenía una prueba de Papanicolaou anormal que sugería una CIN en el día 1. La eficacia de la vacuna se mantuvo alta entre las mujeres con una prueba de Papanicolaou anormal en el día 1 que no se habían expuesto a los tipos de VPH vacunales pertinentes en el día 1. Entre las mujeres con una prueba de Papanicolaou anormal en el día 1 que ya estaban infectadas con los tipos de VPH vacunales pertinentes en el día 1, no se observó eficacia de la vacuna.

Protección contra la carga general de la enfermedad cervical por VPH en mujeres de 16 a 26 años

Se evaluó el impacto de Gardasil contra el riesgo general de enfermedad cervical por VPH (es decir, la enfermedad causada por cualquier tipo de VPH) a partir de los 30 días posteriores a la primera dosis en 17.599 individuos reclutados en los dos ensayos de eficacia de fase III (Protocolos 013 y 015). Entre las mujeres sin exposición previa a 14 tipos comunes de VPH que habían tenido un resultado negativo en la prueba de Papanicolaou el día 1, la administración de Gardasil redujo la

incidencia de CIN 2/3 o de AIS causados por tipos de VPH vacunales o no vacunales en un 42,7% (IC del 95%: 23,7; 57,3) y de verrugas genitales en un 82,8% (IC del 95%: 74,3; 88,8) al final del estudio.

En la población con ITT modificada, el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia global de CIN 2/3 o de AIS (causados por cualquier tipo de VPH) y de verrugas genitales fue mucho menor, con una reducción del 18,4% (IC del 95%: 7,0; 28,4) y 62,5% (IC del 95%: 54,0; 69,5), respectivamente, ya que Gardasil no afecta el curso de las infecciones o enfermedades que están presentes al comienzo de la vacunación.

Impacto sobre los procedimientos de tratamientos cervicales definitivos

Se evaluó el impacto de Gardasil en las tasas de procedimientos de tratamientos cervicales definitivos, independientemente de los tipos causales de VPH, en 18,150 individuos reclutados en el Protocolo 007 y los Protocolos 013 y 015. En la población que no había estado expuesta al VPH (sin exposición previa a 14 tipos comunes de VPH, con un resultado negativo en la prueba de Papanicolaou el día 1), Gardasil redujo la proporción de mujeres que se sometieron a un procedimiento de tratamiento cervical definitivo (procedimiento de escisión electroquirúrgica de asa o conización con bisturí frío) en un 41,9% (IC del 95%: 27,7, 53,5) al final del estudio. En la población con ITT, la reducción correspondiente fue del 23,9% (IC del 95%: 15,2, 31,7).

Eficacia protectora cruzada

Se evaluó la eficacia de Gardasil contra las CIN (cualquier grado) y las CIN 2/3 o los AIS causados por 10 tipos de VPH no vacunales (VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) estructuralmente relacionados con el VPH 16 o el VPH 18 en la base de datos combinada de eficacia de fase III (N = 17.599) tras una mediana de seguimiento de 3,7 años (al final del estudio). Se midió la eficacia en relación con los criterios de valoración de enfermedad causados por combinaciones preespecificadas de tipos de VPH no vacunales. Los estudios no tuvieron poder estadístico suficiente para evaluar la eficacia contra la enfermedad causada por tipos individuales de VPH.

El análisis primario se realizó en poblaciones específicas de tipo que requerían que las mujeres fueran negativas para el tipo analizado, pero podían ser positivas para otros tipos de VPH (96% de la población total). El análisis en el momento de evaluación primario después de 3 años no alcanzó significancia estadística para todos los criterios de valoración preespecificados. En la tabla 4 se muestran los resultados finales (al final del estudio) correspondientes a la incidencia combinada de CIN 2/3 o AIS en esta población después de una mediana de seguimiento de 3,7 años. Para los criterios de valoración compuestos, se demostró una eficacia estadísticamente significativa contra la enfermedad correspondiente a los tipos de VPH filogenéticamente relacionados con el VPH 16 (principalmente el VPH 31), mientras que no se observó una eficacia estadísticamente significativa para los tipos de VPH filogenéticamente relacionados con el VPH 18 (incluido el VPH 45). En el caso de los 10 tipos individuales de VPH, solo se alcanzó significancia estadística para el VPH 31.

Tabla 4: Resultados para CIN 2/3 o AIS en individuos sin exposición previa al VPH de tipo específico[†] (resultados al final del estudio)

Sin exposición previa a ≥ 1 tipo de VPH				
Criterio de valoración compuesto	Gardasil Casos	Placebo Casos	% de eficacia	IC del 95%
(VPH 31/45) [‡]	34	60	43.2%	12.1, 63.9
(VPH 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25.8%	4.6, 42.5
10 tipos de VPH no incluidos en la vacuna	162	211	23.0%	5.1, 37.7
Tipos relacionados con el VPH 16 (especie A9)	111	157	29.1%	9.1, 44.9
VPH 31	23	52	55.6%	26.2, 74.1 [†]
VPH 33	29	36	19.1%	<0; 52.1 [†]
VPH 35	13	15	13.0%	<0; 61.9 [†]
VPH 52	44	52	14.7%	<0; 44.2 [†]
VPH 58	24	35	31.5%	<0; 61.0 [†]
Tipos relacionados con el VPH 18 (especie A7)	34	46	25.9%	<0; 53.9
VPH 39	15	24	37.5%	<0; 69.5 [†]
VPH 45	11	11	0.0%	<0; 60.7 [†]
VPH 59	9	15	39.9%	<0; 76.8 [†]
Especie A5 (VPH 51)	34	41	16.3%	<0; 48.5 [†]
Especie A6 (VPH 56)	34	30	-13.7%	<0; 32.5 [†]

[†] Los estudios no tuvieron poder estadístico suficiente para evaluar la eficacia contra la enfermedad causada por tipos individuales de VPH.

[‡] La eficacia se basó en la reducción de las CIN 2/3 o los AIS relacionados con el VPH 31

[§] La eficacia se basó en las reducciones de los CIN 2/3 o los AIS relacionados con el VPH 31, 33, 52 y 58

^{||} Incluye los tipos de VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 no incluidos en la vacuna identificados por el ensayo.

Eficacia en mujeres de 24 a 45 años

Se evaluó la eficacia de Gardasil en mujeres de 24 a 45 años en un estudio clínico de fase III, doble ciego y aleatorizado controlado con placebo (Protocolo 019, FUTURE III) que incluyó a un total de 3817 mujeres, que fueron reclutadas y vacunadas sin una prueba previa para la detección de infección por el VPH.

Los criterios primarios de valoración de la eficacia incluyeron la incidencia combinada de VPH 6, 11, 16 o 18 y la incidencia combinada de infección persistente relacionada con el VPH 16 o VPH 18 (definición de 6 meses), verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres de cérvix. La mediana de la duración del seguimiento de este estudio fue de 4,0 años.

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 019, se realizó un seguimiento a 685 mujeres de 24 a 45 años durante la vacunación con Gardasil en el estudio base. En la población PPE, no se observaron casos de enfermedades por VPH (CIN de cualquier grado y verrugas genitales relacionadas con los tipos de VPH 6/11/16/18) durante 10,1 años (mediana de seguimiento de 8,7 años).

Eficacia en mujeres sin exposición previa a los tipos de VPH vacunales pertinentes

Los análisis primarios de eficacia se llevaron a cabo en la población de eficacia según protocolo (PPE) (es decir, recibieron las 3 vacunas en el plazo de un año posterior al reclutamiento, sin desviaciones importantes del protocolo y sin exposición previa al tipo o tipos de VPH pertinentes antes de la primera dosis y hasta un mes después de la tercera dosis [mes 7]). La eficacia se midió a partir de la visita del mes 7. En general, el 67% de las mujeres no habían estado expuestas (PCR negativa y serología negativa) a los 4 tipos de VPH en el momento del reclutamiento.

La eficacia de Gardasil contra la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres de cérvix relacionados con el VPH 6, 11, 16 o 18 fue del 88,7% (IC del 95%: 78.1, 94.8).

La eficacia de Gardasil contra la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres de cérvix relacionados con el VPH 16 o 18 fue del 84,7% (IC del 95%: 67.5, 93.7).

Eficacia en mujeres con y sin infección o enfermedad previas por VPH 6, 11, 16 o 18

La población del conjunto completo de análisis (también conocida como población con ITT) incluyó a mujeres, independientemente del estado del VPH al inicio del estudio en el día 1, que recibieron al menos una vacuna y en las que el recuento de casos comenzó el día 1. Esta población se asemeja a la población general de mujeres con respecto a la prevalencia de infección o enfermedad por el VPH en el momento del reclutamiento.

La eficacia de Gardasil contra la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres de cérvix relacionados con el VPH 6, 11, 16 o 18 fue del 47,2% (IC del 95%: 33.5, 58.2).

La eficacia de Gardasil contra la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres de cérvix relacionados con el VPH 16 o 18 fue del 41,6% (IC del 95%: 24.3, 55.2).

Eficacia en mujeres (16 a 45 años) con evidencia de una infección previa por un tipo de VPH vacunal (seropositiva) que ya no era detectable al inicio de la vacunación (PCR negativa)

En los análisis post hoc de mujeres (que recibieron al menos una vacuna) con evidencia de una infección previa por un tipo de VPH vacunal (seropositiva) que ya no era detectable (PCR negativa) al inicio de la vacunación, la eficacia de Gardasil para prevenir afecciones debidas a la recurrencia del mismo tipo de VPH fue del 100% (IC del 95%: 62,8, 100,0; 0 contra 12 casos [n = 2572 de estudios agrupados en mujeres jóvenes]) contra NIC 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 y verrugas genitales relacionados con el VPH 6, 11, 16 y 18 en mujeres de 16 a 26 años. La eficacia fue del 68,2% (IC del 95%: 17,9, 89,5; 6 contra 20 casos [n = 832 de estudios en mujeres jóvenes y adultas combinados]) contra la infección persistente relacionada con el VPH 16 y 18 en mujeres de 16 a 45 años.

Eficacia en hombres de 16 a 26 años

Se evaluó la eficacia contra las verrugas genitales externas, las neoplasias intraepiteliales peneanas/perineales/perianales (PIN) de grado 1/2/3 y las infecciones persistentes relacionadas con el VPH 6, 11, 16 y 18.

Se evaluó la eficacia de Gardasil en hombres de 16 a 26 años en un estudio clínico de fase III, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (Protocolo 020) que incluyó un total de 4055 hombres que fueron reclutados y vacunados sin una prueba previa para la detección de infección por el VPH. La mediana de la duración del seguimiento fue de 2,9 años.

En un subconjunto de 598 hombres (GARDASIL = 299; placebo = 299) en el Protocolo 020 que indicaron que tenían sexo con hombres (HSH) se evaluó la eficacia contra la neoplasia anal intraepitelial (AIN grados 1/2/3) y el cáncer anal, y la infección persistente intraanal.

Los HSH tienen un mayor riesgo de infección anal por el VPH en comparación con la población general; se espera que el beneficio absoluto de la vacunación en términos de prevención del cáncer anal en la población general sea muy bajo.

La infección por el VIH fue un criterio de exclusión (ver sección 4.4).

Eficacia en hombres sin exposición previa a los tipos de VPH vacunales pertinentes

Los análisis primarios de eficacia, con respecto a los tipos de vacuna contra el VPH (VPH 6, 11, 16 y 18), se llevaron a cabo en la población de eficacia según protocolo (PPE) (es decir, recibieron las 3 vacunas en el plazo de un año posterior al reclutamiento, sin desviaciones importantes del protocolo y sin exposición previa al tipo o tipos de VPH pertinentes antes de la primera dosis y hasta un mes después de la tercera dosis [mes 7]). La eficacia se midió a partir de la visita del mes 7. En general, el 83% de los hombres (87% de los individuos heterosexuales y 61% de los HSH) no habían estado expuestos (PCR negativa y seronegatividad) a los 4 tipos de VPH en el momento del reclutamiento.

En los ensayos clínicos, se utilizó la neoplasia anal intraepitelial (AIN) de grado 2/3 (displasia de grado moderado a alto) como marcador sustituto del cáncer anal.

En la tabla 5, se presentan los resultados de eficacia para los criterios de valoración relevantes analizados al final del estudio (mediana de la duración del seguimiento: 2,4 años) en la población según protocolo. No se demostró eficacia contra las PIN de grado 1/2/3.

Tabla 5: Eficacia de Gardasil contra las lesiones genitales externas en la población PPE de hombres de 16 a 26 años*

Criterio de valoración	Gardasil		Placebo		% de eficacia (IC del 95%)
	N	Número de casos	N	Número de casos	
Lesiones genitales externas relacionadas con el VPH 6/11/16/18					
Lesiones genitales externas	1394	3	1404	32	90.6 (70.1, 98.2)
Verrugas genitales	1394	3	1404	28	89.3 (65.3, 97.9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100.0 (-52.1, 100.0)

* Las personas de la población PPE recibieron las 3 vacunas en el plazo de 1 año desde el reclutamiento, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo y no estuvieron expuestas al tipo o tipos de VPH pertinentes antes de la primera dosis y hasta un mes después de la tercera dosis (mes 7).

Al final del análisis del estudio para las lesiones anales en la población de HSH (la mediana de seguimiento fue de 2,15 años), el efecto preventivo contra las AIN 2/3 relacionadas con el VPH 6, 11, 16 y 18 fue del 74,9% (IC del 95%: 8,8, 95,4; 3/194 contra 13/208) y contra las AIN 2/3 relacionadas con el VPH 16 o 18 fue del 86,6% (IC del 95%: 0,0, 99,7; 1/194 contra 8/208).

Actualmente se desconoce la duración de la protección contra el cáncer anal. En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 020, se realizó un seguimiento a 917 hombres de 16 a 26 años durante la vacunación con Gardasil en el estudio base. En la población PPE, no se observaron casos de verrugas genitales relacionadas con los tipos de VPH 6/11, lesiones genitales externas por el VPH 6/11/16/18 ni AIN de alto grado por el VPH 6/11/16/18 en HSH durante 11,5 años (mediana de seguimiento de 9,5 años).

Eficacia en hombres con o sin infección ni enfermedad previas por VPH 6, 11, 16 o 18

La población del conjunto completo de análisis incluyó hombres, independientemente del estado del VPH al inicio del estudio en el día 1, que recibieron al menos una vacuna y en los que el recuento de casos comenzó el día 1. Esta población se asemeja a la población general de hombres con respecto a la prevalencia de infección o enfermedad por el VPH en el momento del reclutamiento.

La eficacia de Gardasil contra las verrugas genitales relacionadas con el VPH 6, 11, 16 y 18 fue del 68,1% (IC del 95%: 48,8, 79,3).

La eficacia de GARDASIL contra las AIN 2/3 relacionadas con el VPH 6, 11, 16 y 18 y contra las AIN 2/3 relacionadas con el VPH 16 o 18, en el subestudio de HSH fue del 54,2 % (IC del 95%: 18,0, 75,3; 18/275 frente a 39/276) y 57,5% (IC del 95%: -1,8, 83,9; 8/275 contra 19/276 casos), respectivamente.

Protección contra la carga general de la enfermedad por VPH en hombres de 16 a 26 años

Se evaluó el impacto de Gardasil contra el riesgo global de lesiones genitales externas después de la primera dosis en 2545 individuos reclutados en el ensayo de eficacia de fase III (Protocolo 020). Entre los hombres sin exposición previa a 14 tipos comunes de VPH, la administración de Gardasil redujo la incidencia de lesiones genitales externas causadas por tipos de VPH vacunales o no vacunales en un 81,5% (IC del 95%: 58,0, 93,0). En la población del conjunto completo de análisis (FAS), el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia global de lesiones genitales externas fue menor, con una reducción del 59,3% (IC del 95%: 40,0, 72,9), ya que Gardasil no afecta el curso de las infecciones o enfermedades que están presentes al comienzo de la vacunación.

Impacto sobre las biopsias y los procedimientos de tratamientos definitivos

Se evaluó el impacto de Gardasil sobre las tasas de biopsia y tratamiento de lesiones genitales externas, independientemente de los tipos causales de VPH, en 2545 individuos reclutados en el Protocolo 020. En la población que no había estado expuesta al VPH (sin exposición previa a 14 tipos comunes de VPH), Gardasil redujo la proporción de hombres que se sometieron a una biopsia en un 54,2% (IC del 95%: 28,3; 71,4) y que fueron tratados en un 47,7% (IC del 95%: 18,4; 67,1) al final del estudio. En la población del FAS, la reducción correspondiente fue del 45,7% (IC del 95%: 29,0; 58,7) y 38,1% (IC del 95%: 19,4, 52,6).

Inmunogenicidad

Ensayos para medir la respuesta inmunitaria

Para las vacunas contra el VPH, no se ha identificado un nivel mínimo de anticuerpos asociado con la protección.

Se evaluó la inmunogenicidad de Gardasil en 20.132 (Gardasil n = 10.723; placebo n = 9409) niñas y mujeres de 9 a 26 años, 5417 (Gardasil n = 3109; placebo n = 2308) niños y hombres de 9 a 26 años y 3819 mujeres de 24 a 45 años (Gardasil n = 1911, placebo n = 1908).

Para evaluar la inmunogenicidad de cada tipo de vacuna, se utilizaron inmunoensayos competitivos con estándares específicos para cada tipo basados en Luminex (cLIA). Este ensayo mide los anticuerpos contra un solo epítipo neutralizante para cada tipo individual de VPH.

Respuestas inmunitarias a Gardasil en el mes 1 posterior a la dosis 3

En los estudios clínicos en mujeres de 16 a 26 años, el 99,8%, el 99,8%, el 99,8% y el 99,5% de las personas que recibieron Gardasil adquirieron seropositividad anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18, respectivamente, 1 mes después de la dosis 3. En el estudio clínico en mujeres de 24 a 45 años, el 98,4%, el 98,1%, el 98,8% y el 97,4% de las personas que recibieron Gardasil se volvieron seropositivas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18, respectivamente, 1 mes después de la dosis 3. En el estudio clínico en hombres de 16 a 26 años, el 98,9%, el 99,2%, el 98,8% y el 97,4% de los individuos que recibieron Gardasil se convirtieron en seropositivos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18, respectivamente, 1 mes después de la dosis 3. Gardasil indujo títulos geométricos promedio (GMT) altos de anticuerpos anti-VPH 1 mes después de la dosis 3 en todos los grupos de edad analizados.

Como se esperaba para las mujeres de 24 a 45 años (Protocolo 019), los títulos de anticuerpos observados fueron inferiores a los de las mujeres de 16 a 26 años.

Los niveles de anti-VPH en individuos que recibieron placebo que habían resuelto una infección por VPH (seropositivos y PCR negativa) fueron sustancialmente más bajos que los inducidos por la vacuna. Además, los niveles de anticuerpos anti-VPH (GMT) en individuos vacunados se mantuvieron en o por encima del límite de estado serológico durante el seguimiento a largo plazo de los estudios de fase III (ver más adelante en Persistencia de la *respuesta inmunitaria de Gardasil*).

Puente de eficacia de Gardasil de mujeres a niñas

Un estudio clínico (Protocolo 016) comparó la inmunogenicidad de Gardasil en niñas de 10 a 15 años con la de mujeres de 16 a 23 años. En el grupo que recibió la vacuna, entre el 99,1 y el 100% adquirieron seropositividad para todos los serotipos vacunales 1 mes después de la dosis 3.

En la tabla 6 se comparan los GMT anti-VPH 6, 11, 16 y 18 un mes después de la dosis 3 en niñas de 9 a 15 años con los de mujeres de 16 a 26 años.

Tabla 6: Puente de inmunogenicidad entre niñas de 9 a 15 años y mujeres de 16 a 26 años (población según protocolo) basado en títulos medidos por cLIA

	Niñas de 9 a 15 años (Protocolos 016 y 018)		Mujeres de 16 a 26 años (Protocolos 013 y 015)	
	n	GMT (IC del 95%)	n	GMT (IC del 95%)
VPH 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
VPH 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
VPH 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
VPH 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT: título geométrico promedio en mMU/ml (mMU = unidades mili-Merck)

Las respuestas anti-VPH en el mes 7 en las niñas de 9 a 15 años fueron no inferiores a las respuestas anti-VPH en las mujeres de 16 a 26 años para quienes se estableció la eficacia en los estudios de fase III. La inmunogenicidad se relacionó con la edad, y los niveles de anticuerpos anti-VPH en el mes 7 fueron significativamente mayores en las personas menores de 12 años que en las mayores de esta edad.

