

GARDASIL™9
[Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant]

Fulfills Part A of the WHO Guidelines for Recombinant Human Papillomavirus Virus-like Particle Vaccines

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Gardasil™9 suspension for injection
 Human Papillomavirus 9-valent Vaccine (Recombinant)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 dose (0.5 ml) contains approximately:

Human Papillomavirus ¹ Type 6 L1 protein ^{2,3}	30 micrograms
Human Papillomavirus ¹ Type 11 L1 protein ^{2,3}	40 micrograms
Human Papillomavirus ¹ Type 16 L1 protein ^{2,3}	60 micrograms
Human Papillomavirus ¹ Type 18 L1 protein ^{2,3}	40 micrograms
Human Papillomavirus ¹ Type 31 L1 protein ^{2,3}	20 micrograms
Human Papillomavirus ¹ Type 33 L1 protein ^{2,3}	20 micrograms
Human Papillomavirus ¹ Type 45 L1 protein ^{2,3}	20 micrograms
Human Papillomavirus ¹ Type 52 L1 protein ^{2,3}	20 micrograms
Human Papillomavirus ¹ Type 58 L1 protein ^{2,3}	20 micrograms

¹Human Papillomavirus = HPV.

²L1 protein in the form of virus-like particles produced in yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Strain 1895)) by recombinant DNA technology.

³Adsorbed on amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate adjuvant (0.5 milligrams Al).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Suspension for injection.
 Clear liquid with white precipitate.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Gardasil 9 is indicated for active immunisation of individuals from the age of 9 years against the following HPV diseases:

- Premalignant lesions and cancers affecting the cervix, vulva, vagina and anus caused by vaccine HPV types
- Genital warts (*Condyloma acuminata*) caused by specific HPV types.

See sections 4.4 and 5.1 for important information on the data that support these indications.

The use of Gardasil 9 should be in accordance with official recommendations.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Individuals 9 to and including 14 years of age at time of first injection

Gardasil 9 can be administered according to a 2-dose (0, 6 – 12 months) schedule (see section 5.1). The second dose should be administered between 5 and 13 months after the first dose. If the second vaccine dose is administered earlier than 5 months after the first dose, a third dose should always be administered.

Gardasil 9 can be administered according to a 3-dose (0, 2, 6 months) schedule. The second dose should be administered at least one month after the first dose and the third dose should be administered at least 3 months after the second dose. All three doses should be given within a 1-year period.

Individuals 15 years of age and older at time of first injection

Gardasil 9 should be administered according to a 3-dose (0, 2, 6 months) schedule.

The second dose should be administered at least one month after the first dose and the third dose should be administered at least 3 months after the second dose. All three doses should be given within a 1-year period.

The use of Gardasil 9 should be in accordance with official recommendations.

It is recommended that individuals who receive a first dose of Gardasil 9 complete the vaccination course with Gardasil 9 (see section 4.4).

The need for a booster dose has not been established.

Studies using a mixed regimen (interchangeability) of HPV vaccines were not performed for Gardasil 9.

Subjects previously vaccinated with a 3-dose regimen of quadrivalent HPV types 6, 11, 16, and 18 vaccine (Gardasil), hereafter referred to as qHPV vaccine, may receive 3 doses of Gardasil 9 (see section 5.1).

Paediatric population (children <9 years of age)

The safety and efficacy of Gardasil 9 in children below 9 years of age have not been established. No data are available (see section 5.1).

Method of administration

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

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

For instructions on the handling of the vaccine before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

Individuals with hypersensitivity after previous administration of Gardasil 9 or Gardasil should not receive Gardasil 9.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

The decision to vaccinate an individual should take into account the risk for previous HPV exposure and potential benefit from vaccination.

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of rare anaphylactic reactions following the administration of the vaccine.

Syncope (fainting), sometimes associated with falling, can occur following, or even before, any vaccination, especially in adolescents as a psychogenic response to the needle injection. This can be accompanied by several neurological signs such as transient visual disturbance, paraesthesia, and tonic-clonic limb movements during recovery. Therefore, vaccinees should be observed for approximately 15 minutes after vaccination. It is important that procedures are in place to avoid injury from fainting.

Vaccination should be postponed in individuals suffering from an acute severe febrile illness. However, the presence of a minor infection, such as a mild upper respiratory tract infection or low-grade fever, is not a contraindication for immunisation.

As with any vaccine, vaccination with Gardasil 9 may not result in protection in all vaccine recipients.

The vaccine will only protect against diseases that are caused by HPV types targeted by the vaccine (see section 5.1). Therefore, appropriate precautions against sexually transmitted diseases should continue to be used.

The vaccine is for prophylactic use only and has no effect on active HPV infections or established clinical disease. The vaccine has not been shown to have a therapeutic effect. The vaccine is therefore not indicated for treatment of cervical, vulvar, vaginal and anal cancer, high-grade cervical, vulvar, vaginal and anal dysplastic lesions, or genital warts. It is also not intended to prevent progression of other established HPV-related lesions.

Gardasil 9 does not prevent lesions due to a vaccine HPV type in individuals infected with that HPV type at the time of vaccination.

Vaccination is not a substitute for routine cervical screening. Since no vaccine is 100 % effective and Gardasil 9 will not provide protection against every HPV type, or against HPV infections present at the time of vaccination, routine cervical screening remains critically important and should follow local recommendations.

There are no data on the use of Gardasil 9 in individuals with impaired immune responsiveness. Safety and immunogenicity of a qHPV vaccine have been assessed in individuals aged 7 to 12 years who are known to be infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV) (see section 5.1).

Individuals with impaired immune responsiveness, due to either, the use of potent immunosuppressive therapy, a genetic defect, Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, or other causes, may not respond to the vaccine.

This vaccine should be given with caution to individuals with thrombocytopaenia or any coagulation disorder because bleeding may occur following an intramuscular administration in these individuals.

Long-term follow-up studies are currently ongoing to determine the duration of protection (see section 5.1).

There are no safety, immunogenicity, or efficacy data to support interchangeability of Gardasil 9 with bivalent or quadrivalent HPV vaccines.

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Safety and immunogenicity in individuals who have received immunoglobulin or blood-derived products during the 3 months prior to vaccination have not been studied in clinical trials.

Use with other vaccines

Gardasil 9 may be administered concomitantly with a combined booster vaccine containing diphtheria (d) and tetanus (T) with either pertussis [acellular, component] (ap), and/or poliomyelitis [inactivated] (IPV) (dTTap, dT-IPV, dTap-IPV vaccines) with no significant interference with antibody response to any of the components of either vaccine. This is based on the results from a clinical trial in which a combined dTap-IPV vaccine was administered concomitantly with the first dose of Gardasil 9 (see section 4.8).

Use with hormonal contraceptives

In clinical studies, 60.2 % of women aged 16 to 26 years who received Gardasil 9 used hormonal contraceptives during the vaccination period of the clinical studies. Use of hormonal contraceptives did not appear to affect the type-specific immune responses to Gardasil 9.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Post-marketing data on pregnant women indicates no malformative nor foeto/neonatal toxicity of Gardasil 9 when administered during pregnancy.

Animal studies do not indicate reproductive toxicity (see section 5.3).

A six-year pregnancy registry for Gardasil 9 prospectively followed 180 women of which there were 69 pregnancies with known outcomes. Frequencies of miscarriage and major birth defects were 4.3 % of pregnancies (3/69) and 4.5 % of live born infants (3/67), respectively. These frequencies were consistent with estimated background frequencies. These data support similar findings from a five-year pregnancy registry for qHPV vaccine in which 1,640 pregnancies with known outcomes were included.

However, these data are considered insufficient to recommend use of Gardasil 9 during pregnancy. Vaccination should be postponed until completion of pregnancy (see section 5.1).

Breast-feeding

Gardasil 9 can be used during breast-feeding.

A total of 92 women were breast-feeding during the vaccination period of the clinical studies of Gardasil 9 in women aged 16 to 26 years. In the studies, vaccine immunogenicity was comparable between breast-feeding women and women who did not breast-feed. In addition, the adverse experience profile for breast-feeding women was comparable to that of the women in the overall safety population. There were no vaccine-related serious adverse experiences reported in infants who were breast-feeding during the vaccination period.

Fertility

No human data on the effect of Gardasil 9 on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects on fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Gardasil 9 has no or negligible influence on the ability to drive or use machines. However, some of the effects mentioned under section 4.8 “Undesirable effects” may temporarily affect the ability to drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

A. Summary of the safety profile

In 7 clinical trials, individuals were administered Gardasil 9 on the day of enrolment and approximately 2 and 6 months thereafter. Safety was evaluated using vaccination report card (VRC)-aided surveillance for 14 days after each injection of Gardasil 9. A total of 15,776 individuals (10,495 subjects aged 16 to 26 years and 5,281 adolescents aged 9 to 15 years at enrolment) received Gardasil 9. Few individuals (0.1 %) discontinued due to adverse experiences.

In one of these clinical trials which enrolled 1,053 healthy adolescents aged 11 to 15 years, administration of the first dose of Gardasil 9 concomitantly with a combined diphtheria, tetanus, pertussis [acellular, component], and poliomyelitis [inactivated] booster vaccine showed that more injection-site reactions (swelling, erythema), headache, and pyrexia were reported. The differences observed were < 10 % and in the majority of subjects, the adverse events were reported as mild to moderate in intensity (see section 4.5).

In a clinical trial that included 640 individuals aged 27 to 45 years and 570 individuals aged 16 to 26 years who received Gardasil 9, the safety profile of Gardasil 9 was comparable between the two age groups.

The most common adverse reactions observed with Gardasil 9 were injection-site adverse reactions (84.8 % of vaccinees within 5 days following any vaccination visit) and headache (13.2 % of the vaccinees within 15 days following any vaccination visit). These adverse reactions usually were mild or moderate in intensity.

B. Tabulated summary of adverse reactions

The adverse reactions are categorised by frequency using the following convention:

- Very common ($\geq 1/10$)
- Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Not known (cannot be estimated from the available data)

Clinical trials

Table 1 presents adverse reactions considered as being at least possibly related to vaccination and observed in recipients of Gardasil 9 at a frequency of at least 1.0 % from 7 clinical trials (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 and 009, N=15,776 individuals) (see section 5.1 for description of the clinical trials).

Post-marketing experience

Table 1 also includes adverse events which have been spontaneously reported during the post-marketing use of Gardasil 9 worldwide. Their frequencies were estimated based on relevant clinical trials.

Table 1: Adverse reactions following administration of Gardasil 9 from clinical trials and adverse events from post-marketing data

System organ class	Frequency	Adverse reactions
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon	Lymphadenopathy*
Immune system disorders	Rare	Hypersensitivity*
	Not known	Anaphylactic reactions*
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Common	Dizziness
	Uncommon	Syncope sometimes accompanied by tonic-clonic movements*
Gastrointestinal disorders	Common	Nausea
	Uncommon	Vomiting*
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Urticaria*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Arthralgia*, myalgia*
General disorders and administration site conditions	Very common	At the injection-site: pain, swelling, erythema
	Common	Pyrexia, fatigue, At the injection-site: pruritus, bruising
	Uncommon	Asthenia*, chills*, malaise*

*Adverse events reported during post-marketing use of Gardasil 9. The frequency was estimated based on relevant clinical trials. For events not observed in clinical trials the frequency is indicated as 'Not known'.

qHPV vaccine

Table 2 includes adverse experiences that have been spontaneously reported during post-approval use of qHPV vaccine. The post-marketing safety experience with qHPV vaccine is relevant to Gardasil 9 since the vaccines contain L1 HPV proteins of 4 of the same HPV types.

Because these events were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or to establish, for all events, a causal relationship to vaccine exposure.

Table 2: Adverse reactions reported from post-marketing experience with qHPV vaccine

System organ class	Frequency	Adverse reactions
Infections and infestations	Not known	Injection-site cellulitis
Blood and lymphatic system disorders	Not known	Idiopathic thrombocytopaenic purpura
Immune system disorders	Not known	Anaphylactoid reactions, bronchospasm
Nervous system disorders	Not known	Acute disseminated encephalomyelitis, Guillain-Barré syndrome

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

4.9 Overdose

No cases of overdose have been reported.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Vaccines, Papillomavirus vaccines, ATC code: J07BM03

Mechanism of action

Gardasil 9 is an adjuvanted non-infectious recombinant 9-valent vaccine. It is prepared from the highly purified virus-like particles (VLPs) of the major capsid L1 protein from the same four HPV types (6, 11, 16, 18) in qHPV vaccine and from 5 additional HPV types (31, 33, 45, 52, 58). It uses the same amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate adjuvant as qHPV vaccine. The VLPs cannot infect cells, reproduce or cause disease. The efficacy of L1 VLP vaccines is thought to be mediated by the development of a humoral immune response. The genotypes for the vaccine comprised of HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 will be referred to as vaccine HPV types.

Based on epidemiology studies, Gardasil 9 is anticipated to protect against the HPV types that cause approximately: 90 % of cervical cancers, more than 95 % of adenocarcinoma *in situ* (AIS), 75-85 % of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3), 85-90 % of HPV related vulvar cancers, 90-95 % of HPV related high-grade vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3), 80-85 % of HPV related vaginal cancers, 75-85 % of HPV related high-grade vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN 2/3), 90-95 % of HPV related anal cancer, 85-90 % of HPV related high-grade anal intraepithelial neoplasia (AIN 2/3), and 90 % of genital warts.

The indication of Gardasil 9 is based on:

- demonstration of efficacy of qHPV vaccine to prevent persistent infection and disease related to HPV types 6, 11, 16 and 18 in females aged 16 to 45 years and males aged 16 to 26 years.
- demonstration of non-inferior immunogenicity between Gardasil 9 and the qHPV vaccine for HPV types 6, 11, 16 and 18 in girls aged 9 to 15 years, women and men aged 16 to 26 years; efficacy for Gardasil 9 against persistent infection and disease related to HPV types 6, 11, 16, or 18 can be inferred to be comparable to that of the qHPV vaccine.

- demonstration of efficacy against persistent infection and disease related to HPV types 31, 33, 45, 52 and 58 in girls and women aged 16 to 26 years, and
- demonstration of non-inferior immunogenicity against the Gardasil 9 HPV types in boys and girls aged 9 to 15 years, men aged 16 to 26 years and women aged 27 to 45 years, compared to girls and women aged 16 to 26 years.

Clinical studies for Gardasil 9

Efficacy and/or immunogenicity of Gardasil 9 were assessed in ten clinical studies. Clinical studies evaluating the efficacy of Gardasil 9 against placebo were not acceptable because HPV vaccination is recommended and implemented in many countries for protection against HPV infection and disease.

Therefore, the pivotal clinical study (Protocol 001) evaluated the efficacy of Gardasil 9 using qHPV vaccine as a comparator.

Efficacy against HPV types 6, 11, 16, and 18 was primarily assessed using a bridging strategy that demonstrated comparable immunogenicity (as measured by Geometric Mean Titres [GMT]) of Gardasil 9 compared with qHPV vaccine (Protocol 001, GDS01C/Protocol 009 and GDS07C/Protocol 020).

In the pivotal study Protocol 001, the efficacy of Gardasil 9 against HPV types 31, 33, 45, 52, and 58 was evaluated compared to qHPV vaccine in women aged 16 to 26 years (N=14,204: 7,099 receiving Gardasil 9; 7,105 receiving qHPV vaccine).

Protocol 002 evaluated immunogenicity of Gardasil 9 in girls and boys aged 9 to 15 years and women aged 16 to 26 years (N=3,066: 1,932 girls; 666 boys; and 468 women receiving Gardasil 9).

Protocol 003 evaluated immunogenicity of Gardasil 9 in men aged 16 to 26 years and women aged 16 to 26 years (N=2,515: 1,103 Heterosexual Men [HM]; 313 Men Who Have Sex with Men [MSM]; and 1,099 women receiving Gardasil 9).

Protocol 004 evaluated immunogenicity of Gardasil 9 in women aged 16 to 45 years (N=1,210: 640 women aged 27 to 45 years and 570 women aged 16 to 26 years).

Protocols 005 and 007 evaluated Gardasil 9 concomitantly administered with vaccines recommended routinely in girls and boys aged 11 to 15 years (N=2,295).