Sobre la base de este puente de inmunogenicidad, se infiere la eficacia de Gardasil en niñas de 9 a 15 años.

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 018, se realizó un seguimiento a 369 niñas de 9 a 15 años durante la vacunación con Gardasil en el estudio base. En la población PPE, no se observaron casos de enfermedades por VPH (CIN de cualquier grado y verrugas genitales relacionadas con los tipos de VPH 6/11/16/18) durante 10,7 años (mediana de seguimiento de 10,0 años).

Puente de eficacia de Gardasil de hombres a niños

Se utilizaron tres estudios clínicos (Protocolos 016, 018 y 020) para comparar la inmunogenicidad de Gardasil en niños de 9 a 15 años con hombres de 16 a 26 años. En el grupo que recibió la vacuna, entre el 97,4 y el 99,9% adquirieron seropositividad para todos los serotipos vacunales 1 mes después de la dosis 3.

En la tabla 7 se comparan los GMT anti-VPH 6, 11, 16 y 18 1 mes después de la dosis 3 en niños de 9 a 15 años con los de hombres de 16 a 26 años.

Tabla 7: Puente de inmunogenicidad entre niños de 9 a 15 años y hombres de 16 a 26 años (población según protocolo) basado en títulos medidos por cLIA

	Niños de 9 a 15 años		Hombres de 16 a 26 años	
	n	GMT (IC del 95%)	n	GMT (IC del 95%)
VPH 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
VPH 11	885	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
VPH 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243, 2575)
VPH 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)

GMT: título medio geométrico en mMU/ml (mMU = unidades mili-Merck)

Las respuestas anti-VPH en el mes 7 en los niños de 9 a 15 años fueron no inferiores a las respuestas anti-VPH en los hombres de 16 a 26 años para quienes se estableció la eficacia en los estudios de fase III. La inmunogenicidad se relacionó con la edad, y los niveles de anticuerpos anti-VPH en el mes 7 fueron significativamente mayores en las personas más jóvenes.

Sobre la base de este puente de inmunogenicidad, se infiere la eficacia de Gardasil en niños de 9 a 15 años.

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 018, se realizó un seguimiento a 326 niños de 9 a 15 años durante la vacunación con Gardasil en el estudio base. En la población PPE, no se observaron casos de enfermedades por el VPH (lesiones genitales externas relacionadas con los tipos de VPH 6/11/16/18) durante 10,6 años (mediana de seguimiento de 9,9 años).

Persistencia de la respuesta inmune a Gardasil

Se realizó un seguimiento a un subconjunto de individuos reclutados en los estudios de fase III durante un período a largo plazo para determinar la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia. Se utilizó el inmunoensayo Luminex de IgG total (IgG LIA) para evaluar la persistencia de la respuesta inmunitaria además del cLIA.

En todas las poblaciones (mujeres de 9 a 45 años, hombres de 9 a 26 años), se observaron picos de GMT anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el cLIA en el mes 7. Posteriormente, los GMT disminuyeron durante el mes 24 al 48 y, luego, se estabilizaron en general. La duración de la inmunidad después de una serie de 3 dosis se ha observado hasta 14 años después de la vacunación.

En un estudio de extensión, se siguió a las niñas y los niños vacunados con Gardasil entre los 9 y los 15 años en el estudio base del Protocolo 018. Dependiendo del tipo de VPH, el 60-96% y el 78-98% de los individuos fueron seropositivos por cLIA e IgG LIA, respectivamente, 10 años después de la vacunación (ver tabla 8).

Tabla 8: Datos de inmunogenicidad a largo plazo (población según protocolo) basados en el porcentaje de individuos seropositivos medido por cLIA e IgG LIA (Protocolo 018) a los 10 años, en niñas y niños de 9 a 15 años

	cLIA		IgG LIA	
	n	% de individuos seropositivos	n	% de individuos seropositivos
VPH 6	409	89%	430	93%
VPH 11	409	89%	430	90%
VPH 16	403	96%	426	98%
VPH 18	408	60%	429	78%

En un estudio de extensión, se siguió a las mujeres vacunadas con Gardasil entre los 16 y los 23 años de edad en el estudio base del Protocolo 015. Catorce años después de la vacunación, el 91%, el 91%, el 98% y el 52% eran seropositivas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el cLIA, respectivamente y el 98%, 98%, 100% y 94% eran seropositivas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el IgG LIA, respectivamente.

En un estudio de extensión, se siguió a las mujeres vacunadas con Gardasil entre los 24 y los 45 años de edad en el estudio base del Protocolo 019. Diez años después de la vacunación, el 79%, el 85%, el 94% y el 36% eran seropositivas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el cLIA, respectivamente y el 86%, 79%, 100% y 83% eran seropositivas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el IgG LIA, respectivamente.

En un estudio de extensión, se siguió a los hombres vacunados con Gardasil entre los 16 y los 26 años de edad en el estudio base del Protocolo 020. Diez años después de la vacunación, el 79%, el 80%, el 95% y el 40% eran seropositivos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el cLIA, respectivamente y el 92%, 92%, 100% y 92% eran seropositivos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el IgG LIA, respectivamente.

En estos estudios, los individuos que eran seronegativos para los anticuerpos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el cLIA mantuvieron la protección contra la enfermedad clínica después de un seguimiento de 14 años en el caso de las mujeres de 16 a 23 años; de 10 años, en el caso de las mujeres de 24 a 45 años y de 10 años, en el caso de los hombres de 16 a 26 años.

Evidencia de respuesta anamnésica (memoria inmunológica)

Se observaron pruebas de una respuesta anamnésica en las mujeres vacunadas que eran seropositivas a los tipos de VPH pertinentes antes de la vacunación. Además, un subconjunto de mujeres vacunadas que recibieron una dosis de refuerzo de Gardasil 5 años después del inicio de la vacunación mostraron una respuesta anamnésica rápida y fuerte que superó los GMT anti-VPH que se habían observado 1 mes después de la dosis 3.

Personas infectadas por el VIH

Se ha realizado un estudio académico que documenta la seguridad e inmunogenicidad de Gardasil en 126 personas infectadas por el VIH de entre 7 y 12 años (de los cuales 96 recibieron Gardasil). La seroconversión a los cuatro antígenos se produjo en más del 96% de las personas. Los GMT fueron algo inferiores a los informados en personas no infectadas por el VIH de la misma edad en otros estudios. Se desconoce la relevancia clínica de esta respuesta inferior. El perfil de seguridad fue similar al de las personas no infectadas por el VIH en otros estudios. El porcentaje de CD4 o el ARN del VIH en plasma no se vieron afectados por la vacunación.

Respuestas inmunitarias a Gardasil con un esquema de 2 dosis en personas de 9 a 13 años

Un ensayo clínico mostró que entre las niñas que recibieron 2 dosis de la vacuna contra el VPH con 6 meses de diferencia, las respuestas de anticuerpos a los 4 tipos de VPH un mes después de la última dosis no fueron inferiores a las de las mujeres jóvenes que recibieron 3 dosis de la vacuna en un plazo de 6 meses.

En el mes 7, en la población según protocolo, la respuesta inmunitaria en las niñas de 9 a 13 años (n = 241) que recibieron 2 dosis de Gardasil (a los 0, 6 meses) fue no inferior y numéricamente mayor que la respuesta inmunológica en las mujeres de 16 a 26 años (n = 246) que recibieron 3 dosis de Gardasil (a los 0, 2, 6 meses).

A los 36 meses de seguimiento, el GMT en las niñas (2 dosis, n = 86) fue no inferior al GMT en las mujeres (3 dosis, n = 86) para los 4 tipos de VPH.

En el mismo estudio, en niñas de 9 a 13 años, la respuesta inmunológica después de un esquema de 2 dosis fue numéricamente más baja que después de un esquema de 3 dosis (n = 248 en el mes 7; n = 82 en el mes 36). Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

Se realizaron análisis *post hoc* a los 120 meses de seguimiento en niñas (2 dosis, n = 35; 3 dosis, n = 38) y en mujeres (3 dosis, n = 30). Las proporciones de GMT (niñas que recibieron 2 dosis/mujeres que recibieron 3 dosis) oscilaron entre 0,99 y 2,02 para los 4 tipos de VPH. Las proporciones de GMT (niñas que recibieron 2 dosis/niñas que recibieron 3 dosis) oscilaron entre 0,72 y 1,21 para los 4 tipos de VPH. El límite inferior del IC del 95% de todas las proporciones de GMT se mantuvo >0,5 hasta el mes 120 (excepto para el VPH 18 en las niñas que recibieron 2 dosis/niñas que recibieron 3 dosis).

Las tasas de seropositividad en niñas y mujeres fueron >95% para el VPH 6, 11 y 16, y las tasas de seropositividad para el VPH 18 fueron >80% en las niñas que recibieron 2 dosis, >90% en las niñas que recibieron 3 dosis y >60% en las mujeres que recibieron 3 dosis en el cLIA.

Prevención de la papilomatosis respiratoria recurrente de inicio juvenil (JoRRP) mediante la vacunación de niñas y mujeres en edad fértil

La JoRRP está causada por una infección de las vías respiratorias superiores producida principalmente por los tipos 6 y 11 del VPH, que se adquiere por vía vertical (de madre a hijo) durante el parto. Estudios observacionales en los Estados Unidos y Australia han demostrado que la introducción de Gardasil desde 2006 ha conducido a un descenso de la incidencia de la JoRRP a nivel poblacional.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad y de tolerancia local a dosis únicas y a dosis repetidas no revelaron riesgos especiales para los seres humanos.

Gardasil indujo respuestas de anticuerpos específicas contra los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en ratas gestantes, después de una o varias inyecciones intramusculares. Los anticuerpos contra los cuatro tipos de VPH se transfirieron a las crías durante la gestación y posiblemente durante la lactancia. No hubo efectos relacionados con el tratamiento sobre los signos del desarrollo, el comportamiento, el desempeño reproductivo ni la fertilidad de la descendencia.

Gardasil administrada a ratas macho a la dosis humana completa (120 mcg de proteína total) no tuvo efectos sobre el desempeño reproductivo, lo que incluye la fertilidad, el recuento de espermatozoides y la motilidad de los espermatozoides, y no hubo cambios macroscópicos o histomorfológicos relacionados con la vacuna en los testículos, ni efectos sobre el peso de los testículos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
L-histidina
Polisorbato 80
Borato sódico
Agua inyectable

Para el adyuvante, ver la sección 2.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigeración (2 °C–8 °C).

No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Gardasil debe administrarse lo antes posible tras sacarlo de refrigeración.

Los datos de los estudios de estabilidad demuestran que los componentes de la vacuna son estables durante 96 horas cuando se almacenan a temperaturas de 8 °C a 40 °C. Al final de este período, Gardasil debe utilizarse o desecharse. Estos datos están destinados a orientar a los profesionales sanitarios únicamente en caso de variaciones temporales de la temperatura.

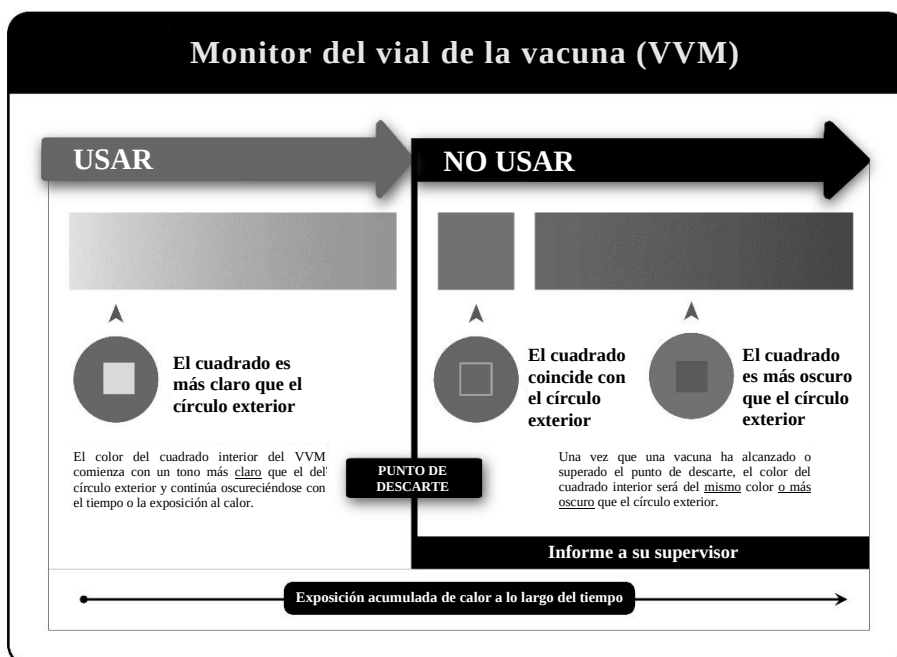
6.5 Presentación

Viales

GARDASIL se presenta en una caja que contiene un vial monodosis de 0,5 ml.

GARDASIL se presenta en una caja que contiene diez viales monodosis de 0,5 ml.

Figura 1: Monitor del vial de la vacuna



Los monitores de viales de vacunas (VVM) están incorporados en la etiqueta del vial de GARDASIL fabricado por Merck Sharp & Dohme LLC. El punto de color que aparece en la etiqueta del vial es un VVM. Se trata de un punto sensible a la temperatura a lo largo del tiempo que proporciona una indicación del calor acumulado al que se ha expuesto el vial. Advierte al usuario final cuando es probable que la exposición al calor haya degradado la vacuna más allá de un nivel aceptable.

La interpretación del VVM es sencilla. Concéntrese en el cuadrado central. El color cambiará progresivamente. Mientras el color de este cuadrado sea más claro que el del anillo, la vacuna puede utilizarse. Tan pronto como el color del cuadrado central sea del mismo color que el anillo o de un color más oscuro que el anillo, el vial debe desecharse.

6.6 Precauciones especiales para desechar y otro tipo de manejo

- Gardasil puede aparecer como un líquido transparente con un precipitado blanco antes de agitar.
- Agite bien antes de usar para hacer una suspensión. Después de una agitación completa, es un líquido blanco turbio.
- Inspeccione visualmente la suspensión en busca de partículas y decoloración antes de la administración. Deseche la vacuna si hay partículas o si parece descolorida.
- Extraiga la dosis de 0.5 ml de vacuna del vial monodosis con una aguja y jeringa estériles.
- Inyecte inmediatamente por vía intramuscular (IM), preferiblemente en la zona deltoidea del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.
- La vacuna debe utilizarse tal como se suministra. Debe utilizarse la dosis completa recomendada de la vacuna.

La eliminación de las vacunas no utilizadas y de todos los materiales que hayan estado en contacto con ellas se realizará de acuerdo con la normativa local.

REVISADO en abril de 2024

WHO-PI-V501-I-000026990-WH

ГАРДАСИЛ™

[Четырехвалентная рекомбинантная вакцина против вируса папилломы человека
(типов 6, 11, 16, 18)]

Соответствует части А Руководства ВОЗ по рекомбинантным вакцинам на основе частиц,
подобных вирусу папилломы человека.

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гардасил™, суспензия для инъекций.

Вакцина против вируса папилломы человека [типов 6, 11, 16, 18] (рекомбинантная,
адсорбированная).

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 доза (0,5 мл) содержит приблизительно:

ВПЧ ¹ типа 6, белок L1 ^{2,3}	20 микрограмм
ВПЧ ¹ типа 11, белок L1 ^{2,3}	40 микрограмм
ВПЧ ¹ типа 16, белок L1 ^{2,3}	40 микрограмм
ВПЧ ¹ типа 18, белок L1 ^{2,3}	20 микрограмм.

¹ ВПЧ — вирус папилломы человека.

² Белки L1 в форме вирусоподобных частиц, произведенных в дрожжевых клетках
(*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (штамм 1895)) методом рекомбинантных ДНК.

³ Адъювант, адсорбированный на аморфном сульфате гидроксифосфата алюминия (0,225 мг
алюминия).

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Гардасил, суспензия для инъекций.

Гардасил может выглядеть как прозрачная жидкость с белым осадком до перемешивания.
После тщательного перемешивания препарат представляет собой белую мутную жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**4.1. Терапевтические показания**

Гардасил — вакцина для применения с 9 лет для профилактики:

- предраковых поражений в области гениталий (шейки матки, вульвы и влагалища), предраковых поражений заднего прохода, рак шейки матки и рака анального канала, причинно связанных с определенными онкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ);
- генитальных кондилом (кондилома остроконечная), причинно связанных с определенными типами ВПЧ.

Важную информацию по данным, подтверждающим это показание, см. в разделах 4.4 и 5.1.

Гардасил должен применяться строго в соответствии с официальными рекомендациями.

4.2. Режим дозирования и способ введения

Режим дозирования

Лица в возрасте от 9 до 13 лет включительно

Гардасил можно вводить по 2-дозовой схеме (0,5 мл в месяцах 0 и 6) (см. раздел 5.1).

Если вторая доза вакцины вводится ранее, чем через 6 месяцев после первой дозы, всегда следует вводить третью дозу.

В качестве альтернативы, Гардасил можно вводить по 3-дозовой схеме (0,5 мл в месяцах 0, 2 и 6). Вторую дозу следует вводить как минимум через один месяц после первой дозы, а третью дозу — как минимум через 3 месяца после второй дозы. Все три дозы следует вводить в течение 1 года.

Лица в возрасте 14 лет и старше

Гардасил следует вводить по 3-дозовой схеме (0,5 мл в месяцах 0, 2 и 6).

Вторую дозу следует вводить как минимум через один месяц после первой дозы, а третью дозу — как минимум через 3 месяца после второй дозы. Все три дозы следует вводить в течение 1 года.

Гардасил должен применяться строго в соответствии с официальными рекомендациями.

Педиатрическая популяция

Безопасность и эффективность препарата Гардасил у детей в возрасте младше 9 лет не установлена. Данные недоступны (см. раздел 5.1).

Рекомендуется, чтобы лица, которые получают первую дозу препарата Гардасил, завершали курс проведения вакцинации препаратом Гардасил (см. раздел 4.4).

Необходимость введения бустерной дозы установлена не была.

Способ введения

Вакцина вводится путем внутримышечной инъекции. Вакцину предпочтительно вводить внутримышечно в дельтовидную область плеча или верхнюю переднелатеральную область бедра.

Гардасил нельзя вводить внутрисосудисто. Подкожное или внутрикожное введение препарата не изучалось. Эти методы введения не рекомендуются (см. раздел 6.6).

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ вакцины.

Лица, у которых развились симптомы, указывающие на гиперчувствительность, после получения дозы препарата Гардасил, не должны получать следующие дозы препарата Гардасил.

Введение препарата Гардасил необходимо перенести на более поздний срок, если пациент страдает от острого тяжелого лихорадочного заболевания. Однако наличие незначительной инфекции, такой как инфекция верхних дыхательных путей в легкой форме или незначительное повышение температуры тела, не является противопоказанием для вакцинации.

4.4. Специальные предупреждения и меры предосторожности при использовании

Отслеживаемость

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных препаратов следует ясно указать название и номер серии введенного препарата.

При принятии решения о вакцинации конкретного лица необходимо принимать во внимание риски, связанные с предшествующим контактом с возбудителем ВПЧ, а также потенциальную пользу от вакцинации.

Как и при применении всех инъекционных вакцин, в случае редкого возникновения анафилактической реакции после введения вакцины всегда должна быть доступна соответствующая медицинская помощь.

До или после введения вакцины в рамках психогенного ответа на инъекцию с помощью иглы у пациентов, особенно у подростков, может развиваться синкопе (состояние обморока), в отдельных случаях сопровождающееся синдромом падения. Такое состояние в период восстановления может сопровождаться рядом неврологических симптомов, таких как транзиторные зрительные нарушения, парестезия и тонико-клонические движения конечностей. Таким образом, лица, получившие вакцину, должны оставаться под врачебным наблюдением в течение примерно 15 минут после введения вакцины. Важно выработать соответствующие процедуры во избежание травм, связанных с состоянием обморока.

Как и в случае с любой вакциной, проведение вакцинации препаратом Гардасил может защитить не всех получателей этой вакцины.