Protocol 006 evaluated administration of Gardasil 9 to girls and women aged 12 to 26 years previously vaccinated with qHPV vaccine (N=921; 615 receiving Gardasil 9 and 306 receiving placebo).

GDS01C/Protocol 009 evaluated immunogenicity of Gardasil 9 in girls aged 9 to 15 years (N=600; 300 receiving Gardasil 9 and 300 receiving qHPV vaccine).

GDS07C/Protocol 020 evaluated immunogenicity of Gardasil 9 in men aged 16 to 26 years (N=500; 249 receiving Gardasil 9 and 251 receiving qHPV vaccine).

Protocol 010 evaluated the immunogenicity of 2 doses of Gardasil 9 in girls and boys aged 9 to 14 years and 3 doses of Gardasil 9 in girls aged 9 to 14 years and women aged 16 to 26 years (N=1,518; 753 girls; 451 boys and 314 women).

Studies supporting the efficacy of Gardasil 9 against HPV Types 6, 11, 16, 18

Efficacy of qHPV vaccine against HPV types 6, 11, 16, 18

The efficacy and long-term effectiveness of qHPV vaccine against HPV 6-, 11-, 16-, and 18-related disease endpoints have been demonstrated in clinical studies in the PPE (Per Protocol Efficacy) population. The PPE population consisted of individuals who received all 3 vaccinations with qHPV

vaccine in the base study within 1 year of enrolment without major deviations from the study protocol, were seronegative to the relevant HPV type(s) (types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1, and among subjects 16 years and older at enrolment in the base study, PCR negative to the relevant HPV type(s) prior to dose 1 through one month postdose 3 (Month 7).

In 16- through 26- year-old women (N=20,541) efficacy against HPV 16- and 18-related CIN2/3, AIS or cervical cancer was 98.2 % (95 % CI: 93.5, 99.8) based on follow-up to 4 years (median 3.6 years); efficacy against HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related diseases was 96.0 % (95 % CI: 92.3, 98.2) for CIN or AIS, 100 % (95 % CI: 67.2, 100) for VIN2/3, 100 % (95 % CI: 55.4, 100) for VaIN2/3, and 99.0 % (95 % CI: 96.2, 99.9) for genital warts.

In 24- through 45- year-old women (N=3,817) efficacy against HPV 6-, 11-, 16-, and 18-related persistent infection, genital warts, vulvar and vaginal lesions, CIN of any grade, AIS, and cervical cancers was 88.7 % (95 % CI: 78.1, 94.8).

In 16- through 26- year-old men (N=4,055) efficacy against HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related diseases was 74.9 % (95 % CI: 8.8, 95.4) for AIN 2/3 (median duration of follow-up of 2.15 years), 100.0 % (95 % CI: -52.1, 100) for penile/perineal/perianal intraepithelial neoplasia (PIN) 1/2/3, and 89.3 % (95 % CI: 65.3, 97.9) for genital warts (median duration of follow-up of 4 years).

In the long-term extension registry study for 16-23 year old women (n = 2,121), no cases of high grade CIN were observed up to approximately 14 years. In this study, a durable protection was statistically demonstrated to approximately 12 years.

In long-term extensions of clinical studies, no cases of high-grade intraepithelial neoplasia and no cases of genital warts were observed:

- through 10.7 years in girls (n=369) and 10.6 years in boys (n = 326), 9-15 years of age at time of vaccination (median follow-up of 10.0 years and 9.9 years, respectively);
- through 11.5 years in men (n=917), 16-26 years of age at time of vaccination (median follow-up of 9.5 years); and through 10.1 years in women (n = 685), 24-45 years of age at time of vaccination (median follow-up of 8.7 years).

Immunogenicity bridging from qHPV Vaccine to Gardasil 9 for HPV types 6, 11, 16, 18

Comparison of Gardasil 9 with qHPV vaccine with respect to HPV types 6, 11, 16, and 18 were conducted in a population of women aged 16 to 26 years from Protocol 001, girls aged 9 to 15 years from GDS01C/Protocol 009 and men aged 16 to 26 years from GDS07C/Protocol 020.

A statistical analysis of non-inferiority was performed at Month 7 comparing cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 GMTs between individuals administered Gardasil 9 and individuals administered Gardasil. Immune responses, measured by GMT, for Gardasil 9 were non-inferior to immune responses for Gardasil (Table 3). In clinical studies 98.2 % to 100 % who received Gardasil 9 became seropositive for antibodies against all 9 vaccine types by Month 7 across all groups tested. In Protocol 001, GMTs for HPV-6, -11, -16 and -18 were comparable in subjects who received qHPV vaccine or Gardasil 9 for at least 3.5 years.

Table 3: Comparison of immune responses (based on cLIA) between Gardasil 9 and qHPV vaccine for HPV types 6, 11, 16, and 18 in the PPI (Per Protocol Immunogenicity)* population of 9 to 15 year-old girls and 16 to 26 year old women and men

POPULATION	Gardasil 9		qHPV Vaccine		Gardasil 9/ qHPV Vaccine	
	N (n)	GMT (95% CI) mMU [§] /ml	N (n)	GMT (95% CI) mMU [§] /ml	GMT Ratio	(95% CI) [#]
Anti-HPV 6						
9 to 15 year old girls	300 (273)	1679.4 (1518.9, 1856.9)	300 (261)	1565.9 (1412.2, 1736.3)	1.07	(0.93, 1.23)
16 to 26 year old women	6792 (3993)	893.1 (871.7, 915.1)	6795 (3975)	875.2 (854.2, 896.8)	1.02	(0.99, 1.06) [†]
16 to 26 year old men	249 (228)	758.3 (665.9, 863.4)	251 (226)	618.4 (554.0, 690.3)	1.23	(1.04, 1.45) [†]
Anti-HPV 11						
9 to 15 year old girls	300 (273)	1315.6 (1183.8, 1462.0)	300 (261)	1417.3 (1274.2, 1576.5)	0.93	(0.80, 1.08)
16 to 26 year old women	6792 (3995)	666.3 (649.6, 683.4)	6795 (3982)	830.0 (809.2, 851.4)	0.80	(0.77, 0.83) [†]
16 to 26 year old men	249 (228)	681.7 (608.9, 763.4)	251 (226)	769.1 (683.5, 865.3)	0.89	(0.76, 1.04) [†]
Anti-HPV 16						
9 to 15 year old girls	300 (276)	6739.5 (6134.5, 7404.1)	300 (270)	6887.4 (6220.8, 7625.5)	0.97	(0.85, 1.11) [†]
16 to 26 year old women	6792 (4032)	3131.1 (3057.1, 3206.9)	6795 (4062)	3156.6 (3082.3, 3232.7)	0.99	(0.96, 1.03) [†]
16 to 26 year old men	249 (234)	3924.1 (3513.8, 4382.3)	251 (237)	3787.9 (3378.4, 4247.0)	1.04	(0.89, 1.21) [†]
Anti-HPV 18						
9 to 15 year old girls	300 (276)	1956.6 (1737.3, 2203.7)	300 (269)	1795.6 (1567.2, 2057.3)	1.08	(0.91, 1.29) [†]
16 to 26 year old women	6792 (4539)	804.6 (782.7, 827.1)	6795 (4541)	678.7 (660.2, 697.7)	1.19	(1.14, 1.23) [†]
16 to 26 year old men	249 (234)	884.3 (766.4, 1020.4)	251 (236)	790.9 (683.0, 915.7)	1.12	(0.91, 1.37) [†]

*The PPI population consisted of individuals who received all three vaccinations within predefined day ranges, did not have major deviations from the study protocol, met predefined criteria for the interval between the Month 6 and Month 7 visit, seronegative to the relevant HPV type(s) (types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1, and among 16 to 26-year-old women, were PCR negative to the relevant HPV type(s) prior to dose 1 through one month postdose 3 (Month 7).

[§]mMU=milli-Merck units.

[†]p-value <0.001.

[#]Demonstration of non-inferiority required that the lower bound of the 95% CI of the GMT ratio be greater than 0.67.

CI=Confidence Interval.

GMT=Geometric Mean Titres.

cLIA= Competitive Luminex Immunoassay.

N= Number of individuals randomised to the respective vaccination group who received at least one injection.

n= Number of individuals contributing to the analysis.

Studies supporting the efficacy of Gardasil 9 against HPV types 31, 33, 45, 52, and 58

The efficacy of Gardasil 9 in women aged 16 to 26 years was assessed in an active comparator-controlled, double-blind, randomised clinical study (Protocol 001) that included a total of 14,204 women (Gardasil 9 = 7,099; qHPV vaccine = 7,105). Subjects were followed up to 67 months postdose 3 with a median duration of 43 months postdose 3.

Gardasil 9 was efficacious in preventing HPV 31-, 33-, 45-, 52-, and 58-related persistent infection and disease (Table 4). Gardasil 9 also reduced the incidence of HPV 31-, 33-, 45-, 52-, and 58-related Pap test abnormalities, cervical and external genital procedures (i.e., biopsies), and cervical definitive therapy procedures (Table 4).

Table 4: Analysis of efficacy of Gardasil 9 against HPV types 31, 33, 45, 52, and 58 in the PPE[‡] population of 16 to 26 year old women

Disease Endpoint	Gardasil 9 N=7099		qHPV Vaccine N=7105		%Efficacy** (95% CI)
	n	Number of cases*	n	Number of cases*	
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 2/3, AIS, Cervical Cancer, VIN 2/3, VaIN 2/3, Vulvar Cancer, and Vaginal Cancer ^a	6016	1	6017	38	97.4 (85.0, 99.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 2/3 or AIS ^a	5949	1	5943	35	97.1 (83.5, 99.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN2	5949	1	5943	32	96.9 (81.5, 99.8)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN3	5949	0	5943	7	100 (39.4, 100)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related VIN 2/3, VaIN 2/3	6009	0	6012	3	100.0 (-71.5, 100.0)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Persistent Infection ≥ 6 Months [§]	5941	41	5955	946	96.0 (94.6, 97.1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Persistent Infection ≥ 12 Months [¶]	5941	23	5955	657	96.7 (95.1, 97.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related ASC-US HR-HPV Positive or Worse Pap [#] Abnormality	5883	37	5882	506	92.9 (90.2, 95.1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related cervical definitive therapy procedures [†]	6013	4	6014	41	90.2 (75.0, 96.8)

[‡]The PPE population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within one year of enrolment, did not have major deviations from the study protocol, were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (types 31, 33, 45, 52, and 58) prior to dose 1, and who remained PCR negative to the relevant HPV type(s) through one month postdose 3 (Month 7).

N=Number of individuals randomised to the respective vaccination group who received at least one injection

n=Number of individuals contributing to the analysis

[§]Persistent infection detected in samples from two or more consecutive visits 6 months (± 1 month visit windows) apart.

[¶]Persistent infection detected in samples from three or more consecutive visits 6 months (± 1 month visit windows) apart.

[#]Papanicolaou test.

CI=Confidence Interval.

ASC-US=Atypical squamous cells of undetermined significance.

HR=High Risk.

*Number of individuals with at least one follow-up visit after Month 7

**Subjects were followed for up to 67 months postdose 3 (median 43 months postdose 3)

^aNo cases of cervical cancer, VIN2/3, vulvar and vaginal cancer were diagnosed in the PPE population

[†]Loop electrosurgical excision procedure (LEEP) or conisation

Additional efficacy evaluation of Gardasil 9 against HPV Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58

Since the efficacy of Gardasil 9 could not be evaluated against placebo, the following exploratory analyses were conducted.

Efficacy evaluation of Gardasil 9 against cervical high-grade diseases caused by HPV Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 in the PPE

The efficacy of Gardasil 9 against CIN 2 and worse related to HPV Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 compared to qHPV vaccine was 94.4 % (95 % CI 78.8, 99.0) with 2/5,952 versus 36/5,947 cases. The efficacy of Gardasil 9 against CIN 3 related to HPV Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 compared to qHPV vaccine was 100 % (95 % CI 46.3, 100.0) with 0/5,952 versus 8/5,947 cases.

Impact of Gardasil 9 against cervical biopsy and definite therapy related to HPV Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 in the PPE

The efficacy of Gardasil 9 against cervical biopsy related to HPV Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 compared to qHPV vaccine was 95.9 % (95 % CI 92.7, 97.9) with 11/6,016 versus 262/6,018 cases. The efficacy of Gardasil 9 against cervical definitive therapy (including loop electrosurgical excision procedure [LEEP] or conisation) related to HPV Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 compared to qHPV vaccine was 90.7 % (95 % CI 76.3, 97.0) with 4/6,016 versus 43/6,018 cases.

Long-term effectiveness studies

A subset of subjects is being followed up for 10 to 14 years after Gardasil 9 vaccination for safety, immunogenicity, and effectiveness against clinical diseases related to the HPV types in the vaccine.

In the long-term extensions of clinical studies Protocols 001 and 002, effectiveness was observed in the PPE population. The PPE population consisted of individuals:

- who received all 3 vaccinations within 1 year of enrolment, without major deviations from the study protocol,
- who were seronegative to the relevant vaccine HPV type(s)-prior to dose 1 and among women aged 16 to 26 years, PCR negative to the relevant vaccine HPV type(s) prior to dose 1 through one month postdose 3 (Month 7).

In Protocol 001 registry study, no cases of vaccine HPV types related high-grade CIN were observed through 9.5 years postdose 3 (median follow-up of 6.3 years) in women (n = 1,448) who were aged 16 to 26 years at time of vaccination with Gardasil 9.

In Protocol 002 extension study, no cases of high-grade intraepithelial neoplasia or genital warts were observed through 11.0 years postdose 3 (median follow-up of 10.0 years) in girls (n = 872) and through 10.6 years postdose 3 (median follow up of 9.9 years) in boys (n = 262) who were aged 9 to 15 years at time of vaccination with Gardasil 9. Incidence rates of vaccine HPV types related 6-month persistent infections in girls and boys observed during the study were 52.4 and 54.6 per 10,000 person-years, respectively, and within ranges of incidence rates expected in vaccinated cohorts of similar age (based on results from previous efficacy studies of Gardasil 9 and qHPV vaccine).

Immunogenicity

The minimum anti-HPV titre that confers protective efficacy has not been determined.

Type-specific immunoassays with type-specific standards were used to assess immunogenicity to each vaccine HPV type. These assays measured antibodies against neutralising epitopes for each HPV type. The scales for these assays are unique to each HPV type; thus, comparisons across types and to other assays are not appropriate.

Immune response to Gardasil 9 at Month 7

Immunogenicity was measured by (1) the percentage of individuals who were seropositive for antibodies against the relevant vaccine HPV type, and (2) the Geometric Mean Titre (GMT).

Gardasil 9 induced robust anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52, and anti-HPV 58 responses measured at Month 7, in Protocols 001, 002, 004, 005, 007, and GDS01C/Protocol 009. In clinical studies 99.2 % to 100 % who received Gardasil 9 became seropositive for antibodies against all 9 vaccine types by Month 7 across all groups tested. GMTs were higher in girls and boys than in women aged 16 to 26 years, and higher in boys than in girls and women. As expected for women 27 to 45 years of age (Protocol 004), the observed GMTs were lower than those seen in women aged 16 to 26 years.

Anti-HPV responses at Month 7 among girls/boys aged 9 to 15 years were comparable to anti-HPV responses in women aged 16 to 26 years in the combined database of immunogenicity studies for Gardasil 9.

On the basis of this immunogenicity bridging, the efficacy of Gardasil 9 in girls and boys aged 9 to 15 years is inferred.

In Protocol 003, anti-HPV antibody GMTs at Month 7 among boys and men (HM) aged 16 to 26 years were comparable to anti-HPV antibody GMTs among girls and women aged 16 to 26 years for vaccine HPV types. High immunogenicity in MSM aged 16 to 26 years was also observed, although lower than in HM, similarly to qHPV vaccine. In Protocol 020/GDS07C, anti-HPV antibody GMTs at Month 7 among boys and men (HM) aged 16 to 26 years were comparable to anti-HPV antibody GMTs among boys and men (HM) aged 16 to 26 years administered with the qHPV vaccine for HPV 6, 11, 16 and 18. These results support the efficacy of Gardasil 9 in the male population.

In Protocol 004, anti-HPV antibody GMTs at Month 7 among women aged 27 to 45 years were non-inferior to anti-HPV antibody GMTs among girls and women aged 16 to 26 years for HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 with GMT ratios between 0.66 and 0.73. In a post hoc analysis for HPV 6 and 11, the GMT ratios were 0.81 and 0.76 respectively. These results support the efficacy of Gardasil 9 in women aged 27 to 45 years.

Persistence of immune response to Gardasil 9

In long-term follow-up extension of clinical studies Protocols 001 and 002, persistence of antibody responses was observed:

- for at least 5 years in women who were aged 16 to 26 years at time of vaccination with Gardasil 9, depending on HPV type, 78 to 100 % of subjects were seropositive; however, efficacy was maintained in all subjects regardless of seropositivity status for any vaccine HPV type through the end of the study (up to 67 months postdose 3, median follow-up duration of 43 months postdose 3),
- for at least 10 years in girls and boys who were aged 9 to 15 years at time of vaccination with Gardasil 9; depending on HPV type, 81 to 98 % of subjects were seropositive.

Evidence of anamnestic (Immune Memory) response

Evidence of an anamnestic response was seen in vaccinated women who were seropositive to relevant HPV type(s) prior to vaccination. In addition, women (n = 150) who received 3 doses of Gardasil 9 in Protocol 001 and a challenge dose 5 years later, exhibited a rapid and strong anamnestic response that exceeded the anti-HPV GMTs observed 1 month postdose 3.

Administration of Gardasil 9 to individuals previously vaccinated with qHPV vaccine

Protocol 006 evaluated the immunogenicity of Gardasil 9 in 921 girls and women (aged 12 to 26 years) who had previously been vaccinated with qHPV vaccine. For subjects receiving Gardasil 9

after receiving 3 doses of qHPV vaccine, there was an interval of at least 12 months between completion of vaccination with qHPV vaccine and the start of vaccination with Gardasil 9 with a 3-dose regimen (the time interval ranged from approximately 12 to 36 months).

Seropositivity to vaccine HPV types in the per protocol population ranged from 98.3 to 100 % by Month 7 in individuals who received Gardasil 9. The GMTs to HPV types 6, 11, 16, and 18 were higher than in the population who had not previously received qHPV vaccine in other studies whereas the GMTs to HPV types 31, 33, 45, 52 and 58 were lower. The clinical significance of this observation is not known.

Immunogenicity in HIV infected subjects

No clinical study of Gardasil 9 was conducted in HIV-infected individuals.

A study documenting safety and immunogenicity of qHPV vaccine has been performed in 126 HIV infected subjects aged 7 to 12 years with baseline CD4 % ≥ 15 and at least 3 months of highly active antiretroviral therapy (HAART) for subjects with a CD4 % < 25 (of which 96 received qHPV vaccine). Seroconversion to all four antigens occurred in more than 96 % of the subjects. The GMTs were somewhat lower than reported in non-HIV infected subjects of the same age in other studies. The clinical relevance of the lower response is unknown. The safety profile was similar to non-HIV infected subjects in other studies. The CD4 % or plasma HIV RNA was not affected by vaccination.

Immune responses to Gardasil 9 using a 2-dose schedule in individuals 9 through 14 years of age

Protocol 010 measured HPV antibody responses to the 9 HPV types after Gardasil 9 vaccination in the following cohorts: girls and boys aged 9 to 14 years receiving 2 doses at a 6 month or 12-month interval (± 1 month); girls aged 9 to 14 years receiving 3 doses (at 0, 2, 6 months); and women aged 16 to 26 years receiving 3 doses (at 0, 2, 6 months).

One month following the last dose of the assigned regimen, between 97.9 % and 100 % of subjects across all groups became seropositive for antibodies against the 9 vaccine HPV types. GMTs were higher in girls and boys who received 2 doses of Gardasil 9 (at either 0, 6 months or 0, 12 months) than in girls and women 16 to 26 years of age who received 3 doses of Gardasil 9 (at 0, 2, 6 months) for each of the 9 vaccine HPV types. On the basis of this immunogenicity bridging, the efficacy of a 2-dose regimen of Gardasil 9 in girls and boys aged 9 to 14 years is inferred.

In the same study, in girls and boys aged 9 to 14 years, GMTs at one month after the last vaccine dose were numerically lower for some vaccine types after a 2-dose schedule than after a 3-dose schedule (i.e., HPV types 18, 31, 45, and 52 after 0, 6 months and HPV type 45 after 0, 12 months). The clinical relevance of these findings is unknown.

In girls and boys receiving 2 doses at 6- or 12 month interval (± 1 month), persistence of antibody response was demonstrated through Month 36; depending on HPV type, 81 % to 99 % of girls and boys receiving 2 doses at 6-month interval and 88 % to 100 % of girls and boys receiving 2 doses at 12-month interval were seropositive. At Month 36, the GMTs in girls and boys aged 9 to 14 years receiving 2 doses at a 6-month interval (± 1 month) remained non-inferior to GMTs in women aged 16 to 26 years receiving 3 doses of Gardasil 9.

In a clinical trial, persistence of antibody response has been demonstrated for at least 10 years in girls aged 9 to 13 years who received 2 doses of qHPV vaccine.

Duration of protection of a 2-dose schedule of Gardasil 9 has not been established.

Pregnancy

Specific studies of Gardasil 9 in pregnant women were not conducted. The qHPV vaccine was used as an active control during the clinical development program for Gardasil 9.

During the clinical development of Gardasil 9; 2,586 women (1,347 in the Gardasil 9 group vs. 1,239 in the qHPV vaccine group) reported at least one pregnancy. The types of anomalies or proportion of pregnancies with an adverse outcome in individuals who received Gardasil 9 or qHPV vaccine were comparable and consistent with the general population (see section 4.6).

Prevention of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis (JoRRP) by vaccination of girls and women of childbearing potential

JoRRP is caused by upper airway infection primarily with HPV types 6 and 11, acquired vertically (mother-to-child) during childbirth. Observational studies in the US and Australia have shown that the introduction of qHPV vaccine since 2006 has led to declines in the incidence of JoRRP at population level.

5.2 Pharmacokinetic properties

Not applicable.

5.3 Preclinical safety data

A repeat dose toxicity study in rats, which included an evaluation of single-dose toxicity and local tolerance, revealed no special hazards to humans.

Gardasil 9 administered to female rats had no effects on mating performance, fertility, or embryonic/foetal development.

Gardasil 9 administered to female rats had no effects on development, behaviour, reproductive performance or fertility of the offspring. Antibodies against all 9 HPV types were transferred to the offspring during gestation and lactation.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium chloride
L-histidine
Polysorbate 80
Sodium borate
Water for injections

For adjuvant, see section 2.

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).

Do not freeze. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

Gardasil 9 should be administered as soon as possible after being removed from the refrigerator.

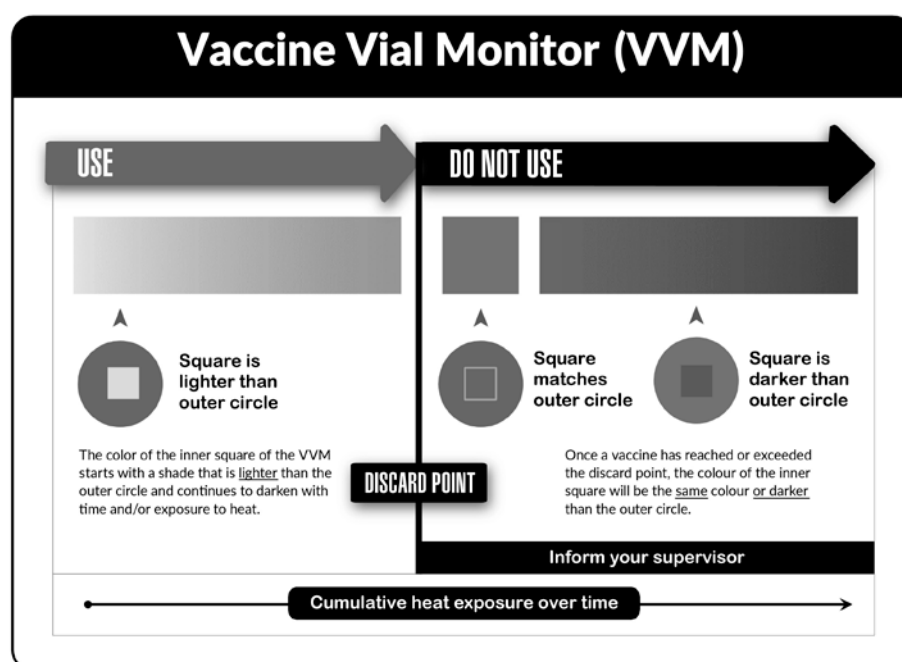
Stability data indicate that the vaccine components are stable for 96 hours when stored at temperatures from 8 °C to 40 °C or for 72 hours when stored at temperatures from 0 °C to 2 °C. At the end of this period Gardasil 9 should be used or discarded. These data are intended to guide healthcare professionals in case of temporary temperature excursion only.

6.5 Presentation

Vials

Gardasil 9 is supplied as a carton of ten 0.5-mL single-dose vials.

Figure 1: The Vaccine Vial Monitor



The Vaccine Vial Monitors (VVMs) are incorporated into the vial label of Gardasil 9 manufactured by Merck Sharp & Dohme LLC. The color dot which appears on the label of the vial is a VVM. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.

The interpretation of the VVM is simple. Focus on the central square. Its color will change progressively. As long as the color of this square is lighter than the color of the ring, then the vaccine can be used. As soon as the color of the central square is the same color as the ring or of a darker color than the ring, then the vial should be discarded.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Single-dose vial.

- Gardasil 9 may appear as a clear liquid with a white precipitate prior to agitation.

- Shake well before use to make a suspension. After thorough agitation, it is a white, cloudy liquid.
- Inspect the suspension visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Discard the vaccine if particulates are present and/or if it appears discoloured.
- Withdraw the 0.5 ml dose of vaccine from the single-dose vial using a sterile needle and syringe.
- Inject immediately using the intramuscular (IM) route, preferably in the deltoid area of the upper arm or in the higher anterolateral area of the thigh.
- The vaccine should be used as supplied. The full recommended dose of the vaccine should be used.

Any unused vaccine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

GARDASIL™9
[Vacuna 9-valente contra el virus del papiloma humano, recombinante]

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Suspensión inyectable Gardasil™9

Vacuna 9-valente contra el virus del papiloma humano (recombinante)

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	30 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	60 microgramos
Proteína ^{2,3} L1 del virus del papiloma humano ¹ de tipo 18	40 microgramos
Proteína ^{2,3} L1 del virus del papiloma humano ¹ de tipo 31	20 microgramos
Proteína ^{2,3} L1 del virus del papiloma humano ¹ de tipo 33	20 microgramos
Proteína ^{2,3} L1 del virus del papiloma humano ¹ de tipo 45	20 microgramos
Proteína ^{2,3} L1 del virus del papiloma humano ¹ de tipo 52	20 microgramos
Proteína ^{2,3} L1 del virus del papiloma humano ¹ de tipo 58	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.

³Adsorbido en adyuvante de hidroxifosfato de aluminio amorfo (0.5 miligramos de Al).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.

Líquido transparente con precipitado blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Gardasil 9 está indicado para la inmunización activa de personas a partir de los 9 años contra las siguientes enfermedades causadas por el VPH:

- lesiones premalignas y cánceres que afectan al cérvix, la vulva, la vagina y el ano causados por tipos de VPH vacunales
- verrugas genitales (*condiloma acuminata*) causadas por tipos específicos de VPH.

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

El uso de Gardasil 9 debe realizarse de conformidad con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Personas de 9 a 14 años inclusive en el momento de la primera inyección

Se puede administrar Gardasil 9 según un esquema de 2 dosis (0, 6 a 12 meses) (ver sección 5.1). La segunda dosis debe administrarse entre 5 y 13 meses después de la primera dosis. Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de que hayan transcurrido 5 meses desde la primera dosis, siempre debe administrarse una tercera dosis.

Se puede administrar Gardasil 9 según un esquema de 3 dosis (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 a partir de los 15 años en el momento de la primera inyección

Se debe administrar Gardasil 9 según un esquema de 3 dosis (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.

El uso de Gardasil 9 debe realizarse de conformidad con las recomendaciones oficiales.

Se recomienda que las personas que reciban una primera dosis de Gardasil 9 completen el ciclo de vacunación con Gardasil 9 (ver sección 4.4).

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

En el caso de Gardasil 9, no se han realizado estudios que utilicen un régimen mixto (intercambiabilidad) de vacunas contra el VPH.

Las personas previamente vacunadas con un régimen de 3 dosis de vacuna tetravalente frente a los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH (Gardasil), en adelante denominada vacuna qHPV, pueden recibir 3 dosis de Gardasil 9 (ver sección 5.1).

Población pediátrica (niños <9 años)

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

Forma de administración

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

Gardasil 9 no debe inyectarse por vía intravascular, subcutánea ni intradérmica. La vacuna no debe mezclarse en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o solución.

Para consultar las instrucciones de la manipulación de la vacuna antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Las personas con hipersensibilidad después de la administración previa de Gardasil 9 o Gardasil no deben recibir Gardasil 9.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

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 y supervisión 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 respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Esto puede estar acompañado de varios signos neurológicos como deterioro 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 vacunación. Es importante que existan procedimientos para evitar lesiones por desmayo.

La vacunación 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.

Como ocurre con cualquier vacuna, la vacunación con Gardasil 9 puede no proteger a todas las personas vacunadas.

La vacuna solo protegerá contra las enfermedades causadas por los tipos de VPH a los que está destinada (ver sección 5.1). Por lo tanto, se deben seguir tomando las precauciones adecuadas contra las enfermedades de transmisión sexual.

La vacuna 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 la vacuna tenga un efecto terapéutico. Por lo tanto, la vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal, de las lesiones displásicas cervicales, vulvares, vaginales y anales de alto grado, ni de las verrugas genitales. Tampoco está destinada a prevenir la progresión de otras lesiones establecidas relacionadas con el VPH.

Gardasil 9 no previene las lesiones debidas a un tipo de VPH asociado a la vacuna en individuos infectados por ese tipo de VPH en el momento de la vacunación.

La vacunación no reemplaza el examen sistemático del cérvix. Dado que ninguna vacuna es 100% eficaz y que Gardasil 9 no proporciona protección contra todos los tipos de VPH ni contra las infecciones por VPH presentes en el momento de la vacunación, el examen sistemático del cérvix sigue siendo de vital importancia y debe seguir las recomendaciones locales.

No existen datos sobre el uso de Gardasil 9 en personas con respuesta inmune alterada. Se han evaluado la seguridad y la inmunogenicidad de una vacuna qHPV en personas de 7 a 12 años infectadas por el virus de la 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, una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) 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 pueden producirse sangrados tras una administración intramuscular en estas personas.

Actualmente se están realizando estudios de seguimiento a largo plazo para determinar la duración de la protección (ver sección 5.1).

No existen datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que respalden la intercambiabilidad de Gardasil 9 con vacunas bivalentes o tetravalentes contra el VPH.

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

No se ha estudiado en ensayos clínicos la seguridad e inmunogenicidad en personas que hayan recibido inmunoglobulina o productos derivados de la sangre durante los 3 meses anteriores a la vacunación.

Uso con otras vacunas

Gardasil 9 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. 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 9 (ver sección 4.8).

Uso con anticonceptivos hormonales

En los estudios clínicos, el 60.2% de las mujeres de 16 a 26 años que recibieron Gardasil 9 utilizaron anticonceptivos hormonales durante el período de vacunación de los estudios clínicos. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar a las respuestas inmunes específicas del tipo de Gardasil 9.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos posteriores a la comercialización en mujeres embarazadas indican que Gardasil 9 no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal cuando se administra durante el embarazo.

Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Un registro de embarazos de seis años para Gardasil 9 realizó un seguimiento prospectivo de 180 mujeres, entre las cuales hubo 69 embarazos con resultados conocidos. Las frecuencias de aborto natural y defectos de nacimiento graves fueron del 4.3% de los embarazos (3/69) y del 4.5% de los niños nacidos vivos (3/67), respectivamente. Estas frecuencias fueron consistentes con las frecuencias de fondo estimadas. Estos datos respaldan hallazgos similares de un registro de embarazos de cinco años para la vacuna qHPV en el que se incluyeron 1640 embarazos con resultados conocidos.

Sin embargo, estos datos se consideran insuficientes para recomendar el uso de Gardasil 9 durante el embarazo. La vacunación debe posponerse hasta la finalización del embarazo (ver sección 5.1).

Lactancia

Gardasil 9 puede ser utilizado durante la lactancia.

Un total de 92 mujeres estaban en período de lactancia durante el período de vacunación de los estudios clínicos de Gardasil 9 en mujeres de 16 a 26 años. En los estudios, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable entre las mujeres en período de lactancia y las mujeres que no amamantaron. Además, el perfil de experiencias adversas de las mujeres en período de lactancia fue comparable al de las mujeres de la población general de seguridad. No se notificaron experiencias adversas graves relacionadas con la vacuna en lactantes durante el período de vacunación.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de Gardasil 9 en la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Gardasil 9 sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 “Reacciones adversas” pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

A. Resumen del perfil de seguridad

En 7 ensayos clínicos, se administró Gardasil 9 el día de la inscripción y aproximadamente 2 y 6 meses después. La seguridad se evaluó mediante vigilancia asistida por tarjeta de informe de vacunación (VRC) durante 14 días después de cada inyección de Gardasil 9. Un total de 15,776 personas (10,495 personas con edades comprendidas entre los 16 y los 26 años, y 5281 adolescentes con edades comprendidas entre los 9 y los 15 años en el momento de la inscripción) recibieron Gardasil 9. Un número reducido de personas (0.1%) abandonó el tratamiento debido a experiencias adversas.

En uno de estos ensayos clínicos en el que participaron 1053 adolescentes sin problemas de salud con edades comprendidas entre 11 y 15 años, la administración de la primera dosis de Gardasil 9 de forma concomitante con una vacuna combinada de recuerdo contra la difteria, el tétanos, la tos ferina [componente acelular] y la poliomielitis [inactivada] mostró que se notificaron más reacciones en el lugar de inyección (hinchazón, eritema), cefalea y pirexia. Las diferencias observadas fueron <10% y, en la mayoría de las personas, los eventos adversos fueron de intensidad leve a moderada (ver sección 4.5).

En un ensayo clínico en el que participaron 640 personas de 27 a 45 años y 570 personas de 16 a 26 años que recibieron Gardasil 9, el perfil de seguridad de Gardasil 9 fue comparable entre los dos grupos de edad.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con Gardasil 9 fueron reacciones adversas en el lugar de inyección (84.8% de los vacunados en los 5 días siguientes a cualquier visita de vacunación) y cefalea (13.2% de los vacunados en los 15 días siguientes a cualquier visita de vacunación). Estas reacciones adversas solían ser de intensidad leve o moderada.

B. Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia 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 $< 1/1000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Ensayos clínicos

En la Tabla 1, se presentan las reacciones adversas consideradas como posiblemente relacionadas con la vacunación y observadas en receptores de Gardasil 9 con una frecuencia de al menos el 1.0% de 7 ensayos clínicos (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 y 009, N= 15,776 personas) (ver sección 5.1 para la descripción de los ensayos clínicos).

Experiencia posterior a la comercialización

En la Tabla 1, también se incluyen los eventos adversos que se han notificado de manera espontánea durante el uso posterior a la comercialización de Gardasil 9 en todo el mundo. Sus frecuencias se estimaron a partir de los ensayos clínicos pertinentes.

Tabla 1: Reacciones adversas tras la administración de Gardasil 9 a partir de ensayos clínicos y eventos adversos a partir de datos posteriores a la comercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Linfadenopatía*
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Hipersensibilidad*
	Frecuencia no conocida	Reacciones anafilácticas*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Mareo
	Poco frecuente	Síncope a veces acompañado de movimientos tónico-clónicos*
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas
	Poco frecuente	Vómitos*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Urticaria*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Artralgia*, mialgia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	En la zona de inyección: dolor, hinchazón, eritema
	Frecuente	Pirexia, fatiga En la zona de inyección: prurito, cardenales
	Poco frecuente	Astenia*, escalofríos*, malestar*

* Eventos adversos notificados durante el uso posterior a la comercialización de Gardasil 9. La frecuencia se estimó a partir de los ensayos clínicos pertinentes. En el caso de los eventos no observados en ensayos clínicos, la frecuencia se indica como "Frecuencia no conocida".

Vacuna qHPV

En la Tabla 2, se incluyen las experiencias adversas que se notificaron de manera espontánea durante el uso posterior a la aprobación de la vacuna qHPV. La experiencia de seguridad posterior a la comercialización de la vacuna qHPV es relevante para Gardasil 9, ya que las vacunas contienen proteínas L1 del VPH de 4 de los mismos tipos de VPH.

Dado que estos eventos se notificaron voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia ni establecer, para todos los eventos, una relación causal con la exposición a la vacuna.

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas tras la comercialización de la vacuna qHPV

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida	Celulitis en el lugar de inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Púrpura trombocitopénica idiopática
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Reacciones anafilactoides, broncoespasmo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia no conocida	Encefalomiелitis diseminada aguda, Síndrome de Guillain Barré

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas, Vacunas contra el virus del papiloma humano, código ATC: J07BM03

Mecanismo de acción

Gardasil 9 es una vacuna recombinante 9-valente no infecciosa adyuvada. Se prepara a partir de partículas similares a virus (VLP) altamente purificadas de la proteína L1 de la cápside principal de los mismos 4 tipos de VPH (6, 11, 16, 18) de la vacuna qHPV y de otros 5 tipos de VPH (31, 33, 45, 52, 58). Utiliza el mismo adyuvante de hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo que la vacuna qHPV. Las VLP no pueden infectar células, reproducirse ni causar enfermedades. Se cree que la eficacia de las vacunas VLP de L1 está mediada por el desarrollo de una respuesta inmunitaria humoral. Los genotipos de la vacuna compuestos por los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 se denominarán tipos de VPH vacunales.

Según estudios epidemiológicos, se prevé que Gardasil 9 protegerá frente a los tipos de VPH que causan aproximadamente: 90% de los cánceres de cérvix, más del 95% de los adenocarcinomas *in situ* (AIS), 75-85% de las neoplasias intraepiteliales de cérvix de alto grado (CIN 2/3), 85-90% de los cánceres de vulva relacionados con el VPH, 90-95% de las neoplasias intraepiteliales de vulva de alto grado relacionadas con el VPH (VIN 2/3), 80-85% de cánceres vaginales relacionados con el VPH, 75-85% de neoplasia intraepitelial vaginal de alto grado relacionada con el VPH (VaIN 2/3), 90-95%

de cáncer anal relacionado con el VPH, 85-90% de neoplasia intraepitelial anal de alto grado relacionada con el VPH (AIN 2/3) y 90% de verrugas genitales.

La indicación de Gardasil 9 se basa en lo siguiente:

- La demostración de la eficacia de la vacuna qHPV para prevenir la infección persistente y la enfermedad relacionada con los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en mujeres de 16 a 45 años y varones de 16 a 26 años.
- La demostración de inmunogenicidad no inferior entre Gardasil 9 y la vacuna qHPV para los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en niñas de 9 a 15 años, y mujeres y hombres de 16 a 26 años. Puede inferirse que la eficacia de Gardasil 9 frente a la infección persistente y la enfermedad relacionadas con los tipos 6, 11, 16 o 18 del VPH es comparable a la de la vacuna qHPV.
- La demostración de la eficacia contra la infección persistente y las enfermedades relacionadas con los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH en niñas y mujeres de 16 a 26 años.
- La demostración de inmunogenicidad no inferior frente a los tipos de VPH Gardasil 9 en niños y niñas de 9 a 15 años, hombres de 16 a 26 años y mujeres de 27 a 45 años, en comparación con niñas y mujeres de 16 a 26 años.

Estudios clínicos de Gardasil 9

La eficacia o inmunogenicidad de Gardasil 9 se evaluó en diez estudios clínicos. Los estudios clínicos que evaluaron la eficacia de Gardasil 9 frente a placebo no fueron aceptables porque la vacunación contra el VPH se recomienda y se aplica en muchos países para la protección frente a la infección y la enfermedad por el VPH.

Por lo tanto, el estudio clínico pivotal (Protocolo 001) evaluó la eficacia de Gardasil 9 con la vacuna qHPV como comparador.

La eficacia frente a los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH se evaluó principalmente mediante una estrategia puente que demostró una inmunogenicidad comparable (medida por la media geométrica de los títulos [GMT]) de Gardasil 9 en comparación con la vacuna qHPV (Protocolo 001, GDS01C/Protocolo 009 y GDS07C/Protocolo 020).

En el estudio pivotal Protocolo 001, se evaluó la eficacia de Gardasil 9 frente a los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH en comparación con la vacuna qHPV en mujeres de 16 a 26 años (N= 14,204: 7099 recibieron Gardasil 9; 7105 recibieron la vacuna qHPV).

El Protocolo 002 evaluó la inmunogenicidad de Gardasil 9 en niñas y niños de 9 a 15 años y en mujeres de 16 a 26 años (N= 3066: 1932 niñas, 666 niños y 468 mujeres que recibieron Gardasil 9).

El Protocolo 003 evaluó la inmunogenicidad de Gardasil 9 en hombres de 16 a 26 años y en mujeres de 16 a 26 años (N= 2515: 1103 hombres heterosexuales [HM], 313 hombres que tienen sexo con hombres [MSM] y 1099 mujeres que recibieron Gardasil 9).

El Protocolo 004 evaluó la inmunogenicidad de Gardasil 9 en mujeres de 16 a 45 años (N= 1210: 640 mujeres de 27 a 45 años y 570 mujeres de 16 a 26 años).

Los Protocolos 005 y 007 evaluaron la administración concomitante de Gardasil 9 con vacunas recomendadas de forma rutinaria en niñas y niños de 11 a 15 años (N= 2295).

El Protocolo 006 evaluó la administración de Gardasil 9 a niñas y mujeres de 12 a 26 años previamente vacunadas con la vacuna qHPV (N= 921; 615 recibieron Gardasil 9 y 306 recibieron placebo).

El GDS01C/Protocolo 009 evaluó la inmunogenicidad de Gardasil 9 en niñas de 9 a 15 años (N= 600; 300 recibieron Gardasil 9 y 300 recibieron la vacuna qHPV).

El GDS07C/Protocolo 020 evaluó la inmunogenicidad de Gardasil 9 en hombres de 16 a 26 años (N= 500; 249 recibieron Gardasil 9 y 251 recibieron la vacuna qHPV).

El Protocolo 010 evaluó la inmunogenicidad de 2 dosis de Gardasil 9 en niñas y niños de 9 a 14 años y de 3 dosis de Gardasil 9 en niñas de 9 a 14 años y mujeres de 16 a 26 años (N= 1518; 753 niñas, 451 niños y 314 mujeres).

Estudios que respaldan la eficacia de Gardasil 9 contra los tipos 6, 11, 16, 18 del VPH

Eficacia de la vacuna qHPV contra los tipos 6, 11, 16, 18 del VPH

La eficacia y la efectividad a largo plazo de la vacuna qHPV frente a los criterios de valoración de la enfermedad relacionados con el VPH 6, 11, 16 y 18 se han demostrado en estudios clínicos en la población PPE (eficacia según protocolo). La población PPE estaba compuesta por personas que recibieron las 3 vacunaciones con la vacuna qHPV en el estudio de base en el plazo de 1 año desde la inscripción sin desviaciones importantes del protocolo del estudio, que eran seronegativas a los tipos de VPH pertinentes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y, entre las personas de 16 años o más en el momento de la inscripción en el estudio de base, PCR negativas a los tipos de VPH pertinentes antes de la dosis 1 hasta un mes después de la dosis 3 (mes 7).

En mujeres de 16 a 26 años (N= 20,541), la eficacia frente a CIN2/3, AIS o cáncer de cérvix relacionados con el VPH 16 y 18 fue del 98.2% (IC del 95%: 93.5, 99.8) tras un seguimiento de 4 años (mediana de 3.6 años); la eficacia contra las enfermedades relacionadas con el VPH 6, 11, 16 o 18 fue del 96.0% (IC del 95%: 92.3, 98.2) para CIN o AIS, 100% (IC del 95%: 67.2, 100) para VIN2/3, 100% (IC del 95%: 55.4, 100) para VaIN2/3, y 99.0% (IC del 95%: 96.2, 99.9) para las verrugas genitales.

En mujeres de 24 a 45 años (N= 3817), la eficacia frente a la infección persistente relacionada con el VPH 6, 11, 16 y 18, las verrugas genitales, las lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y los cánceres de cérvix fue del 88.7% (IC del 95%: 78.1, 94.8).

En hombres de 16 a 26 años (N= 4055), la eficacia frente a las enfermedades relacionadas con el VPH 6, 11, 16 o 18 fue del 74.9% (IC del 95%: 8.8, 95.4) para AIN 2/3 (mediana de duración del seguimiento de 2.15 años), del 100.0% (IC del 95%: -52.1, 100) para neoplasia intraepitelial peneana/perineal/perianal (PIN) 1/2/3, y 89.3% (IC del 95%: 65.3, 97.9) para las verrugas genitales (mediana de duración del seguimiento de 4 años).

En el estudio de registro de extensión a largo plazo para mujeres de 16 a 23 años (n= 2121), no se observaron casos de CIN de alto grado hasta aproximadamente los 14 años. En este estudio, se demostró estadísticamente una protección duradera hasta alrededor de los 12 años.

En las extensiones a largo plazo de los estudios clínicos, no se observaron casos de neoplasia intraepitelial de alto grado ni casos de verrugas genitales:

- hasta los 10.7 años en niñas (n= 369) y 10.6 años en niños (n= 326), de 9 a 15 años en el momento de la vacunación (mediana de seguimiento de 10.0 años y 9.9 años, respectivamente);
- hasta los 11.5 años en hombres (n= 917), de 16 a 26 años en el momento de la vacunación (seguimiento medio de 9.5 años); y hasta los 10.1 años en mujeres (n= 685), de 24 a 45 años en el momento de la vacunación (seguimiento medio de 8.7 años).

Puente de inmunogenicidad de la vacuna qHPV a Gardasil 9 para los tipos 6, 11, 16, 18 del VPH

La comparación de Gardasil 9 con la vacuna qHPV respecto a los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH se realizó en una población de mujeres de 16 a 26 años del Protocolo 001, niñas de 9 a 15 años del GDS01C/Protocolo 009 y hombres de 16 a 26 años del GDS07C/Protocolo 020.

Se realizó un análisis estadístico de no inferioridad en el mes 7 en el que se compararon las GMT cLIA anti-VPV 6, anti-VPV 11, anti-VPV 16 y anti-VPV 18 entre las personas a las que se administró Gardasil 9 y las personas a las que se administró Gardasil. Las respuestas inmunitarias, medidas por GMT, para Gardasil 9 no fueron inferiores a las respuestas inmunitarias para Gardasil (Tabla 3). En los estudios clínicos, entre el 98.2% y el 100% de quienes recibieron Gardasil 9 dieron seropositivos para anticuerpos contra los 9 tipos de vacunas en el mes 7 en todos los grupos analizados. En el Protocolo 001, las GMT para VPV 6, 11, 16 y 18 fueron comparables en las personas que recibieron la vacuna qHPV o Gardasil 9 durante al menos 3.5 años.

Tabla 3: Comparación de las respuestas inmunitarias (basadas en cLIA) entre Gardasil 9 y la vacuna qHPV para los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en la población PPI (Inmunogenicidad por protocolo)* de niñas de 9 a 15 años y mujeres y hombres de 16 a 26 años.