Гардасил защищает только от заболеваний, вызванных ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18, и в ограниченной степени от заболеваний, вызванных определенными родственными типами ВПЧ (см. раздел 5.1). Таким образом, необходимо и в будущем принимать надлежащие меры предосторожности для защиты от заболеваний, передающихся половым путем.

Гардасил предназначен исключительно для профилактических целей и не влияет на ВПЧ инфекции в активной фазе и иные имеющиеся клинические заболевания. Терапевтический эффект Гардасила не выявлен. Таким образом, применение вакцины не показано для лечения рака шейки матки, дисплазии шейки матки, вульвы и влагалища высокой степени, а также генитальных кондилом. Вакцина также не предотвращает прогрессирование прочих имеющихся поражений, связанных с ВПЧ.

Гардасил также не предотвращает поражения, развившиеся в связи с вакцинным типом ВПЧ у лиц, инфицированных ВПЧ такого типа на момент вакцинации (см. раздел 5.1).

При применении Гардасила у взрослых женщин следует учитывать вариабельность распространенности типа ВПЧ в различных географических районах.

Вакцинация не заменяет рутинного скрининга шейки матки. Поскольку вакцина не является эффективной на 100 % и Гардасил не обеспечивает полную защиту от всех типов ВПЧ и от существующих ВПЧ инфекций, рутинный скрининг шейки матки по-прежнему имеет очень большое значение и должен проводиться в соответствии с местными рекомендациями.

Безопасность и иммуногенность вакцины оценивалась для лиц в возрасте от 7 до 12 лет, у которых ранее был диагностирован вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (см. раздел 5.1). У лиц с ослабленной иммунологической реактивностью из-за сильнодействующей иммунодепрессивной терапии, наличия генетического дефекта или других причин может наблюдаться ослабленный ответ на вакцинацию.

Эту вакцину следует применять с осторожностью у лиц с тромбоцитопенией и нарушением свертываемости крови, поскольку у таких лиц после внутримышечного введения возможно кровотечение.

Были проведены долгосрочные исследования в рамках последующего наблюдения для определения продолжительности защиты (см. раздел 5.1).

Отсутствуют данные о безопасности, иммуногенности или эффективности, подтверждающие изменение во время вакцинации Гардасилом других вакцин против ВПЧ, которые не охватывают те же типы ВПЧ. Поэтому важно, чтобы одна и та же вакцина назначалась на протяжении всего режима дозирования.

Натрий

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть практически «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

Во всех клинических исследованиях были исключены лица, получавшие иммуноглобулин или препараты крови в течение 6 месяцев до первой дозы вакцины.

Применение с другими вакцинами

Введение Гардасила одновременно (но для инъекционных вакцин в другом месте инъекции) с вакциной против гепатита В (рекомбинантной) не влияло на иммунный ответ на типы ВПЧ. Показатели серопротекции (доля лиц, достигших серопротективного уровня анти-НВs ≥ 10 мМЕ/мл) не были затронуты (96,5 % для одновременной вакцинации и 97,5 % только для вакцины против гепатита В). Средние геометрические титры антител к поверхностному антигену вируса гепатита (НВs) были ниже при совместном введении, но клиническое значение этого наблюдения неизвестно.

Препарат Гардасил может вводиться одновременно с комбинированной бустерной вакциной против дифтерии (d) и столбняка (Т), содержащей вакцину против коклюша [бесклеточная, компонентная] (ар) и (или) полиомиелитную [инактивированную] вакцину (IPV) (вакцины dTap, dT-IPV, dTap-IPV), не оказывая существенного влияния на гуморальный ответ на любой из компонентов любой из указанных вакцин. Тем не менее, в группе с одновременным введением наблюдалась тенденция к снижению СГТ против ВПЧ. Клиническая значимость таких наблюдений неизвестна. Эти данные получены по результатам клинических испытаний, в ходе которых комбинированная вакцина dTap-IPV вводилась одновременно с первой дозой препарата Гардасил (см. раздел 4.8).

Одновременное введение Гардасила с вакцинами, отличными от вышеуказанных, не изучалось.

Применение с гормональными контрацептивами

В клинических исследованиях 57,5 % женщин в возрасте от 16 до 26 лет и 31,2 % женщин в возрасте от 24 до 45 лет, получавших Гардасил, использовали гормональные контрацептивы в период вакцинации. Использование гормональных контрацептивов, по-видимому, не влияло на иммунный ответ на Гардасил.

4.6. Репродуктивная функция, беременность и лактация

Беременность

Специфические исследования эффективности вакцины у беременных женщин не проводились. Во время программы клинической разработки у 3819 женщин (1894, получивших вакцину, по сравнению с 1925, получивших плацебо) был зарегистрирован как минимум один случай беременности. Не было значимых различий в типах аномалий или доле беременностей с неблагоприятным исходом у лиц, получавших Гардасил и плацебо. Эти данные о беременных женщинах (более 1000 случаев воздействия) указывают на отсутствие пороков развития, а также токсичности у плода/новорожденного.

Данные о введении Гардасила во время беременности не указывали на какие-либо сигналы опасности. Однако такие данные считаются недостаточными для того, чтобы рекомендовать введение Гардасила во время беременности. Проведение вакцинации необходимо отложить до завершения беременности.

Грудное вскармливание

У кормящих матерей, получавших Гардасил или плацебо в период вакцинации в клинических исследованиях, частота нежелательных реакций у матери и ребенка, находящегося на грудном вскармливании, была сопоставима между группами вакцинации и плацебо. Кроме того, иммуногенность вакцины была сопоставима у кормящих матерей и женщин, которые не кормили грудью во время введения вакцины.

Таким образом, допускается введение Гардасила в период грудного вскармливания.

Репродуктивная функция

Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного воздействия в отношении репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). У самцов крыс никакого влияния на фертильность не наблюдалось (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились.

4.8. Нежелательные эффекты

А. Сводные данные о профиле безопасности

В 7 клинических исследованиях (6 плацебо-контролируемых) участникам вводили Гардасил или плацебо в день включения в исследование и примерно через 2 и 6 месяцев после этого. Несколько лиц (0,2 %) прекратили участие в исследовании из-за нежелательных реакций. Безопасность оценивали либо во всей исследуемой популяции (6 исследований), либо в заранее определенной подгруппе (одно исследование) исследуемой популяции с помощью карты проведения вакцинации (VRC) в течение 14 дней после каждой инъекции Гардасила или плацебо. Лица, за которыми велось наблюдение с помощью VRC, включали 10 088 человек (6 995 женщин в возрасте от 9 до 45 лет и 3 093 мужчины в возрасте от 9 до 26 лет на момент включения в исследование), которые получали Гардасил, и 7 995 человек (5 692 женщины и 2 303 мужчины), которые получали плацебо.

Наиболее частыми нежелательными реакциями были нежелательные реакции в месте инъекции (77,1 % вакцинированных в течение 5 дней после любого визита для вакцинации) и головная боль (16,6 % вакцинированных). Такие нежелательные реакции, как правило, были легкой или умеренной степени тяжести.

Б. Таблица сводных данных по нежелательным реакциям

Клинические исследования

В таблице 1 представлены связанные с вакциной нежелательные реакции, которые наблюдались у реципиентов препарата Гардасил с частотой как минимум 1,0 %, а также с большей частотой, чем среди реципиентов плацебо. Они ранжируются по категориям частотности следующим образом:

[Очень частые ($\geq 1/10$); частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечастые (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редкие (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10\,000$)]

Опыт пострегистрационного применения препарата

В таблице 1 также приведены данные о дополнительных нежелательных явлениях, о которых спонтанно сообщалось в период пострегистрационного применения препарата Гардасил во всем мире. Поскольку сообщения об этих явлениях поступают на добровольной основе от популяции неопределенного размера, достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с воздействием вакцины не всегда возможно. Следовательно, частота этих нежелательных явлений квалифицируется как «неизвестна».

Таблица 1. Нежелательные явления после введения Гардасила по данным клинических исследований и надзора в пострегистрационный период

Класс системы органов	Частота	Нежелательные явления
Инфекции и инвазии	Неизвестно	Воспаление подкожной клетчатки в месте инъекции*
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Неизвестно	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура*, лимфаденопатия*
Нарушения со стороны иммунной системы	Неизвестно	Реакции гиперчувствительности, включая анафилактические/анафлактоидные реакции*
Нарушения со стороны нервной системы	Очень частые	Головная боль
	Неизвестно	Острый диссеминированный энцефаломиелит*, головокружение ¹ *, синдром Гийена-Барре*, синкопе, иногда сопровождающиеся тонико-клоническими движениями*
Желудочно-кишечные нарушения	Частые	Тошнота
	Неизвестно	Рвота*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Частые	Боль в конечностях
	Неизвестно	Артралгия*, миалгия*
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень частые	В месте инъекции: эритема, болезненность, отечность
	Частые	Пирексия В месте инъекции: Гематома, зуд
	Неизвестно	Астения*, озноб*, усталость*, недомогание*

* Пострегистрационные нежелательные явления (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

¹ В ходе клинических исследований головокружение наблюдалось как частая нежелательная реакция у женщин. У мужчин головокружение не наблюдалось с большей частотой у реципиентов вакцины, чем у реципиентов плацебо.

Кроме того, в клинических исследованиях нежелательные реакции, которые исследователи оценивали как связанные с вакциной или плацебо, наблюдались с частотой ниже 1 %:

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:
очень редкие — бронхоспазм.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:
редкие — крапивница.

Девять случаев (0,06 %) крапивницы были зарегистрированы в группе Гардасила, а 20 случаев (0,15 %) были отмечены в группе плацебо, содержащей адъювант.

В клинических исследованиях пациенты из популяции безопасности сообщали о любых новых заболеваниях во время последующего наблюдения. Среди 15 706 человек, получавших Гардасил, и 13 617 человек, получавших плацебо, было зарегистрировано 39 случаев неспецифического артрита/артропатии, 24 в группе Гардасила и 15 в группе плацебо.

В клиническом исследовании с участием 843 здоровых подростков мужского и женского пола в возрасте 11–17 лет при одновременном введении первой дозы Гардасила с комбинированной бустерной вакциной против дифтерии, столбняка, коклюша [ацеллюлярной, компонентной] и полиомиелита [инактивированной] было отмечено увеличение отека в месте инъекции и головная боль после одновременного введения. Наблюдаемые различия составили < 10 %, и у большинства участников зарегистрированные нежелательные явления были легкой или умеренной степени тяжести.

Сообщения о предполагаемых нежелательных реакциях

Сообщения о предполагаемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата имеют большое значение. Они позволяют непрерывно отслеживать баланс между пользой и рисками применения того или иного лекарственного препарата.

4.9. Передозировка

Поступали сообщения о введении препарата Гардасил в дозах, превышающих рекомендованные.

В целом, профиль нежелательных явлений, регистрируемых при передозировке, был сопоставим с рекомендуемыми однократными дозами препарата Гардасил.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: вирусная вакцина, код АТС: J07BM01

Механизм действия

Гардасил представляет собой адъювантную неинфекционную рекомбинантную четырехвалентную вакцину, приготовленную из высокоочищенных вирусоподобных частиц (VLP) основного капсидного белка L1 типов ВПЧ 6, 11, 16 и 18. Вирусоподобные частицы не содержат вирусной ДНК, они не могут заражать клетки, воспроизводиться или вызывать заболевание. ВПЧ заражает только человека, но исследования на животных с аналогичными вирусами папилломы показывают, что эффективность вакцин на основе белка L1 вирусоподобных частиц опосредована развитием гуморального иммунного ответа.

По оценкам, ВПЧ 16 и ВПЧ 18 ответственны примерно за 70 % случаев рака шейки матки и 75–80 % случаев рака анального канала; 80 % случаев аденокарциномы *in situ* (AIS); 45–70 % случаев высокодифференцированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН 2/3); 25 % случаев низкодифференцированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН 1); примерно 70 % случаев связанной с ВПЧ интраэпителиальной неоплазии вульвы высокой степени (ИНВ 2/3) и интраэпителиальной неоплазии влагалища высокой степени (ИНВл 2/3), и 80 % случаев связанных с ВПЧ высокодифференцированных внутриэпителиальных новообразований заднего прохода (ВЭНЗП 2/3). ВПЧ типа 6 и 11 ответственны примерно за 90 % случаев генитальных кондилом и 10 % случаев низкодифференцированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН 1). ЦИН 3 и AIS были признаны непосредственными предшественниками инвазивного рака шейки матки.

Термин «предраковые поражения в области гениталий» в разделе 4.1 соответствует высокодифференцированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН 2/3), высокодифференцированной интраэпителиальной неоплазии вульвы (ИНВ 2/3) и высокодифференцированной интраэпителиальной неоплазии влагалища (ИНВл 2/3).

Термин «предраковые поражения заднего прохода» в разделе 4.1 соответствует внутриэпителиальные новообразования заднего прохода высокой степени злокачественности (ВЭНЗП 2/3).

Показания основаны на демонстрации эффективности Гардасила у женщин в возрасте от 16 до 45 лет и у мужчин в возрасте от 16 до 26 лет, а также на демонстрации иммуногенности Гардасила у детей и подростков в возрасте от 9 до 15 лет.

*Клинические исследования*Эффективность у женщин в возрасте от 16 до 26 лет

Эффективность Гардасила у женщин в возрасте от 16 до 26 лет оценивалась в 4 плацебо-контролируемых, двойных слепых, рандомизированных клинических исследованиях фазы II и III, включающих в общей сложности 20 541 женщину, которые были зарегистрированы и вакцинированы без предварительного скрининга на наличие ВПЧ инфекции.

Первичные конечные точки эффективности включали поражения вульвы и влагалища, связанные с ВПЧ типа 6, 11, 16 или 18 (генитальные кондиломы, ИНВ, ИНВл) и ЦИН любой степени и рак шейки матки (протокол 013, FUTURE I), ЦИН класса 2/3 или AIS, связанные с ВПЧ типа 16 или 18, и рак шейки матки (протокол 015, FUTURE II), персистирующую инфекцию и заболевание, связанные с ВПЧ типа 6, 11, 16 или 18 (протокол 007), и персистирующую инфекцию, связанную с ВПЧ типа 16 (протокол 005). Первичный анализ эффективности в отношении типов вакцин против ВПЧ (ВПЧ типа 6, 11, 16 и 18) был проведен в популяции с эффективностью по протоколу (PPE) (т. е. все 3 вакцинации в течение 1 года после включения в исследование, без существенных отклонений от протокола и не инфицированные соответствующими типами ВПЧ до введения 1-й дозы и в течение 1 месяца после введения 3-й дозы (месяц 7)).

Результаты эффективности представлены для комбинированного анализа протоколов исследований. Эффективность в отношении ЦИН 2/3, связанной с ВПЧ 16/18 или AIS, основана на данных протоколов 005 (только конечные точки, связанные с типом 16), 007, 013 и 015. Эффективность для всех остальных конечных точек основана на протоколах 007, 013 и 015. Медиана продолжительности наблюдения в этих исследованиях составила 4,0, 3,0, 3,0 и 3,0 года для Протокола 005, Протокола 007, Протокола 013 и Протокола 015 соответственно. Медиана продолжительности последующего наблюдения по комбинированным протоколам (005, 007, 013 и 015) составила 3,6 года. Результаты отдельных исследований подтверждают результаты комбинированного анализа. Гардасил был эффективен против заболеваний, вызываемых каждым из четырех типов ВПЧ, входящих в вакцину. В конце исследования за лицами, включенными в два исследования фазы III (Протокол-013 и Протокол-015), наблюдали в рамках последующего наблюдения в течение 4 лет (медиана 3,7 года).

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН) степени 2/3 (дисплазия от умеренной до высокой степени) и аденокарцинома *in situ* (AIS) использовались в клинических исследованиях в качестве суррогатного маркера рака шейки матки.

В долгосрочном дополнительном исследовании по Протоколу 015 наблюдались 2536 женщин в возрасте 16–23 лет во время проведения вакцинации препаратом Гардасил в основном исследовании. В популяции PPE не было зарегистрировано ни одного случая инфекции ВПЧ (низкодифференцированная ЦИН, вызванная ВПЧ типа 6/11/16/18), в течение периода приблизительно до 14 лет (медиана наблюдения — 11,9 лет). В этом исследовании была статистически продемонстрирована долгосрочная защита продолжительностью приблизительно 12 лет.

Эффективность у женщин, не инфицированных соответствующими вакцинными типами ВПЧ

Эффективность измеряли, начиная с визита месяца 7. В целом, 73 % женщин не имели инфекции (имели отрицательный результат исследования методом ПЦР и были серонегативными) по всем 4 типам ВПЧ на момент включения в исследование.

Результаты оценки эффективности для соответствующих конечных точек, проанализированных через 2 года после включения в исследование и в конце исследования (медиана продолжительности последующего наблюдения = 3,6 года) в популяции по протоколу, представлены в таблице 2.

В дополнительном анализе эффективность Гардасила была оценена в отношении ЦИН 3 и AIS, связанных с ВПЧ типа 16/18.

Таблица 2. Анализ эффективности Гардасила против поражений шейки матки высокой степени злокачественности в популяции PPE

	Гардасил	Плацебо	% эффективности через 2 года (95 % ДИ)	Гардасил	Плацебо	% эффективности*** на конец исследования (95 % ДИ)
	Количество случаев	Количество случаев		Количество случаев	Количество случаев	
	Количество лиц*	Количество лиц*		Количество лиц*	Количество лиц*	
ЦИН класса 2/3 или AIS, связанные с ВПЧ типа 16/18	0 8487	53 8460	100,0 (92,9, 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5, 99,8)
ЦИН класса 3, связанный с ВПЧ типа 16/18	0 8487	29 8460	100 (86,5, 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4, 99,6)
AIS, связанный с ВПЧ типа 16/18	0 8487	6 8460	100 (14,8, 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6, 100,0)

* Количество лиц, осуществивших как минимум один визит последующего наблюдения после месяца 7

** Основываясь на вирусологических данных, первый случай ЦИН класса 3 у пациента, хронически инфицированного ВПЧ типа 52, вероятно, связан с ВПЧ типа 52. Только в 1 из 11 образцов ВПЧ типа 16 был обнаружен (на месяце 32,5) и не был обнаружен в ткани, иссеченной во время ЛЕЕР (процедуры петлевой электроэксцизии). Во втором случае ЦИН класса 3 наблюдался у пациента, инфицированного ВПЧ типа 51 в 1-й день (в 2 из 9 образцов); ВПЧ типа 16 был обнаружен во время биопсии месяца 51 (в 1 из 9 образцов), а ВПЧ типа 56 был обнаружен в 3 из 9 образцов на 52-м месяце в ткани, иссеченной во время процедуры ЛЕЕР.

*** Пациенты находились под последующим наблюдением в течение до 4 лет (медиана 3,6 года)

Примечание. Точечные оценки и доверительные интервалы скорректированы с учетом человеко-времени последующего наблюдения.

В конце исследования и в комбинированных протоколах

- эффективность Гардасила в отношении ЦИН класса 1, связанного с ВПЧ типа 6, 11, 16 и 18, составила 95,9 % (95 % ДИ: 91,4, 98,4);
- эффективность Гардасила в отношении ЦИН (класса 1, 2, 3) или AIS, связанных с ВПЧ типа 6, 11, 16 и 18, составила 96,0 % (95 % ДИ: 92,3, 98,2);
- эффективность Гардасила в отношении ИНВ 2/3 и ИНВл 2/3, связанных с ВПЧ типа 6, 11, 16 и 18, составила 100 % (95 % ДИ: 67,2, 100) и 100 % (95 % ДИ: 55,4, 100) соответственно;
- эффективность Гардасила в отношении генитальных кондилом, связанных с ВПЧ типа 6, 11, 16 и 18, составила 99,0 % (95 % ДИ: 96,2, 99,9).

В Протоколе 012 эффективность Гардасила в отношении 6-месячного определения персистирующей инфекции [образцы положительны при двух или более последовательных визитах с интервалом в 6 месяцев (± 1 месяц) или дольше], связанной с ВПЧ типа 16, составила 98,7 % (95% ДИ: 95,1, 99,8) и 100,0 % (95 % ДИ: 93,2, 100,0) для ВПЧ типа 18 соответственно, после последующего наблюдения в течение до 4 лет (в среднем 3,6 года). Для 12-месячного определения персистирующей инфекции эффективность в отношении ВПЧ типа 16 составила 100,0 % (95 % ДИ: 93,9, 100,0) и 100,0 % (95 % ДИ: 79,9, 100,0) для ВПЧ типа 18 соответственно.

Эффективность у женщин с признаками инфекции или заболевания ВПЧ типа 6, 11, 16 или 18 в день 1

Не было доказательств защиты от заболевания, вызванных вакцинными типами ВПЧ, для женщин с положительным результатом ПЦР в день 1. Женщины, уже инфицированные одним или несколькими вакцинными типами ВПЧ до проведения вакцинации, были защищены от клинических заболеваний, вызванных оставшимися вакцинными типами ВПЧ.

Эффективность у женщин с предшествующей инфекцией или заболеванием, вызванными ВПЧ типа 6, 11, 16 или 18, или без них

Модифицированная популяция пациентов, которым назначено лечение (ИТТ), включала женщин независимо от исходного статуса ВПЧ в день 1, которые получили по крайней мере одну дозу вакцинации и у которых подсчет случаев начался через 1 месяц после 1-й дозы. Эта популяция приближается к общей популяции женщин в отношении распространенности ВПЧ инфекции или заболевания на момент включения в исследование. Результаты обобщены в таблице 3.

Таблица 3. Эффективность Гардасила при поражениях шейки матки высокой степени злокачественности в модифицированной ИТТ-популяции, включая женщин, независимо от статуса ВПЧ на исходном уровне

	Гардасил	Плацебо	% эффективности** через 2 года (95 % ДИ)	Гардасил	Плацебо	% эффективности** на конец исследования (95 % ДИ)
	Количество случаев	Количество случаев		Количество случаев	Количество случаев	
	Количество лиц*	Количество лиц*		Количество лиц*	Количество лиц*	
ЦИН класса 2/3 или AIS, связанные с ВПЧ типа 16 или 18	122 9831	201 9896	39,0 (23,3, 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1, 60,7)
ЦИН класса 3, связанный с ВПЧ типа 16/18	83 9831	127 9896	34,3 (12,7, 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0, 57,9)
AIS, связанный с ВПЧ типа 16/18	5 9831	11 9896	54,3 (< 0, 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (< 0, 87,3)

* Количество лиц, осуществивших как минимум один визит последующего наблюдения через 30 дней после дня 1

** Процент эффективности рассчитан на основе комбинированных протоколов. Эффективность в отношении ЦИН 2/3 или AIS, связанных с ВПЧ класса 16/18, основана на данных протоколов 005 (только конечные точки, связанные с типом 16), 007, 013 и 015. Пациенты находились под последующим наблюдением в течение до 4 лет (медиана 3,6 года).

Примечание. Точечные оценки и доверительные интервалы скорректированы с учетом человеко-времени последующего наблюдения.

Эффективность в отношении ИНВ 2/3, связанных с ВПЧ типа 6, 11, 16 и 18, составила 73,3 % (95 % ДИ: 40,3, 89,4), в отношении ИНВл 2/3, связанных с ВПЧ типа 6, 11, 16 и 18, составила 85,7 % (95 % ДИ: 37,6, 98,4) и в отношении генитальных кондилом, связанных с ВПЧ типа 6, 11, 16 и 18, составила 80,3 % (95 % ДИ: 73,9, 85,3) в комбинированных протоколах на конец исследования.

В целом, у 12 % комбинированной популяции исследования были отмечены отклонения от нормы результатов теста Папаниколау, свидетельствующие о ЦИН, в день 1. Среди женщин с отклонениями от нормы результатов теста Папаниколау в день 1, ранее не получавших соответствующие типы вакцины против ВПЧ в день 1, эффективность вакцины оставалась высокой. Среди женщин с отклонениями от нормы результатов теста Папаниколау в день 1, которые уже были инфицированы соответствующими типами ВПЧ вакцин в день 1, эффективности вакцины не наблюдалось.

Защита от общего бремени заболеваний шейки матки, вызванных ВПЧ у девушек и женщин в возрасте от 16 до 26 лет

Влияние Гардасила на общий риск заболеваний шейки матки, вызванных ВПЧ (т. е. заболеваний, вызванных любым типом ВПЧ), оценивалось начиная с 30 дней после первой дозы у 17 599 человек, участвовавших в двух клинических исследованиях фазы III (Протоколы 013 и 015). Среди женщин, ранее не инфицированных 14 распространенными типами ВПЧ и имеющих отрицательный результат теста Папаниколау в день 1, введение Гардасила снижало частоту ЦИН 2/3 или AIS, вызванной вакцинными или невакцинными типами ВПЧ, на 42,7 % (95 % ДИ: 23,7, 57,3) и генитальных кондилом на 82,8 % (95 % ДИ: 74,3, 88,8) на конец исследования.

В модифицированной популяции ИТТ польза вакцины в отношении частоты случаев ЦИН 2/3 или AIS (вызванной любым типом ВПЧ) и генитальных кондилом была значительно ниже, с уменьшением на 18,4% (95% ДИ: 7,0, 28,4) и 62,5 % (95 % ДИ: 54,0, 69,5), соответственно, поскольку Гардасил не влияет на течение инфекций или заболеваний, присутствующих в начале проведения вакцинации.

Влияние на радикальную процедуру лечения шейки матки

Влияние Гардасила на частоту радикальной процедуры лечения шейки матки независимо от причинных типов ВПЧ оценивали у 18 150 лиц, включенных в Протокол 007, Протоколы 013 и 015. В популяции участников, ранее не инфицированных ВПЧ (ранее не инфицированных 14 распространенными типами ВПЧ и имеющих отрицательный результат теста Папаниколау в день 1), Гардасил уменьшал долю женщин, прошедших радикальную процедуру лечения шейки матки (процедура петлевой электроэксцизии или конизация холодным ножом), на 41,9 % (95 % ДИ: 27,7, 53,5) на конец исследования. В популяции ИТТ соответствующее снижение составило 23,9 % (95 % ДИ: 15,2, 31,7).

Перекрестно-защитная эффективность

Эффективность Гардасила против ЦИН (любого класса) и ЦИН 2/3 или AIS, вызванных 10 типами ВПЧ, не входящими в состав вакцины (ВПЧ 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59), структурно родственными ВПЧ типа 16 или ВПЧ типа 18, оценивали в объединенной базе данных эффективности исследований фазы III (N = 17 599) после медианного последующего наблюдения в течение 3,7 лет (на конец исследования). Измеряли эффективность в отношении конечных точек заболевания, вызванных заранее определенными комбинациями невакцинных типов ВПЧ. Исследования не были направлены на оценку эффективности против заболевания, вызванного отдельными типами ВПЧ.

Первичный анализ проводился в популяциях, специфичных для каждого типа ВПЧ, для которых требовалось, чтобы женщины были отрицательными для анализируемого типа, но могли быть положительными для других типов ВПЧ (96 % от общей популяции). Первичный анализ временных точек через 3 года не достиг статистической значимости для всех заранее указанных конечных точек. Окончательные результаты исследования на момент его завершения по комбинированной заболеваемости ЦИН 2/3 или AIS в этой популяции после медианы последующего наблюдения в течение 3,7 лет представлены в таблице 4. Для комбинированных конечных точек была продемонстрирована статистически значимая

эффективность против типов ВПЧ, филогенетически связанных с ВПЧ типа 16 (в первую очередь ВПЧ типа 31), в то время как статистически значимая эффективность не наблюдалась для типов ВПЧ, филогенетически связанных с ВПЧ типа 18 (включая ВПЧ типа 45). Для 10 отдельных типов ВПЧ статистическая значимость была достигнута только для ВПЧ типа 31.

Таблица 4. Результаты по заболеваемости ЦИН 2/3 или AIS у лиц, не инфицированных специфическими типами ВПЧ[†] (результаты на конец исследования)

Не инфицированы ≥ 1 типом ВПЧ				
Комбинированная конечная точка	Гардасил случаев	Плацебо случаев	% эффективности	95 % ДИ
(ВПЧ типа 31/45) [‡]	34	60	43,2 %	12,1, 63,9
(ВПЧ типа 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25,8 %	4,6, 42,5
10 невакцинных типов ВПЧ	162	211	23,0 %	5,1, 37,7
Типы, родственные ВПЧ типа 16 (виды А9)	111	157	29,1 %	9,1, 44,9
ВПЧ типа 31	23	52	55,6 %	26,2, 74,1 [†]
ВПЧ типа 33	29	36	19,1 %	< 0, 52,1 [†]
ВПЧ типа 35	13	15	13,0 %	< 0, 61,9 [†]
ВПЧ типа 52	44	52	14,7 %	< 0, 44,2 [†]
ВПЧ типа 58	24	35	31,5 %	< 0, 61,0 [†]
Типы, родственные ВПЧ типа 18 (виды А7)	34	46	25,9 %	< 0, 53,9
ВПЧ типа 39	15	24	37,5 %	< 0, 69,5 [†]
ВПЧ типа 45	11	11	0,0 %	< 0, 60,7 [†]
ВПЧ типа 59	9	15	39,9 %	< 0, 76,8 [†]
Виды А5 (ВПЧ типа 51)	34	41	16,3 %	< 0, 48,5 [†]
Виды А6 (ВПЧ типа 56)	34	30	-13,7 %	< 0, 32,5 [†]

[†] Исследования не были направлены на оценку эффективности против заболевания, вызванного отдельными типами ВПЧ.

[‡] Эффективность основывалась на снижении частоты заболеваемости ЦИН 2/3 или AIS, связанных с ВПЧ типа 31.

[§] Эффективность основывалась на снижении частоты заболеваемости ЦИН 2/3 или AIS, связанных с ВПЧ типа 31, 33, 52 и 58.

^{||} Включает выявленные в результате анализа невакцинные типы ВПЧ 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59.

Эффективность у женщин в возрасте от 24 до 45 лет

Эффективность Гардасила у женщин в возрасте от 24 до 45 лет оценивалась в 1 плацебо-контролируемом, двойном слепом, рандомизированном клиническом исследовании фазы III (Протокол 019, FUTURE III), включающем в общей сложности 3817 женщин, которые были включены в исследование и вакцинированы без предварительного скрининга на наличие ВПЧ инфекции.

Первичные конечные точки эффективности включали комбинированную частоту случаев, связанных с ВПЧ типа 11, 16 или 18, и комбинированную частоту случаев персистирующей инфекции, связанной с ВПЧ типа 16 или ВПЧ типа 18 (определение через 6 месяцев), генитальных кондилом, поражений вульвы и влагалища, ЦИН любого класса, AIS и рака шейки матки. Медиана продолжительности последующего наблюдения в этом исследовании составила 4,0 года.

В долгосрочном дополнительном исследовании по Протоколу 019 наблюдались 685 женщин в возрасте 24–45 лет во время проведения вакцинации препаратом Гардасил в основном исследовании. В популяции PPE не было зарегистрировано ни одного случая инфекции ВПЧ (связанные с ВПЧ типа 6/11/16/18 ЦИН любого класса и генитальные кондиломы) в течение 10,1 лет (медиана последующего наблюдения составила 8,7 лет).

Эффективность у женщин, не инфицированных соответствующими вакцинными типами ВПЧ

Первичный анализ эффективности был проведен в популяции с эффективностью по протоколу (PPE) (т. е. все 3 вакцинации в течение 1 года после включения в исследование, без существенных отклонений от протокола и не инфицированные соответствующими типами ВПЧ до введения 1-й дозы и в течение 1 месяца после введения 3-й дозы (месяц 7)). Эффективность измеряли, начиная с визита месяца 7. В целом, 67 % лиц не имели инфекции (имели отрицательный результат исследования методом ПЦР и были серонегативными) по всем 4 типам ВПЧ на момент включения в исследование.

Эффективность Гардасила в отношении комбинированной заболеваемости персистирующими инфекциями, связанными с ВПЧ типа 6, 11, 16 или 18, генитальными кондиломами, поражениями вульвы и влагалища, ЦИН любого класса, AIS и раком шейки матки составила 88,7 % (95 % ДИ: 78,1, 94,8).

Эффективность Гардасила в отношении комбинированной заболеваемости персистирующими инфекциями, связанными с ВПЧ типа 16 или 18, генитальными кондиломами, поражениями вульвы и влагалища, ЦИН любого класса, AIS и раком шейки матки составила 84,7 % (95 % ДИ: 67,5, 93,7).

Эффективность у женщин с предшествующей инфекцией или заболеванием, вызванными ВПЧ типа 6, 11, 16 или 18, или без них

Популяция полного анализа (также известная как популяция ITT) включала женщин независимо от исходного статуса ВПЧ в день 1, которые получили по крайней мере одну дозу вакцинации и у которых подсчет случаев начался в день 1. Эта популяция приближается к общей популяции женщин в отношении распространенности ВПЧ инфекции или заболевания на момент включения в исследование.

Эффективность Гардасила в отношении комбинированной заболеваемости персистирующими инфекциями, связанными с ВПЧ типа 6, 11, 16 или 18, генитальными кондиломами, поражениями вульвы и влагалища, ЦИН любого класса, AIS и раком шейки матки составила 47,2 % (95 % ДИ: 33,5, 58,2).

Эффективность Гардасила в отношении комбинированной заболеваемости персистирующими инфекциями, связанными с ВПЧ типа 16 или 18, генитальными кондиломами, поражениями вульвы и влагалища, ЦИН любого класса, AIS и раком шейки матки составила 41,6 % (95 % ДИ: 24,3, 55,2).

Эффективность у женщин (от 16 до 45 лет) с признаками предшествующей инфекции вакцинным типом ВПЧ (серопозитивные), которая уже не обнаруживалась в начале вакцинации (отрицательный результат исследования методом ПЦР)

В ретроспективных анализах лиц (получивших по крайней мере одну дозу вакцинации) с признаками предшествующей инфекции вакцинным типом ВПЧ (серопозитивные), который больше не обнаруживается (отрицательный результат исследования методом ПЦР) в начале вакцинации, эффективность Гардасила для профилактики состояний, вызванных рецидивом ВПЧ того же типа, составила 100 % (95 % ДИ: 62,8, 100,0; 0 против 12 случаев [n = 2572 из объединенных исследований у молодых женщин]) против ЦИН 2/3, ИНВ 2/3, ИНВл 2/3 и генитальных кондилом, связанных с ВПЧ типа 6, 11, 16 и 18, у женщин в возрасте от 16 до 26 лет.

Эффективность составила 68,2 % (95 % ДИ: 17,9, 89,5; 6 против 20 случаев [n = 832 из исследований с участием молодых и взрослых женщин в совокупности]) против персистирующей инфекции, связанной с ВПЧ типа 16 и 18, у женщин в возрасте от 16 до 45 лет.

Эффективность у мужчин в возрасте от 16 до 26 лет

Эффективность оценивали в отношении наружных генитальных кондилом, интраэпителиальной неоплазии полового члена/промежности/перианальной интраэпителиальной неоплазии (ПИН) степени 1/2/3 и персистирующей инфекции, связанных с ВПЧ типа 6, 11, 16 и 18.

Эффективность Гардасила у мужчин в возрасте от 16 до 26 лет оценивалась в 1 плацебо-контролируемом, двойном слепом, рандомизированном клиническом исследовании фазы III (Протокол 020), включающем в общей сложности 4055 мужчин, которые были включены в исследование и вакцинированы без предварительного скрининга на наличие ВПЧ инфекции. Медиана продолжительности последующего наблюдения составила 2,9 года.

В подгруппе из 598 мужчин (ГАРДАСИЛ = 299; плацебо = 299) в Протоколе 020, которые идентифицировали себя как имеющие половые контакты с мужчинами (МСМ), была оценена эффективность в отношении внутриэпителиального новообразования заднего прохода (ВЭНЗП) степени 1/2/3 и рака анального канала, а также внутрианальной персистирующей инфекции.

МСМ подвергаются более высокому риску анальной ВПЧ инфекции по сравнению с общей популяцией. Ожидается, что абсолютная польза от вакцинации с точки зрения профилактики рака анального канала в общей популяции будет очень низкой.

ВИЧ-инфекция являлась критерием исключения (см. раздел 4.4).

Эффективность у мужчин, не инфицированных соответствующими вакцинными типами ВПЧ

Первичный анализ эффективности в отношении типов вакцин против ВПЧ (ВПЧ типа 6, 11, 16 и 18) был проведен в популяции с эффективностью по протоколу (PPE) (т. е. все 3 вакцинации в течение 1 года после включения в исследование, без существенных отклонений от протокола и не инфицированные соответствующими типами ВПЧ до введения 1-й дозы и в течение 1 месяца после введения 3-й дозы (месяц 7)). Эффективность измеряли, начиная с визита месяца 7. В целом, 83 % мужчин (87 % гетеросексуальных пациентов и 61 % МСМ-пациентов) не имели инфекции (имели отрицательный результат исследования методом ПЦР и были серонегативными) по всем 4 типам ВПЧ на момент включения в исследование.

Внутриэпителиальное новообразование заднего прохода (ВЭНЗП) степени 2/3 (дисплазия от умеренной до высокой степени) использовалась в клинических исследованиях в качестве суррогатного маркера рака анального канала.

Результаты эффективности для соответствующих конечных точек, проанализированных в конце исследования (медиана продолжительности последующего наблюдения 2,4 года) в популяции по протоколу, представлены в таблице 5. Эффективность в отношении ПИН степени 1/2/3 не продемонстрирована.

Таблица 5. Эффективность Гардасила против очагов поражения в области гениталий в популяции RPE* у мужчин в возрасте 16–26 лет

популяции ГГЕ у мужчин в возрасте 16–26 лет					
Конечная точка	Гардасил		Плацебо		% эффективности (95 % ДИ)
	N	Количество случаев	N	Количество случаев	
Очаги поражения в области гениталий, связанные с ВПЧ типа 6/11/16/18					
Очаги поражения в области гениталий	1394	3	1404	32	90,6 (70,1, 98,2)
Генитальные кондиломы	1394	3	1404	28	89,3 (65,3, 97,9)
ПИН 1/2/3	1394	0	1404	4	100.0 (-52.1, 100.0)

* Лица в популяции RPE получили все 3 дозы вакцины в течение 1 года после включения в исследование, не имели существенных отклонений от протокола и не были инфицированы соответствующими типами ВПЧ до дозы 1 и в течение 1 месяца после дозы 3 (месяц 7).

В конце исследования поражений заднего прохода в популяции MSM (медиана продолжительности последующего наблюдения 2,15 года) профилактический эффект в отношении ВЭНЗП 2/3, связанной с ВПЧ типа 6, 11, 16 и 18, составил 74,9 % (95 % ДИ: 8,8, 95,4; 3/194 против 13/208) и в отношении ВЭНЗП 2/3, связанной с ВПЧ типа 16 или 18, составил 86,6 % (95 % ДИ: 0,0, 99,7; 1/194 против 8/208).

Продолжительность защиты от рака анального канала в настоящее время неизвестна. В долгосрочном дополнительном исследовании по Протоколу 020 наблюдались 917 мужчин в возрасте 16–26 лет во время проведения вакцинации препаратом Гардасил из основного исследования. В популяции RPE не было зарегистрировано ни одного случая генитальных кондилом, связанных с ВПЧ типа 6/11, поражений в области гениталий, связанных с ВПЧ типа 6/11/16/18, или ВЭНЗП высокой степени злокачественности, связанной с ВПЧ типа 6/11/16/18, у MSM в течение 11,5 лет (медиана последующего наблюдения 9,5 лет).

Эффективность у мужчин с предшествующей инфекцией или заболеванием, вызванными ВПЧ типа 6, 11, 16 или 18, или без них

Популяция полного анализа включала мужчин независимо от исходного статуса ВПЧ в день 1, которые получили по крайней мере одну дозу вакцинации и у которых подсчет случаев начался в день 1. Эта популяция приближается к общей популяции мужчин в отношении распространенности ВПЧ инфекции или заболевания на момент включения в исследование.

Эффективность ГАРДАСИЛА в отношении наружных генитальных кондилом, связанных с ВПЧ типа 6, 11, 16 и 18, составила 68,1 % (95 % ДИ: 48,8, 79,3).

Эффективность ГАРДАСИЛА в отношении ВЭНЗП 2/3, связанной с ВПЧ типа 6, 11, 16 и 18, и ВЭНЗП 2/3, связанной с ВПЧ типа 16 или 18, в субисследовании MSM составила 54,2 % (95 % ДИ: 18,0, 75,3; 18/275 против 39/276) и 57,5 % (95 % ДИ: -1,8, 83,9; 8/275 против 19/276 случаев) соответственно.