POBLACIÓN	Gardasil 9		Vacuna qHPV		Gardasil 9/ Vacuna qHPV	
	N (n)	GMT (IC del 95%) mMU [§] /ml	N (n)	GMT (IC del 95%) mMU [§] /ml	Relación GMT	(IC del 95%) [#]
Anti-VPH 6						
Niñas de 9 a 15 años	300 (273)	1679.4 (1518.9, 1856.9)	300 (261)	1565.9 (1412.2, 1736.3)	1.07	(0.93, 1.23)
Mujeres de 16 a 26 años	6792 (3993)	893.1 (871.7, 915.1)	6795 (3975)	875.2 (854.2, 896.8)	1.02	(0.99, 1.06) [¶]
Hombres de 16 a 26 años	249 (228)	758.3 (665.9, 863.4)	251 (226)	618.4 (554.0, 690.3)	1.23	(1.04, 1.45) [¶]
Anti-VPH 11						
Niñas de 9 a 15 años	300 (273)	1315.6 (1183.8, 1462.0)	300 (261)	1417.3 (1274.2, 1576.5)	0.93	(0.80, 1.08)
Mujeres de 16 a 26 años	6792 (3995)	666.3 (649.6, 683.4)	6795 (3982)	830.0 (809.2, 851.4)	0.80	(0.77, 0.83) [¶]
Hombres de 16 a 26 años	249 (228)	681.7 (608.9, 763.4)	251 (226)	769.1 (683.5, 865.3)	0.89	(0.76, 1.04) [¶]
Anti-VPH 16						
Niñas de 9 a 15 años	300 (276)	6739.5 (6134.5, 7404.1)	300 (270)	6887.4 (6220.8, 7625.5)	0.97	(0.85, 1.11) [¶]
Mujeres de 16 a 26 años	6792 (4032)	3131.1 (3057.1, 3206.9)	6795 (4062)	3156.6 (3082.3, 3232.7)	0.99	(0.96, 1.03) [¶]
Hombres de 16 a 26 años	249 (234)	3924.1 (3513.8, 4382.3)	251 (237)	3787.9 (3378.4, 4247.0)	1.04	(0.89, 1.21) [¶]
Anti-VPH 18						
Niñas de 9 a 15 años	300 (276)	1956.6 (1737.3, 2203.7)	300 (269)	1795.6 (1567.2, 2057.3)	1.08	(0.91, 1.29) [¶]
Mujeres de 16 a 26 años	6792 (4539)	804.6 (782.7, 827.1)	6795 (4541)	678.7 (660.2, 697.7)	1.19	(1.14, 1.23) [¶]
Hombres de 16 a 26 años	249 (234)	884.3 (766.4, 1020.4)	251 (236)	790.9 (683.0, 915.7)	1.12	(0.91, 1.37) [¶]

* La población PPI estaba formada por personas que recibieron las tres vacunaciones dentro de los intervalos de días predefinidos, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio, cumplieron los criterios predefinidos para el intervalo entre la visita del mes 6 y la del mes 7, fueron seronegativas a los tipos de VPH pertinentes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y, entre las mujeres de 16 a 26 años, fueron PCR negativas a los tipos de VPH pertinentes antes de la dosis 1 hasta un mes después de la dosis 3 (mes 7).

[§]mMU= unidades milli-Merck.

[¶]valor de p <0.001.

#La demostración de la no inferioridad exigía que el límite inferior del IC del 95% de la relación GMT fuera superior a 0.67.

IC= intervalo de confianza.

GMT= media geométrica de los títulos.

cLIA= inmunoensayo competitivo Luminex.

N= número de personas asignadas al azar al grupo de vacunación respectivo que recibieron al menos una inyección.

n= número de personas que han contribuido al análisis.

Estudios que respaldan la eficacia de Gardasil 9 contra los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH

La eficacia de Gardasil 9 en mujeres de 16 a 26 años se evaluó en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador activo (Protocolo 001) que incluyó un total de 14,204 mujeres (Gardasil 9= 7099; vacuna qHPV= 7105). Se realizó un seguimiento de las participantes hasta 67 meses después de la tercera dosis, con una duración media de 43 meses después de la tercera dosis.

Gardasil 9 fue eficaz en la prevención de la infección persistente y la enfermedad relacionadas con el VPH 31, 33, 45, 52 y 58 (Tabla 4). Gardasil 9 también redujo la incidencia de anomalías en la prueba de Papanicolaou relacionadas con el VPH 31, 33, 45, 52 y 58, procedimientos cervicales y genitales externos (es decir, biopsias) y procedimientos de terapia cervical definitiva (Tabla 4).

Tabla 4: Análisis de la eficacia de Gardasil 9 contra los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH en la población PPE[‡] de mujeres de 16 a 26 años

Criterio de valoración de la enfermedad	Gardasil 9 N= 7099		Vacuna qHPV N= 7105		% de eficacia** (IC del 95%)
	n	Número de casos*	n	Número de casos*	
CIN 2/3, AIS, cáncer de cérvix, VIN 2/3, VaIN 2/3, cáncer de vulva y cáncer de vagina relacionados con el VPH 31, 33, 45, 52, 58^a	6016	1	6017	38	97.4 (85.0, 99.9)
CIN 2/3 o AIS relacionada con VPH 31, 33, 45, 52, 58^a	5949	1	5943	35	97.1 (83.5, 99.9)
CIN2 relacionada con VPH 31, 33, 45, 52, 58	5949	1	5943	32	96.9 (81.5, 99.8)
CIN3 relacionada con VPH 31, 33, 45, 52, 58	5949	0	5943	7	100 (39.4, 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3 relacionada con VPH 31, 33, 45, 52, 58	6009	0	6012	3	100.0 (-71.5, 100.0)
Infección persistente relacionada con VPH 31, 33, 45, 52, 58 ≥ 6 meses[§]	5941	41	5955	946	96.0 (94.6, 97.1)
Infección persistente relacionada con VPH 31, 33, 45, 52, 58 ≥ 12 meses[¶]	5941	23	5955	657	96.7 (95.1, 97.9)
ASC-US relacionado con VPH 31, 33, 45, 52, 58 HR-VPH positivo o peor Papanicolaou[#] Anomalía	5883	37	5882	506	92.9 (90.2, 95.1)
Procedimientos de terapia cervical definitiva relacionados con el VPH 31, 33, 45, 52, 58[†]	6013	4	6014	41	90.2 (75.0, 96.8)

[‡]La población PPE estaba formada por personas que habían recibido las 3 vacunas en el plazo de un año desde su inscripción, que no habían tenido desviaciones importantes del protocolo del estudio, que habían tenido tratamiento previo (PCR negativa y seronegativos) al tipo o tipos de VPH pertinentes (tipos 31, 33, 45, 52 y 58) antes de la dosis 1 y que seguían siendo PCR negativos al tipo o tipos de VPH pertinentes hasta un mes después de la dosis 3 (mes 7).

N= número de personas asignadas al azar al grupo de vacunación respectivo que recibieron al menos una inyección.

n= número de personas que han contribuido al análisis.

[§]Infección persistente detectada en muestras de dos o más visitas consecutivas separadas por 6 meses (± 1 mes de ventana de visita).

[¶]Infección persistente detectada en muestras de tres o más visitas consecutivas separadas por 6 meses (± 1 mes de ventana de visita).

[#]Prueba de Papanicolaou.

IC= intervalo de confianza.

ASC-US= células escamosas atípicas de significado indeterminado.

HR= riesgo alto.

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

** Se realizó un seguimiento de las participantes hasta 67 meses después de la dosis 3 (mediana de 43 meses después de la dosis 3)

^aNo se diagnosticó ningún caso de cáncer de cuello de útero, VIN2/3, vulvar y vaginal en la población PPE

[†]Procedimiento de escisión electroquirúrgica de asa (LEEP) o conización

Evaluación adicional de la eficacia de Gardasil 9 frente a los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH

Dado que no se pudo evaluar la eficacia de Gardasil 9 frente a placebo, se realizaron los siguientes análisis exploratorios.

Evaluación de la eficacia de Gardasil 9 frente las enfermedades cervicales de alto grado causadas por los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 en la PPE

La eficacia de Gardasil 9 frente a las CIN 2 y peores relacionadas con los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 en comparación con la vacuna qHPV fue del 94.4% (IC del 95%: 78.8 a 99.0) con 2/5952 frente a 36/5947 casos. La eficacia de Gardasil 9 frente a las CIN 3 relacionadas con los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 en comparación con la vacuna qHPV fue del 100% (IC del 95%: 46.3; 100.0) con 0/5952 frente a 8/5947 casos.

Impacto de Gardasil 9 contra la biopsia cervical y la terapia definitiva relacionadas con los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 en la PPE

La eficacia de Gardasil 9 frente a la biopsia cervical relacionada con los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 en comparación con la vacuna qHPV fue del 95.9% (IC del 95%: 92.7; 97.9) con 11/6016 frente a 262/6018 casos. La eficacia de Gardasil 9 frente al tratamiento cervical definitivo (incluido el procedimiento de escisión electroquirúrgica de asa [LEEP] o la conización) relacionado con los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 en comparación con la vacuna qHPV fue del 90.7% (IC del 95%: 76.3; 97.0) con 4/6016 frente a 43/6018 casos.

Estudios de eficacia a largo plazo

Se está realizando un seguimiento de un subconjunto de personas durante 10 a 14 años después de la vacunación con Gardasil 9 para comprobar su seguridad, inmunogenicidad y eficacia frente a enfermedades clínicas relacionadas con los tipos de VPH de la vacuna.

En las extensiones a largo plazo de los estudios clínicos Protocolos 001 y 002, se observó eficacia en la población PPE. La población PPE estaba formada por personas:

- que recibieron las 3 vacunas en el plazo de 1 año desde la inscripción, sin desviaciones importantes del protocolo del estudio,
- que fueron seronegativos a los tipos de VPH de la vacuna pertinentes-antes de la dosis 1 y, entre las mujeres de 16 a 26 años, PCR negativas a los tipos de VPH de la vacuna pertinentes antes de la dosis 1 hasta un mes después de la dosis 3 (mes 7).

En el estudio de registro del Protocolo 001, no se observaron casos de CIN de alto grado relacionados con los tipos de VPH de la vacuna hasta 9.5 años después de la dosis 3 (mediana de seguimiento de 6.3 años) en mujeres (n= 1448) que tenían entre 16 y 26 años en el momento de la vacunación con Gardasil 9.

En el estudio de extensión del Protocolo 002, no se observaron casos de neoplasia intraepitelial de alto grado o verrugas genitales hasta 11.0 años después de la dosis 3 (mediana de seguimiento de 10.0 años) en niñas (n= 872) y hasta 10.6 años después de la dosis 3 (mediana de seguimiento de 9.9 años) en niños (n= 262) que tenían entre 9 y 15 años en el momento de la vacunación con Gardasil 9. Las tasas de incidencia de infecciones persistentes de 6 meses relacionadas con los tipos de VPH de la vacuna en niñas y niños observadas durante el estudio fueron de 52.4 y 54.6 por 10,000 años-persona, respectivamente, y dentro de los rangos de las tasas de incidencia esperadas en cohortes vacunadas de edad similar (basadas en los resultados de estudios de eficacia previos de Gardasil 9 y la vacuna qHPV).

Inmunogenicidad

No se ha determinado el título mínimo de anti-VPH que confiere eficacia protectora.

Para evaluar la inmunogenicidad frente a cada tipo de VPH vacunal se utilizaron inmunoensayos específicos para cada tipo con estándares específicos para cada tipo. Estos ensayos midieron los anticuerpos contra epítomos neutralizantes para cada tipo de VPH. Las escalas de estos ensayos son exclusivas de cada tipo de VPH, por lo que no es posible realizar comparaciones entre tipos ni con otros ensayos.

Respuesta inmunitaria a Gardasil 9 en el mes 7

La inmunogenicidad se midió mediante (1) el porcentaje de personas seropositivas a los anticuerpos contra el tipo de VPH correspondiente de la vacuna, y (2) la media geométrica de los títulos (GMT).

Gardasil 9 indujo respuestas sólidas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16, anti-VPH 18, anti-VPH 31, anti-VPH 33, anti-VPH 45, anti-VPH 52 y anti-VPH 58 medidas en el mes 7, en los Protocolos 001, 002, 004, 005, 007 y GDS01C/Protocolo 009. En los estudios clínicos, entre el 99.2% y el 100% de las personas que recibieron Gardasil 9 dieron positivo en anticuerpos contra los 9 tipos de vacunas en el mes 7 en todos los grupos analizados. Las GMT fueron más altas en niñas y niños que en mujeres de 16 a 26 años, y más altas en niños que en niñas y mujeres. Como se esperaba para las mujeres de 27 a 45 años (Protocolo 004), las GMT observadas fueron inferiores a las observadas en las mujeres de 16 a 26 años.

Las respuestas anti-VPH en el mes 7 entre niñas/niños de 9 a 15 años fueron comparables a las respuestas anti-VPH en mujeres de 16 a 26 años en la base de datos combinada de estudios de inmunogenicidad para Gardasil 9.

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

En el Protocolo 003, las GMT de anticuerpos anti-VPH en el mes 7 entre niños y hombres (HM) de 16 a 26 años fueron comparables a las GMT de anticuerpos anti-VPH entre niñas y mujeres de 16 a 26 años para los tipos de VPH de la vacuna. También se observó una alta inmunogenicidad en MSM de 16 a 26 años, aunque menor que en los HM, de forma similar a la vacuna qHPV. En el Protocolo 020/GDS07C, las GMT de anticuerpos anti-VPH en el mes 7 entre los niños y los hombres (HM) de 16 a 26 años fueron comparables a las GMT de anticuerpos anti-VPH entre los niños y los hombres (HM) de 16 a 26 años administrados con la vacuna qHPV para los VPH 6, 11, 16 y 18. Estos resultados respaldan la eficacia de Gardasil 9 en la población masculina.

En el Protocolo 004, las GMT de anticuerpos anti-VPH en el mes 7 entre mujeres de 27 a 45 años no fueron inferiores a las GMT de anticuerpos anti-VPH entre niñas y mujeres de 16 a 26 años para los VPH 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 con relaciones GMT entre 0.66 y 0.73. En un análisis post hoc para el VPH 6 y 11, las relaciones GMT fueron de 0.81 y 0.76 respectivamente. Estos resultados respaldan la eficacia de Gardasil 9 en mujeres de 27 a 45 años.

Persistencia de la respuesta inmune a Gardasil 9

En la extensión del seguimiento a largo plazo de los estudios clínicos Protocolos 001 y 002, se observó la persistencia de las respuestas de anticuerpos:

- durante al menos 5 años en mujeres que tenían entre 16 y 26 años en el momento de la vacunación con Gardasil 9, según el tipo de VPH, entre el 78% y el 100% fueron seropositivas; sin embargo, la eficacia se mantuvo en todas ellas independientemente del estado de seropositividad para cualquier tipo de VPH de la vacuna hasta el final del estudio (hasta 67 meses después de la dosis 3; mediana de la duración del seguimiento de 43 meses después de la dosis 3),
- durante al menos 10 años en niñas y niños que tenían entre 9 y 15 años en el momento de la vacunación con Gardasil 9; según el tipo de VPH, entre el 81% y el 98% de las personas fueron seropositivas.

Evidencia de respuesta anamnésica (memoria inmunitaria)

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, las mujeres (n= 150) que recibieron 3 dosis de Gardasil 9 en el Protocolo 001 y una dosis de provocación 5 años más tarde mostraron una respuesta anamnésica rápida y fuerte que superó las GMT anti-VPH observadas 1 mes después de la dosis 3.

Administración de Gardasil 9 a personas previamente vacunadas con la vacuna qHPV

El Protocolo 006 evaluó la inmunogenicidad de Gardasil 9 en 921 niñas y mujeres (de 12 a 26 años) que habían sido vacunadas previamente con la vacuna qHPV. Para las personas que recibieron Gardasil 9 después de haber recibido 3 dosis de la vacuna qHPV, hubo un intervalo de al menos 12 meses entre la finalización de la vacunación con la vacuna qHPV y el inicio de la vacunación con Gardasil 9 con un régimen de 3 dosis (el intervalo de tiempo osciló entre aproximadamente 12 y 36 meses).

La seropositividad a los tipos de VPH de la vacuna en la población por protocolo osciló entre el 98.3% y el 100% en el mes 7 en las personas que recibieron Gardasil 9. Las GMT de los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 fueron superiores a las de la población que no había recibido previamente la vacuna qHPV en otros estudios, mientras que las GMT de los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58 fueron inferiores. Se desconoce el significado clínico de esta observación.

Inmunogenicidad en personas infectadas por el VIH

No se ha realizado ningún estudio clínico de Gardasil 9 en personas infectadas por el VIH.

Se ha realizado un estudio que documenta la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna qHPV en 126 personas infectadas por el VIH de entre 7 y 12 años con un porcentaje inicial de CD4 ≥ 15 y al menos 3 meses de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) para las personas con un porcentaje de CD4 < 25 (de las cuales 96 recibieron la vacuna qHPV). La seroconversión a los cuatro antígenos se produjo en más del 96% de las personas. Las GMT fueron algo inferiores a las notificadas 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 9 con un esquema de 2 dosis en personas de 9 a 14 años

El Protocolo 010 midió las respuestas de anticuerpos frente a los 9 tipos de VPH tras la vacunación con Gardasil 9 en las siguientes cohortes: niñas y niños de 9 a 14 años que recibieron 2 dosis con un intervalo de 6 o 12 meses (+/- 1 mes); niñas de 9 a 14 años que recibieron 3 dosis (a los 0, 2 y 6 meses); y mujeres de 16 a 26 años que recibieron 3 dosis (a los 0, 2 y 6 meses).

Un mes después de la última dosis del régimen asignado, entre el 97.9% y el 100% de las personas de todos los grupos resultaron seropositivas a los anticuerpos contra los 9 tipos de VPH vacunales. Las GMT fueron más elevadas en las niñas y niños que recibieron 2 dosis de Gardasil 9 (a los 0, 6 meses o a los 0, 12 meses) que en las niñas y mujeres de 16 a 26 años que recibieron 3 dosis de Gardasil 9 (a los 0, 2, 6 meses) para cada uno de los 9 tipos de VPH vacunales. Sobre la base de este puente de inmunogenicidad, se infiere la eficacia de un régimen de 2 dosis de Gardasil 9 en niñas y niños de 9 a 14 años.

En el mismo estudio, en niñas y niños de 9 a 14 años, las GMT un mes después de la última dosis de vacuna fueron inferiores en términos numéricos para algunos tipos vacunales después de una pauta de 2 dosis que después de una pauta de 3 dosis (es decir, los tipos de VPH 18, 31, 45 y 52 después de 0, 6 meses y el tipo de VPH 45 después de 0, 12 meses). Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

En las niñas y los niños que recibieron 2 dosis con un intervalo de 6 o 12 meses (+/- 1 mes), se demostró la persistencia de la respuesta de anticuerpos hasta el mes 36. Según el tipo de VPH, fueron seropositivos entre el 81% y el 99% de las niñas y los niños que recibieron 2 dosis con un intervalo de 6 meses y entre el 88% y el 100% de las niñas y los niños que recibieron 2 dosis con un intervalo de 12 meses. En el mes 36, las GMT de las niñas y niños de 9 a 14 años que recibieron 2 dosis con un intervalo de 6 meses (+/- 1 mes) siguieron sin ser inferiores a las GMT de las mujeres de 16 a 26 años que recibieron 3 dosis de Gardasil 9.

En un ensayo clínico, se ha demostrado la persistencia de la respuesta de anticuerpos durante al menos 10 años en niñas de 9 a 13 años que recibieron 2 dosis de la vacuna qHPV.

No se ha establecido la duración de la protección de una pauta de 2 dosis de Gardasil 9.

Embarazo

No se realizaron estudios específicos de Gardasil 9 en mujeres embarazadas. La vacuna qHPV se utilizó como control activo durante el programa de desarrollo clínico de Gardasil 9.

Durante el desarrollo clínico de Gardasil 9, 2586 mujeres (1347 en el grupo de Gardasil 9 frente a 1239 en el grupo de la vacuna qHPV) notificaron al menos un embarazo. Los tipos de anomalías o la proporción de embarazos con un resultado adverso en las personas que recibieron Gardasil 9 o la vacuna qHPV fueron comparables y coherentes con la población general (ver sección 4.6).

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 la vacuna qHPV 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

Un estudio de toxicidad a dosis repetidas en ratas, que incluyó una evaluación de la toxicidad a dosis única y de la tolerancia local, no reveló riesgos especiales para los seres humanos.

Gardasil 9 administrado a ratas hembras no tuvo efectos sobre el apareamiento, la fertilidad o el desarrollo embrionario/fetal.

Gardasil 9 administrado a ratas hembras no tuvo efectos sobre el desarrollo, el comportamiento, el rendimiento reproductivo o la fertilidad de las crías. Los anticuerpos contra los 9 tipos de VPH se transfirieron a las crías durante la gestación y la lactancia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
L-histidina
Polisorbato 80

Borato sódico
Agua para inyecciones

Para el adyuvante, ver 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 nevera (2 °C – 8 °C).

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

Gardasil 9 debe administrarse lo antes posible tras sacarlo de la nevera.

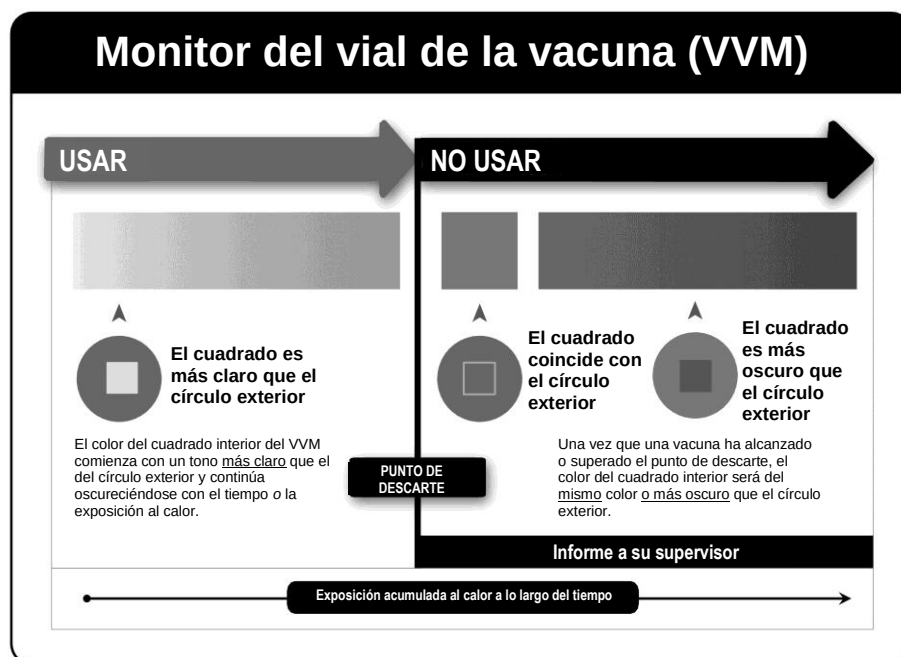
Los datos de estabilidad indican que los componentes de la vacuna son estables durante 96 horas cuando se almacenan a temperaturas de 8 °C a 40 °C o durante 72 horas cuando se almacenan a temperaturas de 0 °C a 2 °C. Al final de este período, Gardasil 9 debe utilizarse o desecharse. Estos datos están destinados a orientar a los profesionales sanitarios únicamente en caso de variaciones temporales de la temperatura.

6.5 Presentación

Viales

Gardasil 9 se presenta en una caja de diez viales monodosis de 0.5 ml.

Figura 1: El monitor del vial de la vacuna



Los monitores de viales de vacunas (VVM) están incorporados en la etiqueta del vial de Gardasil 9 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 al tiempo y a la temperatura 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. Su 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 de eliminación y otras manipulaciones

Vial monodosis.

- Gardasil 9 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 de la parte superior 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.

GARDASIL™9
[Vaccin 9-valent contre le papillomavirus humain, recombinant]

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™9 suspension injectable
 Vaccin 9-valent contre le papillomavirus humain (recombinant)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0,5 mL) contient approximativement :

Protéine L1 de papillomavirus ¹ humain de type 6 ^{2,3}	30 microgrammes
Protéine L1 de papillomavirus ¹ humain de type 11 ^{2,3}	40 microgrammes
Protéine L1 de papillomavirus ¹ humain de type 16 ^{2,3}	60 microgrammes
Protéine L1 de papillomavirus ¹ humain de type 18 ^{2,3}	40 microgrammes
Protéine L1 de papillomavirus ¹ humain de type 31 ^{2,3}	20 microgrammes
Protéine L1 de papillomavirus ¹ humain de type 33 ^{2,3}	20 microgrammes
Protéine L1 de papillomavirus ¹ humain de type 45 ^{2,3}	20 microgrammes
Protéine L1 de papillomavirus ¹ humain de type 52 ^{2,3}	20 microgrammes
Protéine L1 de papillomavirus ¹ humain de type 58 ^{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 : 0,5 mg) comme adjuvant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.
 Liquide limpide avec précipité blanc.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Gardasil 9 est indiqué pour l’immunisation active de patients à partir de l’âge de 9 ans contre les maladies suivantes dues au HPV :

- Lésions précancéreuses et cancers touchant le col de l’utérus, la vulve, le vagin et l’anus dus aux types de HPV vaccinaux
- Verrues génitales (*condylomes acuminés*) dus à des types spécifiques de HPV.

Voir rubriques 4.4 et 5.1 pour obtenir d’importantes informations sur les données étayant ces indications.

Gardasil 9 doit être utilisé selon les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Sujets âgés de 9 à 14 ans révolus au moment de la première injection

Gardasil 9 peut être administré selon un schéma en 2 doses (0, 6 à 12 mois) (voir rubrique 5.1). La deuxième dose doit être administrée entre 5 et 13 mois après la première. Si la deuxième dose de vaccin est administrée moins de 5 mois après la première, une troisième dose doit toujours être administrée.

Gardasil 9 peut être administré selon un schéma en 3 doses (0, 2, 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 âgés de 15 ans ou plus au moment de la première injection

Gardasil 9 doit être administré selon un schéma en 3 doses (0, 2, 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 9 doit être utilisé selon les recommandations officielles.

Il est recommandé aux personnes qui reçoivent une première dose de Gardasil 9 de terminer le schéma de vaccination avec Gardasil 9 (voir rubrique 4.4).

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

Aucune étude utilisant un schéma mixte (interchangeabilité) de vaccins HPV n'a été menée sur Gardasil 9.

Les sujets précédemment vaccinés avec un schéma en 3 doses d'un vaccin quadrivalent contre les HPV de types 6, 11, 16 et 18 (Gardasil), ci-après appelé vaccin qHPV, peuvent recevoir 3 doses de Gardasil 9 (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique (enfants < 9 ans)

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

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 9 ne doit pas être injecté par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique. Le vaccin ne doit être mélangé à aucun autre vaccin ou solution dans la même seringue.

Pour les instructions concernant la manipulation du vaccin avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les personnes ayant présenté une hypersensibilité suite à une administration antérieure de Gardasil 9 ou de Gardasil ne doivent pas recevoir Gardasil 9.

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 et une supervision doivent toujours être immédiatement disponibles 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 être suivies 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.

La vaccination doit être différée chez les patients atteints d'une maladie fébrile sévère aiguë. 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.

Comme tous les vaccins, la vaccination par Gardasil 9 peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés.

Le vaccin ne protégera que contre les maladies causées par les types de HPV ciblés par le vaccin (voir rubrique 5.1). Par conséquent, les mesures de précaution appropriées vis-à-vis des maladies sexuellement transmissibles doivent continuer à être prises.

Le vaccin 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. Le vaccin n'a pas démontré d'effet thérapeutique. Le vaccin n'est donc pas indiqué pour le traitement du cancer du col de l'utérus, vulvaire, vaginal et de l'anus, des dysplasies de haut grade du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus 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 9 ne prévient pas la survenue de lésions dues à un type de HPV ciblé par le vaccin chez les sujets infectés par ce type de HPV au moment de la vaccination.

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 9 ne protège pas contre tous les types de HPV ou contre des infections à HPV déjà présentes au moment de la vaccination, le dépistage de routine du cancer du col de l'utérus reste très important et doit se faire selon les recommandations locales.

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de Gardasil 9 chez les sujets ayant une réponse immunitaire altérée. La tolérance et l'immunogénicité d'un vaccin qHPV 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 suite à l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur puissant, une anomalie génétique, une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou pour d'autres causes, peuvent ne pas répondre au vaccin.

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

Des études de suivi à long terme sont en cours pour déterminer la durée de protection (voir rubrique 5.1).

Aucune donnée de tolérance, d'immunogénicité ou d'efficacité n'est disponible pour étayer l'interchangeabilité de Gardasil 9 avec des vaccins HPV bivalents ou quadrivalents.

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

La sécurité et l'immunogénicité des sujets ayant reçu des immunoglobulines ou des produits dérivés du sang au cours des 3 mois précédant la vaccination n'ont pas été analysées lors d'études cliniques.

Utilisation avec d'autres vaccins

Gardasil 9 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 en anticorps vis-à-vis des composants de chaque vaccin. 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 9 (voir rubrique 4.8).

Utilisation avec des contraceptifs hormonaux

Dans les études cliniques, 60,2 % des femmes de 16 à 26 ans ayant reçu Gardasil 9 utilisaient des contraceptifs hormonaux pendant la période de vaccination des études cliniques. L'utilisation de contraceptifs hormonaux n'a pas semblé affecter les réponses immunitaires spécifiques au type à Gardasil 9.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données après mise sur le marché chez la femme enceinte n'ont mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né de Gardasil 9 lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Un registre des grossesses sur six ans pour Gardasil 9 a suivi de manière prospective 180 femmes et enregistré 69 grossesses à l'issue connue. La fréquence des fausses couches et des malformations congénitales majeures était de 4,3 % des grossesses (3/69) et 4,5 % des nourrissons nés vivants (3/67), respectivement. Ces données étaient conformes à l'estimation des fréquences de base. Ces données étaient les résultats similaires d'un registre des grossesses sur cinq ans pour le vaccin qHPV incluant 1 640 grossesses à l'issue connue.

Toutefois, ces données sont considérées comme insuffisantes pour recommander l'utilisation de Gardasil 9 pendant la grossesse. La vaccination doit être différée jusqu'à la fin de la grossesse (voir rubrique 5.1).

Allaitement

Gardasil 9 peut être utilisé pendant l'allaitement.

Au total, 92 femmes ont allaité pendant la période de vaccination des études cliniques concernant Gardasil 9 chez des femmes de 16 à 26 ans. Lors des études, l'immunogénicité du vaccin était comparable chez les mères allaitant et les femmes n'allaitant pas. En outre, le profil d'effets indésirables chez les femmes qui allaitaient était comparable à celui des femmes de la population de sécurité générale. Aucun effet indésirable grave lié au vaccin n'a été signalé chez les nourrissons allaités pendant la période de vaccination.

Fertilité

Aucune donnée humaine n'est disponible concernant l'effet de Gardasil 9 sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Gardasil 9 n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, certains des effets mentionnés à la rubrique 4.8 « Effets indésirables » peuvent temporairement affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

A. Résumé du profil de tolérance

Dans 7 essais cliniques, les sujets ont reçu Gardasil 9 le jour de leur inclusion, puis environ 2 et 6 mois plus tard. La sécurité a été évaluée à l'aide d'un carnet de surveillance pendant 14 jours après chaque injection de Gardasil 9. Au total, 15 776 sujets (10 495 âgés de 16 à 26 ans et 5 281 adolescents âgés de 9 à 15 ans à l'inclusion) ont reçu Gardasil 9. Peu de sujets (0,1 %) ont arrêté l'étude en raison d'effets indésirables.

Lors de l'une de ces études cliniques incluant 1 053 adolescents en bonne santé âgés de 11 à 15 ans, l'administration de la première dose de Gardasil 9 en concomitance avec un vaccin combiné de rappel diphtérique, tétanique, coquelucheux [acellulaire, composant] et poliomyélitique [inactivé] a entraîné le signalement d'un plus grand nombre de réactions au site d'injection (tuméfaction, érythème), de céphalées et de fièvres. Les différences observées étaient < 10 % et chez la majorité des sujets, les événements indésirables ont été rapportés avec une intensité légère à modérée (voir rubrique 4.5).