Защита от общего бремени заболеваний, вызванных ВПЧ у мужчин в возрасте от 16 до 26 лет

Влияние Гардасила на общий риск очагов поражений в области гениталий было оценено после первой дозы у 2545 лиц, включенных в исследование эффективности фазы III (протокол 020). Среди мужчин, ранее не инфицированных 14 распространенными типами ВПЧ, введение Гардасила снижало частоту очагов поражений в области гениталий, вызванных вакцинными или невакцинными типами ВПЧ, на 81,5 % (95 % ДИ: 58,0, 93,0). В популяции полного анализа (FAS) польза вакцины в отношении частоты случаев очагов поражения в области гениталий была ниже, с уменьшением на 59,3 % (95 % ДИ: 40,0, 72,9), поскольку Гардасил не влияет на течение инфекций или заболеваний, присутствующих в начале проведения вакцинации.

Влияние на биопсию и процедуры радикальной терапии

Влияние Гардасила на частоту биопсии и лечения очагов поражений в области гениталий независимо от причинных типов ВПЧ было оценено у 2545 человек, включенных в Протокол 020. В популяции ранее не инфицированных ВПЧ (ранее не инфицированных 14 распространенными типами ВПЧ) Гардасил снизил долю мужчин, которым была проведена биопсия, на 54,2 % (95 % ДИ: 28,3, 71,4), и получавших лечение на 47,7 % (95 % ДИ: 18,4, 67,1) на конец исследования. В популяции полного анализа соответствующее снижение составило 45,7 % (95 % ДИ: 29,0, 58,7) и 38,1 % (95 % ДИ: 19,4, 52,6).

Иммуногенность

Анализ для измерения иммунного ответа

Минимальный уровень антител, связанный с защитой, для вакцин против ВПЧ не был выявлен.

Иммуногенность Гардасила оценивали у 20 132 (Гардасил n = 10 723; плацебо n = 9409) девушек и женщин в возрасте от 9 до 26 лет, 5417 (Гардасил n = 3109; плацебо n = 2308) мальчиков и мужчин в возрасте от 9 до 26 лет и 3819 женщин в возрасте от 24 до 45 лет (Гардасил n = 1911, плацебо n = 1908).

Для оценки иммуногенности по отношению к каждому вакцинному типу использовали типоспецифические иммунологические анализы, конкурентный иммуноанализ Lumindex (cLIA), с типоспецифическими стандартами. Этот анализ измеряет антитела к одному нейтрализующему эпитопу для каждого отдельного типа ВПЧ.

Иммунные ответы на Гардасил через 1 месяц после дозы 3

В клинических исследованиях у женщин в возрасте от 16 до 26 лет 99,8 %, 99,8 %, 99,8 % и 99,5 % лиц, получавших Гардасил, стали серопозитивными на антитела против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 соответственно через 1 месяц после введения дозы 3. В клиническом исследовании у женщин в возрасте от 24 до 45 лет 98,4 %, 98,1 %, 98,8 % и 97,4 % лиц, получавших Гардасил, стали серопозитивными на антитела против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 соответственно через 1 месяц после введения дозы 3. В клиническом исследовании у мужчин в возрасте от 16 до 26 лет 98,9 %, 99,2 %, 98,8 % и 97,4 % лиц, получавших Гардасил, стали серопозитивными на антитела против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 соответственно через 1 месяц после введения дозы 3. Гардасил индуцировал высокие средние геометрические титры против ВПЧ (СГТ) через 1 месяц после дозы 3 во всех протестированных возрастных группах.

Как и ожидалось, у женщин в возрасте от 24 до 45 лет (протокол 019) наблюдаемые титры антител были ниже, чем у женщин в возрасте от 16 до 26 лет.

Уровни антител против ВПЧ у лиц, получавших плацебо, у которых была излечена ВПЧ инфекция (серопозитивные и отрицательный результат исследования методом ПЦР), были значительно ниже, чем у тех, которые были вызваны вакциной. Кроме того, уровни антител против ВПЧ (СГТ) у вакцинированных лиц оставались на уровне или выше порогового значения на дату прекращения сбора данных о серостатусе в течение долгосрочного последующего наблюдения в рамках исследований фазы III (см. ниже раздел «Устойчивость иммунного ответа на Гардасил»).

Связывание эффективности Гардасила у женщин и девочек

В клиническом исследовании (протокол 016) сравнивали иммуногенность Гардасила у девочек в возрасте от 10 до 15 лет и у женщин в возрасте от 16 до 23 лет. В группе вакцины от 99,1 до 100 % стали серопозитивными ко всем серотипам вакцины через 1 месяц после дозы 3.

В таблице 6 приводятся данные сравнения уровней СГТ против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 через 1 месяц после дозы 3 у девочек в возрасте от 9 до 15 лет и у женщин в возрасте от 16 до 26 лет.

Таблица 6. Сравнение иммуногенности между девочками в возрасте от 9 до 15 лет и женщинами в возрасте от 16 до 26 лет (популяция согласно протоколу) на основе титров, измеренных с помощью cLIA

	Девочки в возрасте от 9 до 15 лет (Протоколы 016 и 018)		Женщины в возрасте от 16 до 26 лет (Протоколы 013 и 015)	
	n	СГТ (95 % ДИ)	n	СГТ (95 % ДИ)
ВПЧ типа 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
ВПЧ типа 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
ВПЧ типа 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
ВПЧ типа 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

СГТ — средний геометрический титр в мМЕ/мл (мМЕ — милли-Merck единицы)

Ответы против ВПЧ в месяц 7 среди девочек в возрасте от 9 до 15 лет не уступал ответу против ВПЧ у женщин в возрасте от 16 до 26 лет, эффективность которого была установлена в исследованиях фазы III. Иммуногенность была связана с возрастом, и уровни антител против ВПЧ в месяц 7 были значительно выше у молодых людей младше 12 лет, чем у тех, кто старше этого возраста.

На основании этой связи с иммуногенностью делается вывод об эффективности Гардасила у девочек в возрасте от 9 до 15 лет.

В долгосрочном дополнительном исследовании по Протоколу 018 наблюдались 369 девочек в возрасте 9–15 лет во время проведения вакцинации препаратом Гардасил из основного исследования. В популяции РРЕ не было зарегистрировано ни одного случая инфекции ВПЧ (связанные с ВПЧ типа 6/11/16/18 ЦИН любого класса и генитальные кондиломы) в течение 10,7 лет (медиана последующего наблюдения составила 10,0 лет).

Сравнение эффективности Гардасила у мужчин и мальчиков

В трех клинических исследованиях (протоколы 016, 018 и 020) сравнивали иммуногенность Гардасила у мальчиков в возрасте от 9 до 15 лет и мужчин в возрасте от 16 до 26 лет. В группе вакцины от 97,4 до 99,9 % стали серопозитивными ко всем серотипам вакцины через 1 месяц после дозы 3.

В таблице 7 приводятся данные сравнения уровней СГТ против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 через 1 месяц после дозы 3 у мальчиков в возрасте от 9 до 15 лет и у мужчин в возрасте от 16 до 26 лет.

Таблица 7. Сравнение иммуногенности между мальчиками в возрасте от 9 до 15 лет и мужчинами в возрасте от 16 до 26 лет (популяция согласно протоколу) на основе титров, измеренных с помощью cLIA

	Мальчики в возрасте от 9 до 15 лет		Мужчины в возрасте от 16 до 26 лет	
	n	СГТ (95 % ДИ)	n	СГТ (95 % ДИ)
ВПЧ типа 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
ВПЧ типа 11	885	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
ВПЧ типа 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243, 2575)
ВПЧ типа 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)

СГТ — средний геометрический титр в мМЕ/мл (мМЕ — милли-Merck единицы)

Ответы против ВПЧ в месяц 7 среди мальчиков в возрасте от 9 до 15 лет не уступал ответу против ВПЧ у мужчин в возрасте от 16 до 26 лет, эффективность которого была установлена в исследованиях фазы III. Иммуногенность была связана с возрастом, и уровни антител против ВПЧ в месяц 7 были значительно выше у более молодых людей.

На основании этой связи с иммуногенностью делается вывод об эффективности Гардасила у мальчиков в возрасте от 9 до 15 лет.

В долгосрочном дополнительном исследовании по Протоколу 018 наблюдались 326 мальчиков в возрасте 9–15 лет во время проведения вакцинации препаратом Гардасил из основного исследования. В популяции PPE в течение 10,6 лет (медиана последующего наблюдения 9,9 лет) случаев заболеваний, связанных с ВПЧ (очаги поражения в области гениталий, связанные с ВПЧ типов 6/11/16/18), не наблюдалось.

Устойчивость иммунного ответа на Гардасил

Подгруппа лиц, включенных в исследования фазы III, находились в периоде долгосрочного последующего наблюдения для оценки безопасности, иммуногенности и эффективности. Иммуноанализ Luminex на общее содержание IgG (IgG LIA) использовали для оценки стойкости иммунного ответа в дополнение к cLIA.

Во всех популяциях (женщины 9–45 лет, мужчины 9–26 лет) пик СГТ антител против ВПЧ типа 6, 11, 16 и 18 согласно cLIA наблюдался в месяц 7. После этого уровни СГТ снижались в течение 24–48 месяцев, а затем в целом стабилизировались. Иммуитет после 3-дозовой схемы вакцинации наблюдался в течение периода до 14 лет после проведения вакцинации.

Девочки и мальчики, вакцинированные препаратом Гардасил в возрасте 9–15 лет в основном исследовании по Протоколу 018, находились под последующим наблюдением в дополнительном исследовании. В зависимости от типа ВПЧ 60–96 % и 78–98 % участников были серопозитивными по cLIA и IgG LIA соответственно через 10 лет после проведения вакцинации (см. таблицу 8).

Таблица 8. Данные о долгосрочной иммуногенности (популяция согласно протоколу) на основе процентной доли серопозитивных пациентов, измеренной с помощью cLIA и IgG LIA (протокол 018) через 10 лет, у девочек и мальчиков в возрасте 9–15 лет

	cLIA		IgG LIA	
	n	% серопозитивных пациентов	n	% серопозитивных пациентов
ВПЧ типа 6	409	89 %	430	93 %
ВПЧ типа 11	409	89 %	430	90 %
ВПЧ типа 16	403	96 %	426	98 %
ВПЧ типа 18	408	60 %	429	78 %

Женщины, вакцинированные препаратом Гардасил в возрасте 16–23 лет по Протоколу 015, находились под последующим наблюдением в дополнительном исследовании. Через 14 лет после проведения вакцинации 91 %, 91 %, 98 % и 52 % были серопозитивными по антителам против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 согласно cLIA соответственно и 98 %, 98 %, 100 % и 94 % были серопозитивными по антителам против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 согласно IgG LIA соответственно.

Женщины, вакцинированные препаратом Гардасил в возрасте 24–45 лет по Протоколу 019 основного исследования, находились под последующим наблюдением в дополнительном исследовании. Через десять лет после проведения вакцинации 79 %, 85 %, 94 % и 36 % были серопозитивными по антителам против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 согласно cLIA соответственно и 86 %, 79 %, 100 % и 83 % были серопозитивными по антителам против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 согласно IgG LIA соответственно.

Мужчины, вакцинированные препаратом Гардасил в возрасте 16–26 лет по Протоколу 020 основного исследования, находились под последующим наблюдением в дополнительном исследовании. Через десять лет после проведения вакцинации 79 %, 80 %, 95 % и 40 % были серопозитивными по антителам против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 согласно cLIA соответственно и 92 %, 92 %, 100 % и 92 % были серопозитивными по антителам против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 согласно IgG LIA соответственно.

В этих исследованиях лица, которые были серонегативны по антителам против ВПЧ типа 6, 11, 16 и 18 согласно cLIA, все еще были защищены от клинического заболевания после последующего наблюдения в течение 14 лет для женщин в возрасте 16–23 лет, 10 лет для женщин в возрасте 24–45 лет и 10 лет для мужчин в возрасте 16–26 лет.

Доказательства анамнестической реакции (иммунной памяти)

Доказательства анамнестического ответа наблюдались у вакцинированных женщин, которые были серопозитивны к соответствующему (-им) типу (-ам) ВПЧ до проведения вакцинации. Кроме того, у подгруппы вакцинированных женщин, получивших провокационную дозу Гардасила через 5 лет после начала вакцинации, наблюдался быстрый и сильный анамнестический ответ, превышающий СГТ антител против ВПЧ, наблюдаемый через 1 месяц после введения дозы 3.

ВИЧ-инфицированные пациенты

Научное исследование, документально подтверждающее безопасность и иммуногенность Гардасила, было проведено у 126 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте от 7 до 12 лет (из них 96 получали Гардасил). Сероконверсия для всех четырех антигенов наблюдалась более чем у 96 % участников. Уровни СГТ были ниже, чем зарегистрированные в рамках других исследований у ВИЧ-отрицательных участников того же возраста. Клиническая значимость более низких показателей иммунного ответа неизвестна. Профиль безопасности был аналогичен таковому у ВИЧ-отрицательных участников других исследований. Вакцинация не влияла на долю клеток CD4 или РНК ВИЧ в плазме.

Иммунный ответ на введение препарата Гардасил при применении 2-дозовой схемы у лиц в возрасте 9–13 лет

Клиническое исследование показало, что у девочек, получивших 2 дозы вакцины против ВПЧ с интервалом в 6 месяцев, гуморальный иммунный ответ на 4 типа ВПЧ через 1 месяц после введения последней дозы не уступал таковому у молодых женщин, получивших 3 дозы вакцины в течение 6 месяцев.

В месяце 7 в популяции по протоколу иммунный ответ у девочек в возрасте 9–13 лет (n = 241), получивших 2 дозы препарата Гардасил (в месяцы 0, 6), не уступал и количественно превышал иммунный ответ у женщин в возрасте 16–26 лет (n = 246), получивших 3 дозы препарата Гардасил (в месяцы 0, 2, 6).

При 36-месячном последующем наблюдении СГТ у девочек (2 дозы, n = 86) не уступали СГТ у женщин (3 дозы, n = 86) для всех 4 типов ВПЧ.

В том же исследовании у девочек в возрасте 9–13 лет иммунный ответ после двухдозовой схемы был численно ниже, чем после трехдозовой схемы (n = 248 на 7-м месяце; n = 82 в месяц 36). Клиническая значимость этих результатов неизвестна.

Ретроспективные анализы были проведены через 120 месяцев последующего наблюдения у девочек (2 дозы, n = 35; 3 дозы, n = 38) и женщин (3 дозы, n = 30). Коэффициенты GMT (девочки, получившие 2 дозы / женщины, получившие 3 дозы) варьировались от 0,99 до 2,02 для всех 4 типов ВПЧ. Коэффициенты GMT (девочки, получившие 2 дозы / девочки, получившие 3 дозы) варьировались от 0,72 до 1,21 для всех 4 типов ВПЧ. Нижняя граница 95 %

ДИ всех коэффициентов GMT оставалась $> 0,5$ до месяца 120 (за исключением ВПЧ типа 18 у девочек, получивших 2 дозы, / девочек, получивших 3 дозы).

Уровни серопозитивности у девочек и женщин составили $> 95\%$ для ВПЧ типа 6, 11 и 16, а уровни серопозитивности для ВПЧ типа 18 составили $> 80\%$ у девочек, получивших 2 дозы, $> 90\%$ у девочек, получивших 3 дозы, и $> 60\%$ у женщин, получивших 3 дозы согласно cLIA.

Предотвращение рецидивирующего папилломатоза дыхательных путей с началом в несовершеннолетнем периоде (JoRRP) путем вакцинации девочек и женщин детородного возраста

Рецидивирующий папилломатоз дыхательных путей с началом в несовершеннолетнем периоде вызывается инфекцией верхних дыхательных путей с участием ВПЧ типов 6 и 11, передается вертикально (от матери к ребенку) во время родов. Наблюдательные исследования, проведенные в США и Австралии, показали, что появление вакцины Гардасил в 2006 году привело к снижению частоты заболеваемости рецидивирующим папилломатозом дыхательных путей с началом в несовершеннолетнем периоде на уровне популяции.

5.2. Фармакокинетические свойства

Неприменимо.

5.3. Доклинические данные о безопасности

Исследования токсичности однократных и повторных доз и местнораздражающего действия не выявили особой опасности для человека.

Гардасил индуцировал специфический ответ антител против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 у беременных крыс после одной или нескольких внутримышечных инъекций. Антитела ко всем четырем типам ВПЧ передаются потомству на этапе гестации и, возможно, во время лактации. Не было выявлено никакого влияния, связанного с лечением, на признаки развития, поведение, репродуктивную функцию или фертильность потомства.

Гардасил, вводимый самцам крыс в полной дозе для человека (120 мкг общего белка), не оказывал влияния на репродуктивную функцию, включая фертильность, число сперматозоидов и подвижность сперматозоидов, и не было никаких связанных с вакциной грубых или гистоморфологических изменений в яичках и никакого влияния на вес яичек.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид
L-гистидин
Полисорбат 80
Натрия борат
Вода для инъекций

Информацию об адъюванте см. в разделе 2.

6.2. Несовместимость

В отсутствие исследований совместимости данный лекарственный препарат не следует вводить одновременно с другими препаратами.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (при температуре от 2 до 8 °C).

Не замораживать. Хранить флакон во внешней картонной упаковке для защиты от света.

Гардасил необходимо вводить как можно скорее после извлечения из холодильника.

Данные исследований стабильности показывают, что компоненты вакцины стабильны в течение 96 часов при хранении при температуре от 8 до 40 °C. В конце этого периода Гардасил следует использовать или выбросить. Эти данные являются рекомендациями для медицинских работников только на случай временных температурных отклонений.

6.5. Форма выпуска

Флаконы

Препарат ГАРДАСИЛ поставляется в картонной упаковке, содержащей один флакон с разовой дозой емкостью 0,5 мл.

Препарат ГАРДАСИЛ поставляется в картонной упаковке, содержащей десять флаконов с разовой дозой емкостью 0,5 мл.

Рисунок 1. Индикатор для контроля качества вакцины



Индикатор для контроля качества вакцины (VVM) присутствует на этикетках флаконов препарата ГАРДАСИЛ, произведенных компанией Merck Sharp & Dohme LLC. Индикатор для контроля качества вакцины (VVM) — это цветная точка на этикетке флакона. Цвет этой точки, чувствительной ко времени и температуре, служит индикатором совокупного воздействия

высоких температур, которому подвергался флакон. С помощью этого индикатора можно установить, не снизилось ли качество вакцины ниже допустимого уровня вследствие воздействия высоких температур.

Интерпретировать показания VVM просто. Обратите внимание на центральный квадрат. Его цвет со временем изменяется. Пока цвет этого квадрата более светлый, чем цвет круга, вакцину можно использовать. Как только цвет центрального квадрата станет таким же, как у круга, или темнее, флакон необходимо выбросить.

6.6. Специальные меры предосторожности при утилизации и применении препарата

- Гардасил может выглядеть как прозрачная жидкость с белым осадком до перемешивания.
- Перед приготовлением суспензии хорошо встряхнуть. После тщательного перемешивания препарат представляет собой белую мутную жидкость.
- Перед введением суспензию следует визуально проверить на наличие механических включений и изменение цвета. Утилизируйте вакцину в случае наличия частиц и (или) изменения цвета.
- Из флакона с разовой дозой вакцины наберите 0,5 мл суспензии стерильной иглой в шприц.
- Вакцину следует незамедлительно ввести внутримышечно, предпочтительно в дельтовидную область плеча или верхнюю переднелатеральную область бедра.
- Вакцину следует использовать в том виде, в каком она поставляется. Следует использовать полную рекомендуемую дозу вакцины.

Все неиспользованные вакцины и отходы должны утилизироваться в соответствии с действующими местными нормативными требованиями.

ПЕРЕСМОТРЕНО в апреле 2024 г.

WHO-PI-V501-I-000026990-WH

GARDASIL™

[Vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16, 18)]

Cumpra a Parte A das diretrizes da OMS para vacinas recombinantes de partículas semelhantes ao vírus do papilomavírus humano

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gardasil™ suspensão injetável.

Vacina contra papilomavírus humano [tipos 6, 11, 16, 18] (recombinante, adsorvida).