Dans une étude clinique incluant 640 sujets de 27 à 45 ans et 570 de 16 à 26 ans ayant reçu Gardasil 9, le profil de tolérance de Gardasil 9 était comparable entre les deux groupes d'âge.

Les effets indésirables les plus fréquents observés avec Gardasil 9 étaient les réactions au site d'injection (84,8 % des vaccinés dans les 5 jours suivant toute visite de vaccination) et les céphalées (13,2 % des vaccinés dans les 15 jours suivant toute visite de vaccination). Ces effets indésirables étaient généralement d'intensité légère ou modérée.

B. Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Études cliniques

Le tableau 1 présente les effets indésirables considérés comme au moins possiblement liés à la vaccination et observés chez des sujets ayant reçu Gardasil 9 à une fréquence d'au moins 1,0 % lors de 7 études cliniques (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 et 009, N = 15 776 sujets) (voir rubrique 5.1 pour une description des études cliniques).

Expérience après la mise sur le marché

Le tableau 1 inclut également les événements indésirables qui ont été spontanément rapportés lors de l'utilisation après la mise sur le marché de Gardasil 9 dans le monde entier. Leur fréquence a été estimée sur la base des études cliniques pertinentes.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés suite à l'administration de Gardasil 9 issus des études cliniques et issus des données après mise sur le marché

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Lymphadénopathie*
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité*
	Fréquence indéterminée	Réactions anaphylactiques*
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée
	Fréquent	Sensation vertigineuse
	Peu fréquent	Syncope parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques*
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausée
	Peu fréquent	Vomissement*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Urticaire*
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Peu fréquent	Arthralgie*, myalgie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Au site d'injection : douleur, tuméfaction, érythème
	Fréquent	Fièvre, fatigue, Au site d'injection : prurit, bleus
	Peu fréquent	Asthénie*, frissons*, malaise*

*Événements indésirables rapportés pendant l'utilisation après mise sur le marché de Gardasil 9. La fréquence a été estimée à l'aide des études cliniques pertinentes. Pour les événements non observés lors d'études cliniques, la fréquence est indiquée comme « fréquence indéterminée ».

Vaccin qHPV

Le tableau 2 inclut les effets indésirables qui ont été rapportés spontanément lors de l'utilisation après mise sur le marché du vaccin qHPV. L'expérience de sécurité après mise sur le marché avec le vaccin qHPV est pertinente pour Gardasil 9 étant donné que les vaccins contiennent les protéines L1 de 4 types de HPV identiques.

Étant donné que ces événements ont été signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au vaccin pour tous les événements.

Tableau 2 : Effets indésirables signalés lors de l'utilisation après mise sur le marché du vaccin qHPV

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquence indéterminée	Cellulite au site d'injection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Purpura thrombocytopénique idiopathique
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Réactions anaphylactoïdes, bronchospasme
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	Encéphalomyélite disséminée aiguë, syndrome de Guillain-Barré

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

Aucun cas de surdosage n'a été déclaré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccins, vaccins contre le papillomavirus, code ATC : J07BM03

Mécanisme d'action

Gardasil 9 est un vaccin adjuvé 9-valent recombinant non-infectieux. Il est préparé à partir de pseudo particules virales (VLP, Virus Like Particles) hautement purifiées de la principale protéine L1 de la capsid des quatre types de HPV (6, 11, 16 et 18) présents dans le vaccin qHPV et de 5 types de HPV supplémentaires (31, 33, 45, 52, 58). Il emploie le même adjuvant (sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe) que le vaccin qHPV. Les VLP ne peuvent pas infecter les cellules, se multiplier, ni provoquer de maladie. On pense que l'efficacité des vaccins VLP L1 résulte du développement d'une réponse immunitaire à médiation humorale. Les génotypes du vaccin composé des HPV de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 seront désignés comme types de HPV vaccinaux.

Sur la base d'études d'épidémiologie, Gardasil 9 devrait protéger contre les types de HPV entraînant environ : 90 % des cancers cervicaux, plus de 95 % des adénocarcinomes *in situ* (AIS), 75-85 % des néoplasies intraépithéliales cervicales de haut grade (CIN 2/3), 85-90 % des cancers vulvaires liés au HPV, 90-95 % des néoplasies intraépithéliales vulvaires de haut grade liées au HPV (VIN 2/3), 80-85 % des cancers vaginaux liés au HPV, 75-85 % des néoplasies intraépithéliales vaginales de haut grade liées au HPV (VaIN 2/3), 90-95 % des cancers de l'anus liés au HPV, 85-90 % des néoplasies anales intraépithéliales de haut grade liées au HPV (AIN 2/3) et 90 % des verrues génitales.

L'indication de Gardasil 9 repose sur :

- la démonstration de l'efficacité du vaccin qHPV dans la prévention de l'infection persistante et de la maladie liée aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 chez les femmes de 16 à 45 ans et les hommes de 16 à 26 ans.
- la démonstration d'une immunogénicité non-inférieure entre Gardasil 9 et le vaccin qHPV pour les HPV de types 6, 11, 16 et 18 chez les filles de 9 à 15 ans, les femmes et les hommes de 16 à 26 ans ; on peut en déduire que l'efficacité de Gardasil 9 contre l'infection persistante et la maladie liée aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 est comparable à celle du vaccin qHPV.
- la démonstration de l'efficacité contre l'infection persistante et la maladie liée aux HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58 chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans et
- la démonstration d'une immunogénicité non-inférieure contre les types de HPV contenus dans Gardasil 9 chez les garçons et les filles de 9 à 15 ans, les hommes de 16 à 26 ans et les femmes de 27 à 45 ans, en comparaison avec les filles et les femmes de 16 à 26 ans.

Études cliniques sur Gardasil 9

L'efficacité et/ou l'immunogénicité de Gardasil 9 ont été évaluées dans dix études cliniques. Les études cliniques évaluant l'efficacité de Gardasil 9 en comparaison avec un placebo n'étaient pas acceptables car la vaccination contre le HPV est recommandée et mise en œuvre dans de nombreux pays pour la protection contre l'infection et la maladie causées par le HPV.

Par conséquent, l'étude clinique pivot (Protocole 001) a évalué l'efficacité de Gardasil 9 en utilisant le vaccin qHPV comme comparateur.

L'efficacité contre les HPV de types 6, 11, 16 et 18 a été principalement évaluée à l'aide d'une stratégie de transition ayant démontré une immunogénicité comparable (telle que mesurée par la moyenne géométrique des titres [MGT]) de Gardasil 9 par rapport à celle du vaccin qHPV (Protocole 001, GDS01C/Protocole 009 et GDS07C/Protocole 020).

Dans l'étude pivot du Protocole 001, l'efficacité de Gardasil 9 contre les HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58 a été évaluée par rapport à celle du vaccin qHPV chez les femmes de 16 à 26 ans (N = 14 204 : 7 099 recevant Gardasil 9 ; 7 105 recevant le vaccin qHPV).

L'étude du Protocole 002 a évalué l'immunogénicité de Gardasil 9 chez les filles et les garçons de 9 à 15 ans et les femmes de 16 à 26 ans (N = 3 066 : 1 932 filles ; 666 garçons et 468 femmes recevant Gardasil 9).

L'étude du Protocole 003 a évalué l'immunogénicité de Gardasil 9 chez les hommes de 16 à 26 ans et les femmes de 16 à 26 ans (N = 2 515 : 1 103 hommes hétérosexuels [HM] ; 313 hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes [MSM] et 1 099 femmes recevant Gardasil 9).

L'étude du Protocole 004 a évalué l'immunogénicité de Gardasil 9 chez les femmes de 16 à 45 ans (N = 1 210 : 640 femmes de 27 à 45 ans et 570 femmes de 16 à 26 ans).

Les études des Protocoles 005 et 007 ont évalué Gardasil 9 administré en concomitance avec des vaccins systématiquement recommandés chez les filles et les garçons de 11 à 15 ans (N = 2 295).

L'étude du Protocole 006 a évalué l'administration de Gardasil 9 à des filles et des femmes de 12 à 26 ans précédemment vaccinées avec le vaccin qHPV (N = 921 ; 615 avec Gardasil 9 et 306 avec un placebo).

L'étude GDS01C/Protocole 009 a évalué l'immunogénicité de Gardasil 9 chez les filles de 9 à 15 ans (N = 600 ; 300 recevant Gardasil 9 et 300 recevant le vaccin qHPV).

L'étude GDS07C/Protocole 020 a évalué l'immunogénicité de Gardasil 9 chez les hommes de 16 à 26 ans (N = 500 ; 249 recevant Gardasil 9 et 251 recevant le vaccin qHPV).

L'étude du Protocole 010 a évalué l'immunogénicité de 2 doses de Gardasil 9 chez les filles et les garçons de 9 à 14 ans et 3 doses de Gardasil 9 chez les filles de 9 à 14 ans et les femmes de 16 à 26 ans (N = 1 518 ; 753 filles ; 451 garçons et 314 femmes).

Études étayant l'efficacité de Gardasil 9 contre les HPV de types 6, 11, 16, 18

Efficacité du vaccin qHPV contre les HPV de types 6, 11, 16, 18

L'efficacité potentielle et l'efficacité réelle à long terme du vaccin qHPV contre les critères d'évaluation (maladies liées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18) ont été démontrées lors d'études cliniques sur la population d'efficacité per protocole (PPE, Per Protocol Efficacy). La population PPE était composée de sujets ayant reçu les 3 vaccinations avec le vaccin qHPV lors de l'étude de base dans l'année suivant leur recrutement sans déviations majeures par rapport au protocole de l'étude, étant séronégatifs au(x) type(s) de HPV concerné(s) (types 6, 11, 16 et 18) avant la dose 1 et, chez les sujets âgés de 16 ans et plus au moment du recrutement dans l'étude de base, ayant un test PCR négatif au(x) type(s) de HPV concerné(s) avant la dose 1 jusqu'à un mois après la dose 3 (Mois 7).

Chez les femmes de 16 à 26 ans (N = 20 541), l'efficacité contre la CIN 2/3, l'AIS ou le cancer cervical lié aux HPV 16 et 18 était de 98,2 % (IC à 95 % : 93,5 ; 99,8) sur la base d'un suivi sur 4 ans (médiane de 3,6 ans) ; l'efficacité contre les maladies liées aux HPV 6, 11, 16 ou 18 était de 96,0 % (IC à 95 % : 92,3 ; 98,2) pour la CIN ou l'AIS, de 100 % (IC à 95 % : 67,2 ; 100) pour la VIN 2/3, de 100 % (IC à 95 % : 55,4 ; 100) pour la VaIN 2/3 et de 99,0 % (IC à 95 % : 96,2 ; 99,9) pour les verrues génitales.

Chez les femmes de 24 à 45 ans (N = 3 817), l'efficacité contre l'infection persistante, les verrues génitales, les lésions vulvaires et vaginales, la CIN de tout grade, l'AIS et les cancers cervicaux liés aux HPV 6, 11, 16 et 18 était de 88,7 % (IC à 95 % : 78,1 ; 94,8).

Chez les hommes de 16 à 26 ans (N = 4 055), l'efficacité contre les maladies liées aux HPV 6, 11, 16 ou 18 était de 74,9 % (IC à 95 % : 8,8 ; 95,4) pour l'AIN 2/3 (durée médiane du suivi de 2,15 ans), de 100,0 % (IC à 95 % : -52,1 ; 100) pour les néoplasies intraépithéliales péniennes/périnéales/périanales (PIN) 1/2/3 et de 89,3 % (IC à 95 % : 65,3 ; 97,9) pour les verrues génitales (durée médiane du suivi de 4 ans).

Dans l'étude d'extension à long terme du registre pour les femmes de 16 à 23 ans (n = 2 121), aucun cas de CIN de haut grade n'a été observé jusqu'à environ 14 ans. Dans cette étude, une protection durable a été statistiquement démontrée jusqu'à environ 12 ans.

Lors d'extensions à long terme d'études cliniques, aucun cas de néoplasie intraépithéliale de haut grade ni aucun cas de verrues génitales n'a été observé :

- pendant 10,7 ans chez les filles (n = 369) et 10,6 ans chez les garçons (n = 326), âgés de 9 à 15 ans au moment de la vaccination (suivi médian de 10,0 ans et 9,9 ans, respectivement) ;
- pendant 11,5 ans chez les hommes (n = 917), âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination (suivi médian de 9,5 ans) et pendant 10,1 ans chez les femmes (n = 685), âgées de 24 à 45 ans au moment de la vaccination (suivi médian de 8,7 ans).

Immunogénicité de la transition du vaccin qHPV à Gardasil 9 pour les HPV de types 6, 11, 16, 18

Une comparaison de Gardasil 9 avec le vaccin qHPV concernant les HPV de types 6, 11, 16 et 18 a été réalisée dans une population de femmes âgées de 16 à 26 ans dans l'étude du Protocole 001, de filles de 9 à 15 ans dans l'étude GDS01C/Protocole 009 et d'hommes de 16 à 26 ans dans l'étude GDS07C/Protocole 020.

Une analyse statistique de non-infériorité a été effectuée au Mois 7 pour comparer par test cLIA les MGT anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 entre les sujets vaccinés par Gardasil 9

et par Gardasil. Les réponses immunitaires, mesurées par MGT, pour Gardasil 9 étaient non-inférieures à celles enregistrées pour Gardasil (tableau 3). Dans les études cliniques, 98,2 % à 100 % des sujets qui ont reçu Gardasil 9 sont devenus séropositifs aux anticorps contre les 9 types vaccinaux au Mois 7 dans tous les groupes testés. Dans l'étude du Protocole 001, les MGT pour les HPV de types 6, 11, 16 et 18 étaient comparables chez les sujets ayant reçu le vaccin qHPV ou Gardasil 9 pendant au moins 3,5 ans.

Tableau 3 : Comparaison des réponses immunitaires (sur la base d'un test cLIA) entre Gardasil 9 et le vaccin qHPV pour les HPV de types 6, 11, 16 et 18 dans la population d'immunogénicité per protocole (PPI, Per Protocol Immunogenicity)* de filles de 9 à 15 ans et de femmes et hommes de 16 à 26 ans

POPULATION	Gardasil 9		Vaccin qHPV		Gardasil 9/ Vaccin qHPV	
	N (n)	MGT (IC à 95 %) mMU [§] /mL	N (n)	MGT (IC à 95 %) mMU [§] /mL	Ratio de MGT	(IC à 95 %) [#]
Anti-HPV 6						
Filles de 9 à 15 ans	300 (273)	1 679,4 (1 518,9 ; 1 856,9)	300 (261)	1 565,9 (1 412,2 ; 1 736,3)	1,07	(0,93 ; 1,23)
Femmes de 16 à 26 ans	6792 (3993)	893,1 (871,7 ; 915,1)	6795 (3975)	875,2 (854,2 ; 896,8)	1,02	(0,99 ; 1,06) [¶]
Hommes de 16 à 26 ans	249 (228)	758,3 (665,9 ; 863,4)	251 (226)	618,4 (554,0 ; 690,3)	1,23	(1,04 ; 1,45) [¶]
Anti-HPV 11						
Filles de 9 à 15 ans	300 (273)	1 315,6 (1 183,8 ; 1 462,0)	300 (261)	1 417,3 (1 274,2 ; 1 576,5)	0,93	(0,80 ; 1,08)
Femmes de 16 à 26 ans	6792 (3995)	666,3 (649,6 ; 683,4)	6795 (3982)	830,0 (809,2 ; 851,4)	0,80	(0,77 ; 0,83) [¶]
Hommes de 16 à 26 ans	249 (228)	681,7 (608,9 ; 763,4)	251 (226)	769,1 (683,5 ; 865,3)	0,89	(0,76 ; 1,04) [¶]
Anti-HPV 16						
Filles de 9 à 15 ans	300 (276)	6 739,5 (6 134,5 ; 7 404,1)	300 (270)	6 887,4 (6 220,8 ; 7 625,5)	0,97	(0,85 ; 1,11) [¶]
Femmes de 16 à 26 ans	6792 (4032)	3 131,1 (3 057,1 ; 3 206,9)	6795 (4062)	3 156,6 (3 082,3 ; 3 232,7)	0,99	(0,96 ; 1,03) [¶]
Hommes de 16 à 26 ans	249 (234)	3 924,1 (3 513,8 ; 4 382,3)	251 (237)	3 787,9 (3 378,4 ; 4 247,0)	1,04	(0,89 ; 1,21) [¶]
Anti-HPV 18						
Filles de 9 à 15 ans	300 (276)	1 956,6 (1 737,3 ; 2 203,7)	300 (269)	1 795,6 (1 567,2 ; 2 057,3)	1,08	(0,91 ; 1,29) [¶]
Femmes de 16 à 26 ans	6792 (4539)	804,6 (782,7 ; 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2 ; 697,7)	1,19	(1,14 ; 1,23) [¶]
Hommes de 16 à 26 ans	249 (234)	884,3 (766,4 ; 1 020,4)	251 (236)	790,9 (683,0 ; 915,7)	1,12	(0,91 ; 1,37) [¶]

*La population PPI se composait de personnes ayant reçu les trois vaccinations dans les délais prédéfinis, ne présentant pas de déviations majeures par rapport au protocole de l'étude, répondant à des critères prédéfinis concernant l'intervalle entre la visite du Mois 6 et du Mois 7, étants séronégatives au(x) type(s) de HPV concerné(s) (types 6, 11, 16 et 18) avant la dose 1 et, chez les femmes de 16 à 26 ans, présentant un test PCR négatif au(x) type(s) de HPV concerné(s) avant la dose 1 jusqu'à un mois après la dose 3 (Mois 7).