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contém aproximadamente:

Proteína L1 do papilomavírus humano ¹ tipo 6 ^{2,3}	20 microgramas
Proteína L1 do papilomavírus humano ¹ tipo 11 ^{2,3}	40 microgramas
Proteína L1 do papilomavírus humano ¹ tipo 16 ^{2,3}	40 microgramas
Proteína L1 do papilomavírus humano ¹ tipo 18 ^{2,3}	20 microgramas.

¹Papilomavírus Humano = HPV.

²Proteína L1 sob a forma de partículas semelhantes a vírus produzidas em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (cepa 1895)) por tecnologia de DNA recombinante.

³adsorvida em adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo (0,225 miligramas de Al).

Para obter uma lista completa de excipientes, ver seção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gardasil suspensão injetável.

Antes da agitação, Gardasil pode ter o aspecto de um líquido transparente com um precipitado branco. Após agitação completa, é um líquido branco e turvo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**4.1 Indicações terapêuticas**

Gardasil é uma vacina para uso a partir dos 9 anos de idade para a prevenção de:

- lesões em genitais pré-malignas (no colo uterino, vulvares e vaginais), lesões anais pré-malignas, cânceres do colo uterino e cânceres anais causalmente relacionados a determinados tipos oncogênicos do papilomavírus humano (HPV).
- verrugas genitais (condiloma acuminado) causalmente relacionadas a tipos específicos de HPV.

Ver seções 4.4 e 5.1 para obter informações importantes sobre os dados que respaldam esta indicação.

O uso de Gardasil deve estar em conformidade com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Indivíduos de 9 a 13 anos de idade, inclusive

Gardasil pode ser administrada de acordo com um esquema de 2 doses (0,5 ml aos 0, 6 meses) (ver seção 5.1).

Se a segunda dose da vacina for administrada com menos de 6 meses após a primeira dose, sempre deve ser administrada uma terceira dose.

Alternativamente, Gardasil pode ser administrada de acordo com um esquema de 3 doses (0,5 ml aos 0, 2, 6 meses). A segunda dose deve ser administrada pelo menos um mês após a primeira dose e a terceira dose deve ser administrada pelo menos 3 meses após a segunda dose. Todas as três doses devem ser administradas em um período de 1 ano.

Indivíduos com 14 anos de idade ou mais

Gardasil deve ser administrada de acordo com um esquema de 3 doses (0,5 ml aos 0, 2, 6 meses).

A segunda dose deve ser administrada pelo menos um mês após a primeira dose e a terceira dose deve ser administrada pelo menos 3 meses após a segunda dose. Todas as três doses devem ser administradas em um período de 1 ano.

O uso de Gardasil deve estar em conformidade com as recomendações oficiais.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Gardasil em crianças com menos de 9 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver seção 5.1).

Recomenda-se que os indivíduos que recebam uma primeira dose de Gardasil completem o esquema de vacinação com Gardasil (ver seção 4.4).

A necessidade de uma dose de reforço não foi estabelecida.

Modo de administração

A vacina deve ser administrada por injeção intramuscular. O local preferido é a região deltoide na parte superior do braço ou na região anterolateral superior da coxa.

Gardasil não deve ser injetada por via intravascular. Nem a administração subcutânea nem intradérmica foram estudadas. Esses modos de administração não são recomendados (ver seção 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.

Os indivíduos que desenvolverem sintomas indicativos de hipersensibilidade após receberem uma dose de Gardasil não devem receber doses adicionais de Gardasil.

A administração de Gardasil deve ser adiada em indivíduos que estiverem com uma doença febril aguda grave. No entanto, a presença de uma infecção leve, como uma infecção das vias aéreas superiores leve ou febre de baixo grau, não é uma contraindicação para a imunização.

4.4 Advertências e precauções especiais de uso

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registrados de forma clara.

A decisão de vacinar um indivíduo deve levar em consideração o risco de exposição prévia ao HPV e o benefício potencial da vacinação.

Assim como acontece com todas as vacinas injetáveis, o tratamento médico adequado deve estar sempre prontamente disponível em caso de reações anafiláticas raras após a administração da vacina.

A síncope (desmaio), às vezes associada à queda, pode ocorrer após ou mesmo antes de qualquer vacinação, especialmente em adolescentes como uma resposta psicogênica à injeção da agulha. Isso pode ser acompanhado por vários sinais neurológicos, como perturbação visual transitória, parestesia e movimentos tônico-clônicos dos membros durante a recuperação. Portanto, os vacinados devem ser observados por aproximadamente 15 minutos após a administração da vacina. É importante que existam procedimentos para evitar lesões por desmaios.

Assim como acontece com qualquer vacina, a vacinação com Gardasil poderá não resultar em proteção em todos os receptores da vacina.

Gardasil protegerá apenas contra doenças causadas pelos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV e, até certo ponto, contra doenças causadas por determinados tipos de HPV relacionados (ver seção 5.1). Portanto, precauções apropriadas contra doenças sexualmente transmissíveis devem continuar a ser tomadas.

Gardasil destina-se apenas a uso profilático e não tem qualquer efeito sobre infecções ativas por HPV ou doença clínica estabelecida. Gardasil não demonstrou ter um efeito terapêutico. Sendo assim, a vacina não é indicada para o tratamento de câncer do colo uterino, lesões displásicas de alto grau no colo uterino, vulvares e vaginais ou verrugas genitais. Também não se destina a prevenir a progressão de outras lesões estabelecidas relacionadas ao HPV.

Gardasil não previne lesões causadas por um tipo de HPV presente na vacina em indivíduos infectados por esse tipo de HPV no momento da vacinação (ver seção 5.1).

O uso de Gardasil em mulheres adultas deve levar em consideração a variabilidade da prevalência do tipo de HPV em diferentes regiões geográficas.

A vacinação não substitui o rastreamento de câncer do colo uterino de rotina. Uma vez que nenhuma vacina é 100% eficaz e Gardasil não fornecerá proteção contra todos os tipos de HPV ou contra infecções por HPV já existentes, o rastreamento de câncer do colo uterino de rotina continua sendo extremamente importante e deve seguir as recomendações locais.

A segurança e imunogenicidade da vacina foram avaliadas em indivíduos com idades compreendidas entre os 7 e os 12 anos e com infecção conhecida pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (ver seção 5.1). Indivíduos com capacidade de resposta imune comprometida, devido ao uso de terapia imunossupressora potente, defeito genético ou outras causas, poderão não responder à vacina.

Esta vacina deve ser administrada com cautela a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação, pois pode ocorrer sangramento após administração intramuscular nesses indivíduos.

Foram realizados estudos de acompanhamento em longo prazo para determinar a duração da proteção (ver seção 5.1).

Não existem dados de segurança, imunogenicidade ou eficácia que respaldem a mudança durante a vacinação com Gardasil para outras vacinas contra HPV que não abranjam os mesmos tipos de HPV. Portanto, é importante que a mesma vacina seja prescrita para todo o regime de doses.

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, essencialmente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Em todos os estudos clínicos, foram excluídos os indivíduos que receberam imunoglobulina ou produtos hemoderivados durante os 6 meses anteriores à primeira dose da vacina.

Uso com outras vacinas

A administração de Gardasil ao mesmo tempo (mas, no caso de vacinas injetáveis, em um local de injeção diferente) que a vacina contra hepatite B (recombinante) não interferiu na resposta imune aos tipos de HPV. As taxas de soroproteção (proporção de indivíduos que atingiram o nível soroprotetor anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) não foram afetadas (96,5% para vacinação concomitante e 97,5% apenas para vacina contra hepatite B). Os títulos médios geométricos de anticorpos anti-HBs foram menores na administração concomitante, mas a significância clínica dessa observação é desconhecida.

Gardasil pode ser administrada concomitantemente com uma vacina de reforço combinada contendo difteria (d) e tétano (T) com coqueluche [acelular, componente] (ap) e/ou poliomielite [inativada] (IPV) (vacinas dTap, dT-IPV, dTap-IPV) sem interferência significativa na resposta de anticorpos a qualquer um dos componentes de qualquer uma das vacinas. No entanto, uma tendência de menores títulos médios geométricos (GMTs) anti-HPV foi observada no grupo de vacinas concomitantes. A significância clínica dessa observação é desconhecida. Isto baseia-se nos resultados de um estudo clínico em que uma vacina combinada dTap-IPV foi administrada concomitantemente com a primeira dose de Gardasil (ver seção 4.8).

Não foi estudada a administração concomitante de Gardasil com vacinas diferentes das supracitadas.

Uso com contraceptivos hormonais

Em estudos clínicos, 57,5% das mulheres com idades compreendidas entre 16 e 26 anos e 31,2% das mulheres com idades entre 24 e 45 anos que receberam Gardasil utilizavam contraceptivos hormonais durante o período de vacinação. O uso de contraceptivos hormonais não pareceu afetar a resposta imune à Gardasil.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foram realizados estudos específicos da vacina em gestantes. Durante o programa de desenvolvimento clínico, 3.819 mulheres (vacina = 1.894 vs. placebo = 1.925) relataram pelo menos uma gravidez. Não foram verificadas diferenças significativas nos tipos de anomalias ou na proporção de gravidezes com resultados adversos em pessoas que receberam Gardasil e placebo. Esses dados sobre gestantes (mais de 1.000 resultados de exposição) não indicam toxicidade malformativa nem fetal/neonatal.

Os dados sobre Gardasil administrados durante a gravidez não indicaram qualquer sinal de segurança. No entanto, esses dados são insuficientes para recomendar o uso de Gardasil durante a gravidez. A vacinação deve ser adiada até a conclusão da gravidez.

Amamentação

Nas lactantes que receberam Gardasil ou placebo durante o período de vacinação dos estudos clínicos, as taxas de reações adversas na mãe e no bebê lactente foram comparáveis entre os grupos de vacinação e placebo. Além disso, a imunogenicidade da vacina foi comparável entre lactantes e mulheres que não amamentaram durante a administração da vacina.

Portanto, Gardasil pode ser usada durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (ver seção 5.3). Não foram observados efeitos na fertilidade masculina em ratos (ver seção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A. Resumo do perfil de segurança

Em 7 estudos clínicos (6 controlados por placebo), os indivíduos receberam Gardasil ou placebo no dia da inclusão e aproximadamente 2 e 6 meses depois. Poucos indivíduos (0,2%) descontinuaram devido a reações adversas. A segurança foi avaliada em toda a população do estudo (6 estudos) ou em um subconjunto predefinido (um estudo) da população do estudo utilizando a vigilância auxiliada por carteira de vacinação (VRC) durante 14 dias após cada injeção de Gardasil ou placebo. Os indivíduos que foram monitorizados através de vigilância auxiliada por VRC incluíram 10.088 indivíduos (6.995 mulheres com idades entre 9 e 45 anos e 3.093 homens com idades entre 9 e 26 anos no momento da inclusão) que receberam Gardasil e 7.995 indivíduos (5.692 mulheres e 2.303 homens) que receberam placebo.

As reações adversas mais frequentes observadas foram reações adversas no local da injeção (77,1% dos vacinados nos 5 dias seguintes a qualquer visita de vacinação) e cefaleia (16,6% dos vacinados). Essas reações adversas geralmente foram de intensidade leve ou moderada.

B. Resumo tabulado das reações adversas

Estudos clínicos

A Tabela 1 apresenta as reações adversas relacionadas à vacina que foram observadas entre os receptores de Gardasil com uma frequência de pelo menos 1,0% e também com uma frequência maior do que a observada entre os receptores de placebo. Elas estão classificadas por frequência usando a seguinte convenção:

[Muito Frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muito raras ($< 1/10.000$)]

Experiência pós-comercialização

A Tabela 1 também inclui eventos adversos adicionais que foram relatados espontaneamente durante o uso pós-comercialização de Gardasil em todo o mundo. Como esses eventos são relatados voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar de forma confiável sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição à vacina. Consequentemente, a frequência desses eventos adversos é indicada como "desconhecida".

Tabela 1: Eventos adversos após a administração de Gardasil a partir de estudos clínicos e vigilância pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Eventos adversos
Infecções e infestações	Desconhecida	Celulite no local de injeção *
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecida	Púrpura trombocitopênica idiopática*, linfadenopatia*
Doenças do sistema imunitário	Desconhecida	Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides*
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia
	Desconhecida	Encefalomielite disseminada aguda*, tontura ¹ *, síndrome de Guillain-Barré*, síncope às vezes acompanhada de movimentos tônico-clônicos*
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náusea
	Desconhecida	Vômito*
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Dor em extremidade
	Desconhecida	Artralgia*, mialgia*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	No local da injeção: Eritema, dor, inchaço
	Frequentes	Pirexia No local da injeção: hematoma, prurido
	Desconhecida	Astenia*, calafrios*, fadiga*, mal-estar*

* Eventos adversos pós-comercialização (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

¹ Durante os estudos clínicos, foi observada tontura como uma reação adversa frequente em mulheres. Nos homens, não foi observada tontura com maior frequência nos receptores da vacina do que nos receptores de placebo.

Além disso, em estudos clínicos, foram observadas reações adversas em frequências inferiores a 1%, que o investigador do estudo considerou relacionadas à vacina ou ao placebo:

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Muito raras: broncoespasmo.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Raras: urticária.

Foram notificados nove casos (0,06%) de urticária no grupo de Gardasil e 20 casos (0,15%) no grupo de placebo contendo adjuvante.

Nos estudos clínicos, os indivíduos da População de segurança relatavam quaisquer novas condições médicas durante o acompanhamento. Entre 15.706 indivíduos que receberam Gardasil e 13.617 indivíduos que receberam placebo, foram notificados 39 casos de artrite inespecífica/artropatia, 24 no grupo de Gardasil e 15 no grupo de placebo.

Em um estudo clínico de 843 adolescentes saudáveis do sexo masculino e feminino com idades entre 11 e 17 anos, a administração da primeira dose de Gardasil concomitantemente com uma vacina de reforço combinada contra difteria, tétano, coqueluche [acelular, componente] e poliomielite [inativada] mostrou que houve mais notificações de inchaço no local da injeção e cefaleias após a administração concomitante. As diferenças observadas foram < 10% e, na maioria dos participantes, os eventos adversos foram relatados como de intensidade leve a moderada.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite o monitoramento contínuo da relação benefício-risco do medicamento.

4.9 Superdosagem

Foram notificados casos de administração de doses de Gardasil superiores às recomendadas.

Em geral, o perfil de eventos adversos notificados com a superdosagem foi comparável às de doses únicas recomendadas de Gardasil.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacina viral, código ATC: J07BM01

Mecanismo de ação

Gardasil é uma vacina quadrivalente, recombinante, não infecciosa, com adjuvante e preparada a partir de partículas semelhantes a vírus (VLPs) altamente purificadas da proteína L1 do capsídeo principal dos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV. As VLPs não contêm DNA viral, não podem infectar células, se reproduzirem nem causar doenças. O HPV infecta apenas humanos, mas estudos em animais com papilomavírus análogos sugerem que a eficácia das vacinas com VLP de LI é mediada pelo desenvolvimento de uma resposta imune humoral.

Estima-se que o HPV 16 e o HPV 18 sejam responsáveis por aproximadamente 70% dos cânceres do colo uterino e 75-80% dos cânceres anais; 80% de adenocarcinoma in situ (AIS); 45-70% de neoplasia intraepitelial do colo do útero de alto grau (CIN 2/3); 25% das neoplasias intraepiteliais do colo do útero de baixo grau (CIN 1); aproximadamente 70% das neoplasias intraepiteliais vulvares (VIN 2/3) e vaginais (VaIN 2/3) de alto grau relacionadas ao HPV e 80% das neoplasias intraepiteliais anais de alto grau (AIN 2/3) relacionadas ao HPV. Os HPV 6 e 11 são responsáveis por aproximadamente 90% das verrugas genitais e 10% das neoplasias intraepiteliais do colo do útero de baixo grau (CIN 1). A CIN 3 e o AIS foram aceitos como precursores imediatos do câncer invasivo do colo do útero.

O termo "lesões em genitais pré-malignas" na seção 4.1 corresponde à neoplasia intraepitelial do colo do útero de alto grau (CIN 2/3), neoplasia intraepitelial vulvar de alto grau (VIN 2/3) e neoplasia intraepitelial vaginal de alto grau (VaIN 2/3).

O termo "lesões anais pré-malignas" na seção 4.1 corresponde à neoplasia intraepitelial anal de alto grau (AIN 2/3).

A indicação baseia-se na demonstração da eficácia de Gardasil em mulheres com idades entre 16 e 45 anos e em homens entre 16 e 26 anos e na demonstração da imunogenicidade de Gardasil em crianças e adolescentes com idades entre 9 e 15 anos.

Estudos clínicos

Eficácia em mulheres de 16 a 26 anos

A eficácia de Gardasil em mulheres com idades entre 16 e 26 anos foi avaliada em 4 estudos clínicos de Fase II e III, controlados por placebo, duplos cegos, randomizados, incluindo um total de 20.541 mulheres, que foram incluídas e vacinadas sem pré-triagem quanto à presença de infecção por HPV.

Os desfechos primários de eficácia incluíram lesões vulvares e vaginais relacionadas ao HPV 6, 11, 16 ou 18 (verrugas genitais, VIN, VaIN) e CIN de qualquer grau e cânceres do colo uterino (Protocolo 013, FUTURE I), CIN 2/3 e AIS relacionados ao HPV 16 ou 18 e cânceres do colo uterino (Protocolo 015, FUTURE II), infecção persistente e doença relacionadas ao HPV 6, 11, 16 ou 18 (Protocolo 007) e infecção persistente relacionada ao HPV 16 (Protocolo 005). As análises primárias de eficácia, em

relação aos tipos de HPV da vacina (HPV 6, 11, 16 e 18), foram conduzidas na população de eficácia por protocolo (PPE) (ou seja, todas as 3 vacinações no período de 1 ano após a inclusão, sem grandes desvios de protocolo e sem contato anterior com o(s) tipo(s) de HPV relevante(s) antes da dose 1 e até 1 mês após a dose 3 (Mês 7)).

Os resultados de eficácia são apresentados para a análise combinada dos protocolos do estudo. A eficácia para CIN 2/3 ou AIS relacionada ao HPV 16/18 é baseada em dados dos protocolos 005 (somente desfechos relacionados ao 16), 007, 013 e 015. A eficácia para todos os outros desfechos é baseada nos protocolos 007, 013 e 015. A duração mediana do acompanhamento para esses estudos foi de 4,0, 3,0, 3,0 e 3,0 anos para o Protocolo 005, Protocolo 007, Protocolo 013 e Protocolo 015, respectivamente. A duração mediana de acompanhamento para os protocolos combinados (005, 007, 013 e 015) foi de 3,6 anos. Os resultados de estudos individuais respaldam os resultados da análise combinada. Gardasil foi eficaz contra a doença por HPV causada por cada um dos quatro tipos de HPV na vacina. Ao final do estudo, os indivíduos incluídos nos dois estudos de Fase III (Protocolo-013 e Protocolo-015) foram acompanhados por até 4 anos (mediana de 3,7 anos).

Neoplasia intraepitelial do colo do útero (CIN) grau 2/3 (displasia de grau moderado a alto) e adenocarcinoma in situ (AIS) foram usados nos estudos clínicos como um marcador substituto para o câncer do colo uterino.

No estudo de extensão em longo prazo do Protocolo 015, foram acompanhadas 2.536 mulheres de 16 a 23 anos no momento da vacinação com Gardasil no estudo de base. Na população de PPE, não foram observados casos de doenças por HPV (CIN de alto grau relacionada aos tipos 6/11/16/18 de HPV) até aproximadamente 14 anos (acompanhamento mediano de 11,9 anos). Nesse estudo, foi estatisticamente demonstrada uma proteção durável para aproximadamente 12 anos.

Eficácia em mulheres sem contato prévio com o(s) tipo(s) de HPV relevante(s) da vacina

A eficácia foi medida a partir da visita do Mês 7. Em geral, 73% das mulheres não tiveram contato anterior (PCR negativa e soronegativa) com todos os 4 tipos de HPV no momento da inclusão.

Os resultados de eficácia para desfechos relevantes analisados 2 anos após a inclusão e no final do estudo (duração mediana do acompanhamento = 3,6 anos) na população por protocolo são apresentados na Tabela 2.

Em uma análise complementar, a eficácia de Gardasil foi avaliada contra a CIN 3 e AIS relacionados ao HPV 16/18.

Tabela 2: Análise da eficácia de Gardasil contra lesões no colo uterino de alto grau na população de PPE

	Gardasil	Placebo	% de eficácia em 2 anos (IC de 95%)	Gardasil	Placebo	% de eficácia*** no final do estudo (IC de 95%)
	Número de casos Número de indivíduos*	Número de casos Número de indivíduos*		Número de casos Número de indivíduos*	Número de casos Número de indivíduos*	
CIN 2/3 ou AIS relacionado ao HPV 16/18	0 8487	53 8460	100,0 (92,9, 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5, 99,8)
CIN 3 relacionada ao HPV 16/18	0 8487	29 8460	100 (86,5, 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4, 99,6)
AIS relacionado ao HPV 16/18	0 8487	6 8460	100 (14,8, 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6, 100,0)

*Número de indivíduos com pelo menos uma visita de acompanhamento após o Mês 7

**Com base em evidências virológicas, o primeiro caso de CIN 3 em uma paciente cronicamente infectada com HPV 52 provavelmente está relacionado de forma causal ao HPV 52. Em apenas 1 das 11 amostras, foi encontrado HPV 16 (no Mês 32,5) e não foi detectado no tecido excisado durante o LEEP (procedimento de excisão eletrocirúrgica por alça). No segundo caso de CIN 3 observado em uma paciente infectada com HPV 51 no Dia 1 (em 2 de 9 amostras); foi detectado HPV 16 em uma biópsia do Mês 51 (em 1 de 9 amostras) e foi detectado HPV 56 em 3 de 9 amostras no Mês 52 em tecido excisado durante o LEEP.

***As pacientes foram acompanhadas por até 4 anos (mediana de 3,6 anos)

Observação: As estimativas pontuais e os intervalos de confiança são ajustados para pessoa-tempo de acompanhamento.

No final do estudo e nos protocolos combinados,

- a eficácia de Gardasil contra CIN 1 relacionada ao HPV 6, 11, 16 e 18 foi de 95,9% (IC de 95%: 91,4, 98,4),
- a eficácia de Gardasil contra a CIN (1, 2, 3) ou AIS relacionado ao HPV 6, 11, 16, 18 foi de 96,0% (IC de 95%: 92,3, 98,2),
- a eficácia de Gardasil contra VIN2/3 e VaIN 2/3 relacionadas ao HPV 6, 11, 16, 18 foi de 100% (IC de 95%: 67,2, 100) e 100% (IC de 95%: 55,4, 100), respectivamente,
- a eficácia de Gardasil contra verrugas genitais relacionadas ao HPV 6, 11, 16, 18 foi de 99,0% (IC de 95%: 96,2, 99,9).

No Protocolo 012, a eficácia de Gardasil contra a definição de infecção persistente de 6 meses [amostras positivas em duas ou mais visitas consecutivas com 6 meses de intervalo (± 1 mês) ou mais] relacionada ao HPV 16 foi de 98,7% (IC de 95%: 95,1, 99,8) e 100,0% (IC de 95%: 93,2, 100,0) para HPV 18, respectivamente, após um acompanhamento de até 4 anos (média de 3,6 anos). Para a definição de infecção persistente de 12 meses, a eficácia contra o HPV 16 foi de 100,0% (IC de 95%: 93,9, 100,0) e 100,0% (IC de 95%: 79,9, 100,0) para HPV 18, respectivamente.

Eficácia em mulheres com evidência de infecção ou doença por HPV 6, 11, 16 ou 18 no dia 1

Não houve evidências de proteção contra a doença causada por tipos de HPV na vacina para os quais as mulheres tinham PCR positivo no dia 1. As mulheres que já estavam infectadas com um ou mais tipos de HPV relacionados à vacina antes da vacinação foram protegidas da doença clínica causada pelos demais tipos de HPV na vacina.

Eficácia em mulheres com e sem infecção ou doença prévia causada por HPV 6, 11, 16 ou 18

A população com intenção de tratar (ITT) modificada incluiu mulheres independentemente do status basal de HPV no Dia 1, que receberam pelo menos uma vacinação e nas quais a contagem de casos começou 1 mês após a dose 1. Essa população se aproxima da população geral de mulheres no que diz respeito à prevalência de infecção ou doença por HPV no momento da inclusão. Os resultados estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3: Eficácia de Gardasil em lesões no colo uterino de alto grau na população ITT modificada, incluindo mulheres, independentemente do estado basal de HPV

	Gardasil	Placebo	% de eficácia** em 2 anos (IC de 95%)	Gardasil	Placebo	% de eficácia** no final do estudo (IC de 95%)
	Número de casos Número de indivíduos*	Número de casos Número de indivíduos*		Número de casos Número de indivíduos*	Número de casos Número de indivíduos*	
CIN 2/3 ou AIS relacionado ao HPV 16 ou HPV 18	122 9831	201 9896	39,0 (23,3, 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1, 60,7)
CIN 3 relacionada ao HPV 16/18	83 9831	127 9896	34,3 (12,7, 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0, 57,9)
AIS relacionado ao HPV 16/18	5 9831	11 9896	54,3 (< 0, 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (< 0, 87,3)

*Número de indivíduos com pelo menos uma visita de acompanhamento depois de 30 dias após o Dia 1

**A porcentagem de eficácia é calculada a partir dos protocolos combinados. A eficácia para CIN 2/3 ou AIS relacionado ao HPV 16/18 é baseada em dados dos protocolos 005 (somente desfechos relacionados ao 16), 007, 013 e 015. As pacientes foram acompanhadas por até 4 anos (mediana de 3,6 anos).

Observação: as estimativas pontuais e os intervalos de confiança são ajustados para pessoa-tempo de acompanhamento.

A eficácia contra VIN 2/3 relacionada ao HPV 6, 11, 16, 18 foi de 73,3% (IC de 95%: 40,3, 89,4), contra VaIN 2/3 relacionada ao HPV 6, 11, 16, 18 foi de 85,7% (IC de 95%: 37,6, 98,4) e contra verrugas genitais relacionadas ao HPV 6, 11, 16, 18 foi de 80,3% (IC de 95%: 73,9, 85,3) nos protocolos combinados ao final do estudo.

Em geral, 12% da população combinada dos estudos tinham um teste de Papanicolau anormal sugestivo de CIN no Dia 1. Entre as mulheres com um teste de Papanicolau anormal no Dia 1 que não tiveram contato anterior com os tipos relevantes de HPV da vacina no Dia 1, a eficácia da vacina permaneceu alta. Entre as mulheres com um teste de Papanicolau anormal no Dia 1 que já estavam infectadas com os tipos relevantes de HPV da vacina no Dia 1, não foi observada eficácia da vacina.

Proteção contra a carga geral da doença no colo do útero por HPV em mulheres de 16 a 26 anos

O impacto de Gardasil contra o risco global de doença no colo do útero por HPV (ou seja, doença causada por qualquer tipo de HPV) foi avaliado a partir de 30 dias após a primeira dose em 17.599 participantes incluídas nos dois estudos de eficácia de Fase III (Protocolos 013 e 015). Entre as mulheres que não tiveram contato anterior com 14 tipos comuns de HPV e tinham um teste de Papanicolau negativo no Dia 1, a administração de Gardasil reduziu a incidência de CIN 2/3 ou AIS causado pelos tipos de HPV presentes ou não presentes na vacina em 42,7% (IC de 95%: 23,7, 57,3) e de verrugas genitais em 82,8% (IC de 95%: 74,3, 88,8) ao final do estudo.

Na população ITT modificada, o benefício da vacina no que diz respeito à incidência global de CIN 2/3 ou AIS (causados por qualquer tipo de HPV) e de verrugas genitais foi muito inferior, com uma redução de 18,4% (IC de 95%: 7,0, 28,4) e 62,5% (IC de 95%: 54,0, 69,5), respectivamente, uma vez que Gardasil não afeta a evolução das infecções ou doenças presentes no início da vacinação.

Impacto nos procedimentos terapêuticos definitivos no colo uterino

O impacto de Gardasil nas taxas de procedimentos terapêuticos definitivos no colo uterino, independentemente dos tipos causais de HPV, foi avaliado em 18.150 indivíduos incluídos no Protocolo 007, Protocolos 013 e 015. Na população sem contato anterior com HPV, (sem contato anterior com os 14 tipos comuns de HPV e com teste de Papanicolau negativo no Dia 1), Gardasil reduziu a proporção de mulheres que foram submetidas a um procedimento terapêutico definitivo no colo uterino (Procedimento de excisão eletrocirúrgica por alça ou conização) em 41,9% (IC de 95%: 27,7, 53,5) ao final do estudo. Na população ITT, a redução correspondente foi de 23,9% (IC de 95%: 15,2, 31,7).

Eficácia por proteção cruzada

A eficácia de Gardasil contra CIN (qualquer grau) e CIN 2/3 ou AIS causados por 10 tipos de HPV não presentes na vacina (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) estruturalmente relacionados com o HPV 16 ou HPV 18 foi avaliada no banco de dados combinado de eficácia de Fase III (N = 17.599) após um acompanhamento mediano de 3,7 anos (ao final do estudo). Foi medida a eficácia contra os desfechos da doença causados por combinações pré-especificadas de tipos de HPV não presentes na vacina. Os estudos não tinham poder para avaliar a eficácia contra doenças causadas por tipos individuais de HPV.

A análise primária foi feita em populações específicas do tipo que exigiam que as mulheres fossem negativas para o tipo em análise, mas que poderiam ser positivas para outros tipos de HPV (96% da população global). A análise primária no momento após 3 anos não atingiu significância estatística para todos os desfechos pré-especificados. Os resultados finais do estudo para a incidência combinada de CIN 2/3 ou AIS nesta população após um acompanhamento mediano de 3,7 anos são mostrados na Tabela 4. Para desfechos compostos, foi demonstrada eficácia estatisticamente significativa contra a doença para os tipos de HPV filogeneticamente relacionados ao HPV 16 (principalmente HPV 31), enquanto nenhuma eficácia estatisticamente significativa foi observada para os tipos de HPV filogeneticamente relacionados ao HPV 18 (incluindo HPV 45). Para os 10 tipos individuais de HPV, foi alcançada significância estatística apenas para o HPV 31.

Tabela 4: Resultados para CIN 2/3 ou AIS em indivíduos sem contato anterior com os tipos de HPV específicos[†] (resultados do final do estudo)

Sem contato anterior com ≥ 1 tipo de HPV				
Desfecho composto	Gardasil casos	Placebo casos	% de eficácia	IC de 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 tipos de HPV não presentes na vacina	162	211	23,0%	5,1, 37,7
Tipos relacionados ao HPV 16 (espécie 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 [†]
Tipos relacionados ao HPV 18 (espécie 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 [†]
Espécie A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	< 0, 48,5 [†]
Espécie A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	< 0, 32,5 [†]

[†] Os estudos não tinham poder para avaliar a eficácia contra doenças causadas por tipos individuais de HPV.

[‡] A eficácia foi baseada em reduções de CIN 2/3 ou AIS relacionado ao HPV 31

[§] A eficácia foi baseada em reduções de CIN 2/3 ou AIS relacionado ao HPV 31, 33, 52 e 58

^{||} Inclui os tipos de HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 não presentes na vacina identificados por ensaio.

Eficácia em mulheres de 24 a 45 anos

A eficácia de Gardasil em mulheres de 24 a 45 anos de idade foi avaliada em 1 estudo clínico de Fase III, controlado por placebo, duplo cego e randomizado (Protocolo 019, FUTURE III), incluindo um total de 3.817 mulheres, que foram incluídas e vacinadas sem pré-triagem quanto à presença de infecção por HPV.

Os desfechos primários de eficácia incluíam a incidência combinada de infecção persistente (definição de 6 meses), verrugas genitais, lesões vulvares e vaginais, CIN de qualquer grau, AIS e cânceres no colo uterino relacionados ao HPV 6, 11, 16 ou 18 e a incidência combinada destes relacionados ao HPV 16 ou HPV 18. A duração mediana do acompanhamento para esse estudo foi de 4,0 anos.

No estudo de extensão em longo prazo do Protocolo 019, foram acompanhadas 685 mulheres de 24 a 45 anos no momento da vacinação com Gardasil no estudo de base. Na população de PPE, não foram observados casos de doenças por HPV (tipos de HPV 6/11/16/18 relacionadas a CIN de qualquer grau e verrugas genitais) durante 10,1 anos (acompanhamento mediano de 8,7 anos).

Eficácia em mulheres sem contato prévio com o(s) tipo(s) de HPV relevante(s) da vacina

As análises primárias de eficácia foram conduzidas na população de eficácia por protocolo (PPE) (ou seja, todas as 3 vacinações no período de 1 ano após a inclusão, sem grandes desvios de protocolo e sem contato anterior com o(s) tipo(s) relevante(s) de HPV antes da dose 1 e até 1 mês após a dose 3 (Mês 7)). A eficácia foi medida a partir da visita do Mês 7. Em geral, 67% das participantes não tiveram contato anterior (PCR negativa e soronegativa) com todos os 4 tipos de HPV no momento da inclusão.

A eficácia de Gardasil contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vulvares e vaginais, CIN de qualquer grau, AIS e cânceres do colo uterino relacionados ao HPV 6, 11, 16 ou 18 foi de 88,7% (IC de 95%: 78,1, 94,8).

A eficácia de Gardasil contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vulvares e vaginais, CIN de qualquer grau, AIS e cânceres do colo uterino relacionados ao HPV 16 ou 18 foi de 84,7% (IC de 95%: 67,5, 93,7).

Eficácia em mulheres com e sem infecção ou doença prévia causada por HPV 6, 11, 16 ou 18

A população do conjunto de análise completa (também conhecida como população ITT) incluiu mulheres independentemente do status basal de HPV no Dia 1, que receberam pelo menos uma vacinação e nas quais a contagem de casos começou no Dia 1. Essa população se aproxima da população geral de mulheres no que diz respeito à prevalência de doença ou infecção por HPV no momento da inclusão.

A eficácia de Gardasil contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vulvares e vaginais, CIN de qualquer grau, AIS e cânceres do colo uterino relacionados ao HPV 6, 11, 16 ou 18 foi de 47,2% (IC de 95%: 33,5, 58,2).

A eficácia de Gardasil contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vulvares e vaginais, CIN de qualquer grau, AIS e cânceres do colo uterino relacionados ao HPV 16 ou 18 foi de 41,6% (IC de 95%: 24,3, 55,2).

Eficácia em mulheres (16 a 45 anos) com evidência de infecção prévia por um tipo de HPV presente na vacina (soropositiva) que não era mais detectável no início da vacinação (PCR negativa)

Em análises post hoc de indivíduos (que receberam pelo menos uma vacinação) com evidência de uma infecção prévia por um tipo de HPV presente na vacina (soropositivo) já não detectável (PCR negativa) no início da vacinação, a eficácia de Gardasil na prevenção de doenças causadas pela recorrência do mesmo tipo de HPV foi de 100% (IC de 95%: 62,8, 100,0; 0 vs. 12 casos [n = 2572 dos estudos combinados em mulheres jovens]) contra CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 e verrugas genitais relacionadas ao HPV 6, 11, 16 e 18 em mulheres de 16 a 26 anos. A eficácia foi de 68,2% (IC de 95%: 17,9, 89,5; 6 vs. 20 casos [n = 832 dos estudos combinados em mulheres jovens e adultas]) contra infecção persistente relacionada ao HPV 16 e 18 em mulheres de 16 a 45 anos.

Eficácia em homens de 16 a 26 anos

A eficácia foi avaliada contra verrugas genitais externas, neoplasia intraepitelial peniana/perineal/perianal (PIN) graus 1/2/3 e infecção persistente relacionadas ao HPV 6, 11, 16, 18.

A eficácia de Gardasil em homens de 16 a 26 anos de idade foi avaliada em 1 estudo clínico de Fase III, controlado por placebo, duplo cego e randomizado (Protocolo 020), incluindo um total de 4.055 homens, que foram incluídos e vacinados sem pré-triagem quanto à presença de infecção por HPV. A duração mediana do acompanhamento foi de 2,9 anos.

Em um subconjunto de 598 homens (GARDASIL = 299; placebo = 299) no Protocolo 020 que se identificaram como tendo relações sexuais com homens (HSH), foi avaliada a eficácia contra neoplasia intraepitelial anal (AIN graus 1/2/3), câncer anal, e infecção intra-anal persistente.

HSH apresentam maior risco de infecção anal por HPV em comparação com a população em geral; espera-se que o benefício absoluto da vacinação em termos de prevenção do câncer anal na população em geral seja muito baixo.

A infecção por HIV foi um critério de exclusão (ver seção 4.4).

Eficácia em homens sem contato prévio com os tipos de HPV relevantes da vacina

As análises primárias de eficácia, em relação aos tipos de HPV da vacina (HPV 6, 11, 16 e 18), foram conduzidas na população de eficácia por protocolo (PPE) (ou seja, todas as 3 vacinações no período de 1 ano após a inclusão, sem grandes desvios de protocolo e sem contato anterior com o(s) tipo(s) de HPV relevante(s) antes da dose 1 e até 1 mês após a dose 3 (Mês 7)). A eficácia foi medida a partir da visita do Mês 7. No geral, 83% dos homens (87% dos participantes heterossexuais e 61% dos HSH) não tiveram contato anterior (PCR negativa e soronegativo) com todos os 4 tipos de HPV no momento da inclusão.

A Neoplasia Intraepitelial Anal (AIN) grau 2/3 (displasia de grau moderado a alto) foi usada nos estudos clínicos como um marcador substituto de câncer anal.

Os resultados de eficácia para os desfechos relevantes analisados no final do estudo (duração mediana do acompanhamento de 2,4 anos) na população por protocolo são apresentados na Tabela 5. Não foi demonstrada eficácia contra PIN graus 1/2/3.

Tabela 5: Eficácia de Gardasil contra lesões em genitais externas na população de PPE de homens com idade entre 16 e 26 anos*

Desfecho	Gardasil		Placebo		% de eficácia (IC de 95%)
	N	Número de casos	N	Número de casos	
Lesões em genitais externas relacionadas ao HPV 6/11/16/18					
Lesões em genitais externas	1394	3	1404	32	90,6 (70,1, 98,2)
Verrugas genitais	1394	3	1404	28	89,3 (65,3, 97,9)
PIN1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1, 100,0)

*Os indivíduos na população de PPE receberam todas as 3 vacinações no período de 1 ano após a inclusão, não tiveram grandes desvios de protocolo e não tiveram contato com o(s) tipo(s) relevante(s) de HPV antes da dose 1 e até 1 mês após a dose 3 (Mês 7).

Na análise de fim do estudo para lesões anais na população HSH (a duração mediana do acompanhamento foi de 2,15 anos), o efeito preventivo contra a AIN 2/3 relacionada ao HPV 6, 11, 16 e 18 foi de 74,9% (IC de 95%: 8,8, 95,4; 3/194 versus 13/208) e contra AIN 2/3 relacionada ao HPV 16 ou 18 foi de 86,6% (IC de 95%: 0,0, 99,7; 1/194 versus 8/208).

A duração da proteção contra o câncer anal atualmente é desconhecida. No estudo de extensão em longo prazo do Protocolo 020, foram acompanhados 917 homens de 16 a 26 anos de idade no momento da vacinação com Gardasil no estudo de base. Na população de PPE, não foram observados casos de verrugas genitais relacionadas aos tipos de HPV 6/11, lesões em genitais externas relacionadas ao HPV 6/11/16/18 ou AIN de alto grau relacionada ao HPV 6/11/16/18 em HSH ao longo de 11,5 anos (acompanhamento mediano de 9,5 anos).

Eficácia em homens com ou sem infecção ou doença prévia causada por HPV 6, 11, 16 ou 18

A população do conjunto de análise completa incluiu homens, independentemente do status basal de HPV no Dia 1, que receberam pelo menos uma vacinação e nos quais a contagem de casos começou no Dia 1. Essa população se aproxima da população geral de homens no que diz respeito à prevalência de doença ou infecção por HPV no momento da inclusão.

A eficácia de GARDASIL contra verrugas genitais externas relacionadas ao HPV 6, 11, 16, 18 foi de 68,1% (IC de 95%: 48,8, 79,3).

A eficácia de GARDASIL contra a AIN 2/3 relacionada ao HPV 6, 11, 16, 18 e a AIN 2/3 relacionada ao HPV 16 ou 18, no subestudo de HSH, foi de 54,2% (IC de 95%: 18,0, 75,3; 18/275 versus 39/276) e 57,5% (IC de 95%: -1,8, 83,9; 8/275 versus 19/276 casos), respectivamente.

Proteção contra a carga geral da doença por HPV em homens de 16 a 26 anos

O impacto de Gardasil contra o risco global de lesões em genitais externos foi avaliado após a primeira dose em 2.545 indivíduos incluídos no estudo de eficácia de Fase III (Protocolo 020). Entre os homens sem contato anterior com os 14 tipos comuns de HPV, a administração de Gardasil reduziu a incidência de lesões em genitais externos (LGE) causadas pelos tipos de HPV presentes ou não presentes na vacina em 81,5% (IC de 95%: 58,0, 93,0). Na população do conjunto de análise completa (FAS), o benefício da vacina em relação à incidência global de LGE foi menor, com uma redução de 59,3% (IC de 95%: 40,0, 72,9), uma vez que Gardasil não afeta a evolução das infecções ou doenças presentes no início da vacinação.

Impacto nos procedimentos terapêuticos definitivos e de biópsia

O impacto de Gardasil nas taxas de biópsia e tratamento de LGE, independentemente dos tipos de HPV causais, foi avaliado em 2.545 indivíduos incluídos no Protocolo 020. Na população sem contato anterior com HPV (sem contato com os 14 tipos comuns de HPV), Gardasil reduziu em 54,2% a proporção de homens que fizeram uma biópsia (IC de 95%: 28,3, 71,4) e em 47,7% os que foram tratados (IC de 95%: 18,4, 67,1) ao final do estudo. Na população FAS, a redução correspondente foi de 45,7% (IC de 95%: 29,0, 58,7) e 38,1% (IC de 95%: 19,4, 52,6).

Imunogenicidade

Ensaaios para medir a resposta imune

Nenhum nível mínimo de anticorpos associado à proteção foi identificado para vacinas contra HPV.

A imunogenicidade de Gardasil foi avaliada em 20.132 (Gardasil n = 10.723; placebo n = 9.409) meninas e mulheres de 9 a 26 anos de idade, 5.417 (Gardasil n = 3.109; placebo n = 2.308), meninos e homens de 9 a 26 anos de idade e 3.819 mulheres de 24 aos 45 anos de idade (Gardasil n = 1.911, placebo n = 1.908).

Imunoensaios específicos de tipo, imunoensaio competitivo baseado em Luminex (cLIA), com padrões específicos de tipo foram usados para avaliar a imunogenicidade para cada tipo de vacina. Este ensaio mede anticorpos contra um único epítipo neutralizante para cada tipo individual de HPV.

Respostas imunes a Gardasil 1 mês após a dose 3

Nos estudos clínicos em mulheres de 16 a 26 anos de idade, 99,8%, 99,8%, 99,8% e 99,5% das participantes que receberam Gardasil tornaram-se soropositivas para anticorpos anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, respectivamente, 1 mês após a dose 3. No estudo clínico em mulheres de 24 a 45 anos de idade, 98,4%, 98,1%, 98,8% e 97,4% das participantes que receberam Gardasil tornaram-se soropositivas para anticorpos anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, respectivamente, 1 mês após a dose 3. No estudo clínico realizado em homens de 16 a 26 anos de idade, 98,9%, 99,2%, 98,8% e 97,4% dos participantes que receberam Gardasil tornaram-se soropositivos para anticorpos anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, respectivamente, 1 mês após a dose 3. Gardasil induziu altos títulos médios geométricos (GMTs) anti-HPV 1 mês após a dose 3 em todas as faixas etárias testadas.

Conforme esperado para mulheres de 24 a 45 anos de idade (Protocolo 019), os títulos de anticorpos observados foram menores do que os observados em mulheres de 16 a 26 anos.

Os níveis de anticorpos anti-HPV em indivíduos que receberam placebo e sem uma infecção por HPV (soropositivos e PCR negativa) foram substancialmente menores do que os induzidos pela vacina. Além disso, os níveis de anticorpos anti-HPV (GMTs) em indivíduos vacinados permaneceram no limite do status sorológico ou acima dele durante o acompanhamento de longo prazo dos estudos de fase III (ver abaixo em *Persistência da resposta imune de Gardasil*).

Transposição da eficácia de Gardasil de mulheres para meninas

Um estudo clínico (Protocolo 016) comparou a imunogenicidade de Gardasil em meninas de 10 a 15 anos de idade com a de mulheres de 16 a 23 anos de idade. No grupo da vacina, 99,1 a 100% tornaram-se soropositivas para todos os sorotipos da vacina 1 mês após a dose 3.

A Tabela 6 compara os GMTs de anticorpos anti-HPV 6, 11, 16 e 18 1 mês após a dose 3 em meninas de 9 a 15 anos com os de mulheres de 16 a 26 anos.

Tabela 6: Transposição de imunogenicidade entre meninas de 9 a 15 anos e mulheres de 16 a 26 anos (população por protocolo) com base em títulos medidos por cLIA

	Meninas de 9 a 15 anos (Protocolos 016 e 018)		Mulheres de 16 a 26 anos (Protocolos 013 e 015)	
	n	GMT (IC de 95%)	n	GMT (IC de 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 - Título médio geométrico em mMU/ml (mMU = unidades mili-Merck)

As respostas anti-HPV no Mês 7 entre meninas de 9 a 15 anos foram não inferiores às respostas anti-HPV em mulheres de 16 a 26 anos para as quais a eficácia foi estabelecida nos estudos de Fase III. A imunogenicidade foi relacionada à idade e os níveis de anti-HPV no Mês 7 foram significativamente maiores em indivíduos mais jovens com menos de 12 anos de idade do que naqueles acima dessa idade.

Com base nesta transposição de imunogenicidade, infere-se a eficácia de Gardasil em meninas de 9 a 15 anos de idade.

No estudo de extensão em longo prazo do Protocolo 018, foram acompanhadas 369 meninas de 9 a 15 anos de idade no momento da vacinação com Gardasil no estudo de base. Na população de PPE, não foram observados casos de doenças por HPV (tipos de HPV 6/11/16/18 relacionadas a CIN de qualquer grau e verrugas genitais) durante 10,7 anos (acompanhamento mediano de 10,0 anos).

Transposição da eficácia de Gardasil de homens para meninos

Foram utilizados três estudos clínicos (Protocolos 016, 018 e 020) para comparar a imunogenicidade de Gardasil em meninos de 9 a 15 anos de idade com homens de 16 a 26 anos. No grupo da vacina, 97,4 a 99,9% tornaram-se soropositivas para todos os sorotipos da vacina 1 mês após a dose 3.

A Tabela 7 compara os GMTs de anticorpos anti-HPV 6, 11, 16 e 18 1 mês após a dose 3 em meninos de 9 a 15 anos com os de homens de 16 a 26 anos.

Tabela 7: Transposição de imunogenicidade entre meninos de 9 a 15 anos e homens de 16 a 26 anos (população por protocolo) com base em títulos medidos por cLIA

	Meninos de 9 a 15 anos		Homens de 16 a 26 anos	
	n	GMT (IC de 95%)	n	GMT (IC de 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 - Título médio geométrico em mMU/ml (mMU = unidades mili-Merck)

As respostas anti-HPV no Mês 7 entre meninos de 9 a 15 anos foram não inferiores às respostas anti-HPV em homens de 16 a 26 anos para as quais a eficácia foi estabelecida nos estudos de Fase III. A imunogenicidade foi relacionada à idade e os níveis de anti-HPV do Mês 7 foram significativamente maiores em indivíduos mais jovens.

Com base nesta transposição de imunogenicidade, infere-se a eficácia de Gardasil em meninos de 9 a 15 anos de idade.

No estudo de extensão em longo prazo do Protocolo 018, foram acompanhados 326 meninos de 9 a 15 anos de idade no momento da vacinação com Gardasil no estudo de base. Na população de PPE, nenhum caso de doenças por HPV (lesões em genitais externas relacionadas aos tipos 6/11/16/18 do HPV) foi observado até 10,6 anos (acompanhamento mediano de 9,9 anos).

Persistência da resposta imune de Gardasil

Um subconjunto de indivíduos incluídos nos estudos de Fase III foi acompanhado por um período de longo prazo quanto à segurança, imunogenicidade e eficácia. O imunoensaio IgG Luminex total (IgG LIA) foi usado para avaliar a persistência da resposta imune além do cLIA.

Em todas as populações (mulheres de 9 a 45 anos, homens de 9 a 26 anos), foram observados picos de GMTs cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 no Mês 7. Posteriormente, os GMTs caíram até o Mês 24 - 48 e depois se estabilizaram, em geral. A duração da imunidade após uma série de 3 doses foi observada até 14 anos após a vacinação.

As meninas e os meninos vacinados com Gardasil aos 9-15 anos de idade no estudo de base do Protocolo 018 foram acompanhados em um estudo de extensão. Dependendo do tipo de HPV, 60-96% e 78-98% dos participantes foram soropositivos por cLIA e IgG LIA, respectivamente, 10 anos após a vacinação (ver Tabela 8).

Tabela 8: Dados de imunogenicidade de longo prazo (população por protocolo) com base na porcentagem de participantes soropositivos medidos por cLIA e IgG LIA (Protocolo 018) em 10 anos, em meninas e meninos de 9 a 15 anos de idade

	cLIA		IgG LIA	
	n	% de participantes soropositivos	n	% de participantes soropositivos
HPV 6	409	89 %	430	93 %
HPV 11	409	89 %	430	90 %
HPV 16	403	96 %	426	98 %
HPV 18	408	60 %	429	78 %

As mulheres vacinadas com Gardasil aos 16-23 anos de idade no estudo de base do Protocolo 015 foram acompanhadas em um estudo de extensão. Quatorze anos após a vacinação, 91%, 91%, 98% e 52% foram soropositivas para anticorpos anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 no cLIA, respectivamente, e 98%, 98%, 100% e 94% foram soropositivas para anticorpos anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 no IgG LIA, respectivamente.

As mulheres vacinadas com Gardasil aos 24-45 anos de idade no estudo de base do Protocolo 019 foram acompanhadas em um estudo de extensão. Dez anos após a vacinação, 79%, 85%, 94% e 36% foram soropositivas para anticorpos anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 no cLIA, respectivamente, e 86%, 79%, 100% e 83% foram soropositivas para anticorpos anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 no IgG LIA, respectivamente.

Os homens vacinados com Gardasil aos 16-26 anos de idade no estudo de base do Protocolo 020 foram acompanhados em um estudo de extensão. Dez anos após a vacinação, 79%, 80%, 95% e 40% foram soropositivos para anticorpos anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 no cLIA, respectivamente, e 92%, 92%, 100% e 92% foram soropositivos para anticorpos anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 no IgG LIA, respectivamente.

Nesses estudos, os indivíduos soronegativos para anticorpos anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 no cLIA ainda estavam protegidos contra a doença clínica após um acompanhamento de 14 anos para mulheres de 16 a 23 anos, 10 anos para mulheres de 24 a 45 anos e 10 anos para homens de 16 a 26 anos.

Evidência de resposta anamnésica (memória imunológica)

Evidência de uma resposta anamnésica foi observada em mulheres vacinadas que foram soropositivas para tipo(s) relevante(s) de HPV antes da vacinação. Além disso, um subconjunto de mulheres vacinadas, que receberam uma dose de desafio de Gardasil 5 anos após o início da vacinação, exibiu uma resposta anamnésica rápida e potente que excedeu os GMTs anti-HPV observados 1 mês após a dose 3.

Indivíduos infectados por HIV

Foi realizado um estudo acadêmico que documenta a segurança e a imunogenicidade de Gardasil em 126 participantes infectados por HIV, com idades entre 7 e 12 anos (dos quais 96 receberam Gardasil). A soroconversão para todos os quatro antígenos ocorreu em mais de noventa e seis por cento dos participantes. Os GMTs foram um pouco mais baixos do que os relatados em participantes não infectados por HIV da mesma idade em outros estudos. A relevância clínica da resposta mais baixa é desconhecida. O perfil de segurança foi semelhante ao de participantes não infectados por HIV em outros estudos. O CD4% ou RNA do HIV plasmático não foi afetado pela vacinação.

Respostas imunes a Gardasil utilizando um esquema de 2 doses em indivíduos de 9 a 13 anos de idade

Um estudo clínico mostrou que, entre as meninas que receberam 2 doses da vacina contra HPV com 6 meses de intervalo, as respostas de anticorpos aos 4 tipos de HPV, um mês após a última dose, foram não inferiores às das mulheres jovens que receberam 3 doses da vacina em 6 meses.

No Mês 7, na população por protocolo, a resposta imune em meninas de 9 a 13 anos (n = 241) que receberam 2 doses de Gardasil (aos 0, 6 meses) foi não inferior e numericamente superior à resposta imune em mulheres de 16 a 26 anos (n = 246) que receberam 3 doses de Gardasil (aos 0, 2, 6 meses).

Aos 36 meses de acompanhamento, o GMT em meninas (2 doses, n = 86) permaneceu não inferior ao GMT em mulheres (3 doses, n = 86) para todos os 4 tipos de HPV.

No mesmo estudo, em meninas de 9 a 13 anos, a resposta imune após um esquema de 2 doses foi numericamente menor do que após um esquema de 3 doses (n = 248 no Mês 7; n = 82 no Mês 36). A relevância clínica desses achados é desconhecida.

Análises post hoc foram realizadas em acompanhamento de 120 meses em meninas (2 doses, n = 35; 3 doses, n = 38) e mulheres (3 doses, n = 30). As proporções de GMT (meninas que receberam 2 doses/mulheres que receberam 3 doses) variaram de 0,99 a 2,02 para todos os 4 tipos de HPV. As proporções de GMT (meninas que receberam 2 doses / meninas que receberam 3 doses) variaram de 0,72 a 1,21 para todos os 4 tipos de HPV. O limite inferior do IC de 95% de todas as proporções de GMT permaneceu > 0,5 até o mês 120 (exceto para HPV 18 em meninas que receberam 2 doses/meninas que receberam 3 doses).

As taxas de soropositividade em meninas e mulheres foram > 95% para HPV 6, 11 e 16, e as taxas de soropositividade para HPV 18 foram > 80% em meninas que receberam 2 doses, > 90% em meninas que receberam 3 doses e > 60% em mulheres que receberam 3 doses, no cLIA.

Prevenção da papilomatose respiratória recorrente de início juvenil (JoRRP) pela vacinação de meninas e mulheres com potencial para engravidar

A JoRRP é causada por infecção das vias aéreas superiores principalmente com os tipos 6 e 11 de HPV, adquirida verticalmente (de mãe para filho) durante o parto. Estudos observacionais nos EUA e na Austrália mostraram que a introdução de Gardasil desde 2006 levou a declínios na incidência de JoRRP em nível populacional.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade de dose única e doses repetidas e de tolerância local não revelaram riscos especiais para humanos.

Gardasil induziu respostas específicas de anticorpos contra os tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV em ratos prenhes, após uma ou várias injeções intramusculares. Anticorpos contra todos os quatro tipos de HPV foram transferidos para a prole durante a gestação e possivelmente durante a lactação. Não houve efeitos relacionados ao tratamento nos sinais de desenvolvimento, comportamento, desempenho reprodutivo ou fertilidade da prole.

Gardasil administrada a ratos machos na dose humana completa (120 mcg de proteína total) não teve efeitos no desempenho reprodutivo, incluindo fertilidade, contagem de espermatozoides e motilidade espermática, além disso, não houve alterações macroscópicas ou histomorfológicas relacionadas à vacina nos testículos e nenhum efeito nos pesos dos testículos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
L-histidina
Polissorbato 80
Borato de sódio
Água para injetáveis

Para o adjuvante, ver seção 2.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar sob refrigeração (2°C – 8°C).

Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Gardasil deve ser administrada o mais rapidamente possível após ser retirada do refrigerador.

Os dados dos estudos de estabilidade demonstram que os componentes da vacina são estáveis durante 96 horas quando armazenados a temperaturas entre 8°C e 40°C. Ao final deste período, Gardasil deve ser usada ou descartada. Esses dados destinam-se a orientar os profissionais de saúde apenas em caso de oscilação temporária de temperatura.

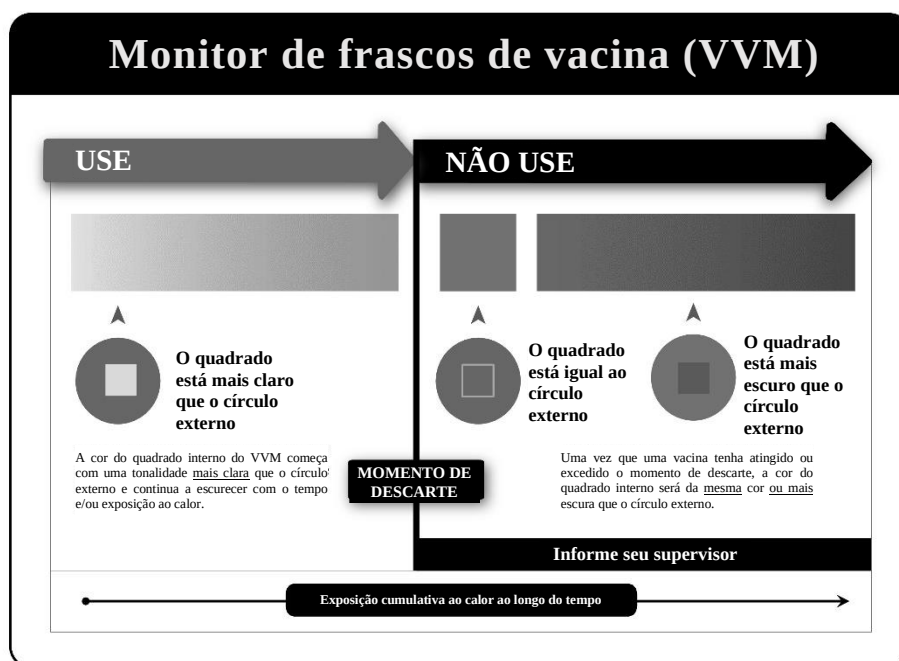
6.5 Apresentação

Frascos

GARDASIL é fornecida na forma de uma caixa contendo um frasco de dose única de 0,5 ml.

GARDASIL é fornecida na forma de uma caixa contendo dez frascos de dose única de 0,5 ml.

Figura 1: O Monitor de frascos de vacina



Os Monitores de frascos de vacinas (VVMs) são incorporados ao rótulo do frasco de GARDASIL fabricada pela Merck Sharp & Dohme LLC. O ponto colorido que aparece no rótulo do frasco para injetáveis é um VVM. Este é um ponto sensível ao tempo e à temperatura que fornece uma indicação do calor cumulativo ao qual o frasco foi exposto. Ele alerta o usuário final quando a exposição ao calor provavelmente degradou a vacina além de um nível aceitável.

A interpretação do VVM é simples. Olhe para o quadrado central. Sua cor mudará progressivamente. Desde que a cor deste quadrado esteja mais clara que a cor do círculo, a vacina pode ser usada. Assim que a cor do quadrado central ficar da mesma cor do círculo ou de uma cor mais escura que o círculo, o frasco deve ser descartado.

6.6 Precauções especiais de descarte e manuseio

- Gardasil pode ter o aspecto de um líquido transparente com um precipitado branco antes da agitação.
- Agite bem antes de usar para fazer uma suspensão. Após agitação completa, é um líquido branco e turvo.
- Inspeccione visualmente a suspensão quanto a material particulado e descoloração antes da administração. Descarte a vacina se houver presença de material particulado e/ou se sua cor estiver alterada.
- Retire a dose de 0,5 ml de vacina do frasco de dose única utilizando uma agulha e seringa estéreis.
- Injete imediatamente por via intramuscular (IM), de preferência na região deltoide da parte superior do braço ou na região anterolateral superior da coxa.
- A vacina deve ser utilizada tal como fornecida. Deve ser utilizada a dose plena recomendada da vacina.

Qualquer vacina não utilizada ou resíduos devem ser descartados de acordo com os requisitos locais.

REVISADO em abril de 2024

WHO-PI-V501-I-000026990-WH