[§]mMU = milli-Merck units.

[¶]valeur p < 0,001.

#La démonstration de non-infériorité nécessitait que la limite inférieure de l'IC à 95 % du ratio de MGT soit supérieure à 0,67.

IC = intervalle de confiance.

MGT = moyenne géométrique des titres.

cLIA = Competitive Luminex Immunoassay.

N = nombre de patients randomisés dans le groupe de vaccination respectif ayant reçu au moins une injection.

n = nombre de patients ayant contribué à l'analyse.

Études étayant l'efficacité de Gardasil 9 contre les HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58

L'efficacité de Gardasil 9 chez les femmes de 16 à 26 ans a été évaluée lors d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée par comparateur actif (Protocole 001) incluant un total de 14 204 femmes (Gardasil 9 = 7 099 ; vaccin qHPV = 7 105). Les sujets ont été suivis jusqu'à 67 mois après la dose 3, avec une durée médiane de 43 mois après la dose 3.

Gardasil 9 a été efficace dans la prévention de l'infection persistante et de la maladie causées par les HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58 (tableau 4). Gardasil 9 a également réduit l'incidence de frottis cervicaux anormaux, d'interventions cervicales et génitales externes (biopsies) et de conisations dus aux HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58 (tableau 4).

Tableau 4 : Analyse de l'efficacité de Gardasil 9 contre les HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58 dans la population PPE[‡] de femmes de 16 à 26 ans

Critère d'évaluation de la maladie	Gardasil 9 N = 7 099		Vaccin qHPV N = 7 105		% efficacité** (IC à 95 %)
	n	Nombre de cas*	n	Nombre de cas*	
CIN 2/3, AIS, cancer cervical, VIN 2/3, VaIN 2/3, cancer vulvaire et cancer vaginal liés aux HPV de types 31, 33, 45, 52, 58^a	6016	1	6017	38	97,4 (85,0 ; 99,9)
CIN 2/3 ou AIS liés aux HPV de types 31, 33, 45, 52, 58^a	5949	1	5943	35	97,1 (83,5 ; 99,9)
CIN 2 liées aux HPV de types 31, 33, 45, 52, 58	5949	1	5943	32	96,9 (81,5 ; 99,8)
CIN 3 liées aux HPV de types 31, 33, 45, 52, 58	5949	0	5943	7	100 (39,4 ; 100)
VIN 2/3 et VaIN 2/3 liées aux HPV de types 31, 33, 45, 52, 58	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5 ; 100,0)
Infection persistante liée aux HPV de types 31, 33, 45, 52, 58 ≥ 6 mois[§]	5941	41	5955	946	96,0 (94,6 ; 97,1)
Infection persistante liée aux HPV de types 31, 33, 45, 52, 58 ≥ 12 mois[¶]	5941	23	5955	657	96,7 (95,1 ; 97,9)
Test HPV-HR positif de type ASCUS ou frottis anormal plus grave lié aux HPV de types 31, 33, 45, 52, 58[#]	5883	37	5882	506	92,9 (90,2 ; 95,1)
Conisations liées aux HPV de types 31, 33, 45, 52, 58[†]	6013	4	6014	41	90,2 (75,0 ; 96,8)

[‡]La population PPE comportait des sujets ayant reçu les 3 vaccinations dans l'année du recrutement, ne présentant pas de déviations majeures par rapport au protocole de l'étude, étant naïfs (test PCR négatif et séronégativité) du ou des types de HPV concernés (types 31, 33, 45, 52 et 58) avant la dose 1 et présentant toujours un test PCR négatif au(x) type(s) de HPV concerné(s) jusqu'à un mois après la dose 3 (Mois 7).

N = nombre de patients randomisés dans le groupe de vaccination respectif ayant reçu au moins une injection
n = nombre de patients ayant contribué à l'analyse

[§]Infection persistante détectée dans des échantillons lors d'au moins deux visites consécutives à 6 mois (délais de visite de ±1 mois) d'intervalle.

[¶]Infection persistante détectée dans des échantillons lors d'au moins trois visites consécutives à 6 mois (délais de visite de ±1 mois) d'intervalle.

[#]Test de Papanicolaou.

IC = intervalle de confiance.

ASCUS = cellules épidermoïdes atypiques de signification indéterminée.

HR = haut risque.

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

**Les sujets ont été suivis jusqu'à 67 mois après la dose 3 (durée médiane de 43 mois après la dose 3)

^aAucun cas de cancer cervical, de VIN 2/3, de cancer vulvaire ou de cancer vaginal n'a été diagnostiqué dans la population PPE

[†]Intervention d'exérèse électrochirurgicale à l'anse (LEEP) ou conisation au bistouri

Évaluation supplémentaire de l'efficacité de Gardasil 9 contre les HPV de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58

L'efficacité de Gardasil 9 n'ayant pas pu être évaluée par rapport à un placebo, les analyses exploratoires suivantes ont été menées.

Évaluation de l'efficacité de Gardasil 9 contre les maladies cervicales de haut grade causées par les HPV de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 dans la population PPE

L'efficacité de Gardasil 9 contre la CIN 2 et plus grave liée aux HPV de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 en comparaison avec le vaccin qHPV était de 94,4 % (IC à 95 % 78,8 ; 99,0), avec 2/5 952 versus 36/5 947 cas. L'efficacité de Gardasil 9 contre la CIN 3 liée aux HPV de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 en comparaison avec le vaccin qHPV était de 100 % (IC à 95 % 46,3 ; 100), avec 0/5 952 versus 8/5 947 cas.

Impact de Gardasil 9 sur la biopsie cervicale et la conisation liées aux HPV de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 dans la population PPE

L'efficacité de Gardasil 9 contre la biopsie cervicale liée aux HPV de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 en comparaison avec le vaccin qHPV était de 95,9 % (IC à 95 % 92,7 ; 97,9), avec 11/6 016 versus 262/6 018 cas. L'efficacité de Gardasil 9 contre la conisation (y compris intervention d'exérèse électrochirurgicale à l'anse [LEEP] ou conisation au bistouri) liée aux HPV de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 en comparaison avec le vaccin qHPV était de 90,7 % (IC à 95 % 76,3 ; 97,0), avec 4/6 016 versus 43/6 018 cas.

Études d'efficacité réelle à long terme

Un sous-ensemble de sujets est en cours de suivi pendant 10 à 14 ans après la vaccination par Gardasil 9 pour évaluer la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité réelle contre les maladies cliniques liées aux types de HPV du vaccin.

Dans les extensions à long terme des études cliniques des Protocoles 001 et 002, l'efficacité réelle a été observée dans la population PPE. La population PPE se constituait de sujets :

- ayant reçu les 3 vaccinations dans l'année du recrutement, sans déviations majeures par rapport au protocole de l'étude,
- séronégatifs au(x) type(s) de HPV vaccinaux concerné(s)-avant la dose 1 et, chez les femmes de 16 à 26 ans, présentant un test PCR négatif au(x) type(s) de HPV vaccinaux concerné(s) avant la dose 1 jusqu'à un mois après la dose 3 (Mois 7).

Dans l'étude de registre du Protocole 001, aucun cas de CIN de haut grade liée aux types de HPV vaccinaux n'a été observé jusqu'à 9,5 ans après la dose 3 (suivi médian de 6,3 ans) chez les femmes (n = 1 448) âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination avec Gardasil 9.

Dans l'étude d'extension du Protocole 002, aucun cas de néoplasie intraépithéliale de haut grade ou de verrues génitales n'a été observé jusqu'à 11,0 ans après la dose 3 (suivi médian de 10,0 ans) chez les filles (n = 872) et jusqu'à 10,6 ans après la dose 3 (suivi médian de 9,9 ans) chez les garçons (n = 262) âgés de 9 à 15 ans au moment de la vaccination avec Gardasil 9. Les taux d'incidence d'infections persistantes à 6 mois liées aux types de HPV vaccinaux chez les filles et les garçons observés pendant l'étude étaient de 52,4 et 54,6 par 10 000 personnes-années, respectivement, et se situaient dans les fourchettes de taux d'incidence attendues dans les cohortes vaccinées de la même tranche d'âge (sur la base des résultats d'études d'efficacité antérieures sur Gardasil 9 et le vaccin qHPV).

Immunogénicité

Le titre anti-HPV minimum assurant une efficacité protectrice n'a pas été déterminé.

Des tests immunologiques spécifiques au type avec des normes spécifiques au type ont été utilisés pour évaluer l'immunogénicité à chaque type de HPV vaccinal. Ces tests mesuraient les anticorps

dirigés contre les épitopes neutralisants de chaque type de HPV. Les échelles de ces tests sont propres à chaque type de HPV ; ainsi, les comparaisons entre les types et avec d'autres tests ne sont pas appropriées.

Réponse immunitaire à Gardasil 9 au Mois 7

L'immunogénicité a été mesurée par (1) le pourcentage de personnes qui étaient séropositives aux anticorps contre le type de HPV vaccinal concerné, et (2) la moyenne géométrique des titres (MGT).

Gardasil 9 a induit des réponses anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52 et anti-HPV 58 robustes mesurées au Mois 7, dans les études des Protocoles 001, 002, 004, 005, 007 et GDS01C/Protocole 009. Dans les études cliniques, 99,2 % à 100 % des sujets qui ont reçu Gardasil 9 sont devenus séropositifs aux anticorps contre les 9 types vaccinaux au Mois 7 dans tous les groupes testés. Les MGT étaient plus élevées chez les filles et les garçons que chez les femmes de 16 à 26 ans, et plus élevées chez les garçons que chez les filles et les femmes. Comme l'on pouvait s'y attendre pour les femmes de 27 à 45 ans (Protocole 004), les MGT observées étaient inférieures à celles des femmes de 16 à 26 ans.

Les réponses anti-HPV au Mois 7 parmi les garçons et filles de 9 à 15 ans étaient comparables à celles observées chez les femmes de 16 à 26 ans dans la base de données combinée des études d'immunogénicité sur Gardasil 9.

L'efficacité de Gardasil 9 chez les filles et les garçons de 9 à 15 ans a été déduite de cette transition de l'immunogénicité.

Dans l'étude du Protocole 003, les MGT des anticorps anti-HPV au Mois 7 chez les garçons et les hommes (HM) de 16 à 26 ans étaient comparables à celles des filles et des femmes de 16 à 26 ans pour les types de HPV vaccinaux. Une immunogénicité élevée a également été observée chez les MSM de 16 à 26 ans, quoique inférieure à celle des HM, comme avec le vaccin qHPV. Dans l'étude du Protocole 020/GDS07C, les MGT des anticorps anti-HPV au Mois 7 chez les garçons et les hommes (HM) de 16 à 26 ans étaient comparables à celles des HM de 16 à 26 ans ayant reçu le vaccin qHPV pour les HPV de types 6, 11, 16 et 18. Ces résultats étayaient l'efficacité de Gardasil 9 dans la population de sexe masculin.

Dans l'étude du Protocole 004, les MGT des anticorps anti-HPV au Mois 7 chez les femmes de 27 à 45 ans étaient non-inférieures à celles des filles et des femmes de 16 à 26 ans pour les HPV de types 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 avec des ratios de MGT entre 0,66 et 0,73. Dans une analyse post hoc concernant les HPV de types 6 et 11, les ratios de MGT étaient de 0,81 et 0,76 respectivement. Ces résultats étayaient l'efficacité de Gardasil 9 chez les femmes de 27 à 45 ans.

Persistance de la réponse immunitaire à Gardasil 9

Dans l'extension de suivi à long terme des études cliniques des Protocoles 001 et 002, une persistance des réponses en anticorps a été observée :

- pendant au moins 5 ans chez les femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination avec Gardasil 9, en fonction du type de HPV, avec une séropositivité de 78 à 100 % des sujets ; toutefois, l'efficacité a été maintenue chez tous les sujets indépendamment de leur statut sérologique pour tout type de HPV vaccinal jusqu'à la fin de l'étude (jusqu'à 67 mois après la dose 3, durée de suivi médiane de 43 mois après la dose 3),
- pendant au moins 10 ans chez les filles et les garçons âgés de 9 à 15 ans au moment de la vaccination avec Gardasil 9, en fonction du type de HPV, avec une séropositivité de 81 à 98 % des sujets.

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. En outre, les femmes (n = 150)

qui ont reçu 3 doses de Gardasil 9 dans l'étude du Protocole 001 et une dose d'épreuve 5 ans plus tard ont présenté une réponse anamnesticque rapide et forte, supérieure aux MGT anti-HPV observées 1 mois après la dose 3.

Administration de Gardasil 9 à des sujets ayant précédemment reçu le vaccin qHPV

L'étude du Protocole 006 évaluait l'immunogénicité de Gardasil 9 chez 921 filles et femmes (de 12 à 26 ans) ayant précédemment reçu le vaccin qHPV. Pour les sujets vaccinés avec Gardasil 9 après avoir reçu 3 doses du vaccin qHPV, un intervalle d'au moins 12 mois a été appliqué entre l'achèvement de la vaccination à l'aide du vaccin qHPV et le début de la vaccination avec Gardasil 9 avec un schéma en 3 doses (intervalle compris entre environ 12 et 36 mois).

La séropositivité aux types de HPV vaccinaux dans la population per protocole allait de 98,3 à 100 % au Mois 7 chez les sujets vaccinés avec Gardasil 9. Les MGT aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 étaient plus élevées que dans la population n'ayant pas précédemment reçu le vaccin qHPV dans d'autres études, tandis que les MGT aux HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58 étaient plus faibles. La pertinence clinique de cette observation est inconnue.

Immunogénicité chez les sujets infectés par le VIH

Aucune étude clinique sur Gardasil 9 n'a été menée chez des sujets infectés par le VIH.

Une étude documentant la sécurité et l'immunogénicité du vaccin qHPV a été réalisée chez 126 sujets infectés par le VIH âgés de 7 à 12 ans avec un pourcentage des CD4 ≥ 15 à l'inclusion et au moins 3 mois de traitement antirétroviral hautement actif (HAART) chez les sujets présentant un pourcentage des CD4 < 25 (dont 96 ont reçu le vaccin qHPV). Une séroconversion aux quatre antigènes est survenue chez plus de 96 % des sujets. Les MGT étaient légèrement plus faibles que celles rapportées chez les 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 9 avec un schéma en 2 doses chez les sujets âgés de 9 à 14 ans

L'étude du Protocole 010 a mesuré les réponses en anticorps anti-HPV aux 9 types de HPV après la vaccination avec Gardasil 9 dans les cohortes suivantes : filles et garçons de 9 à 14 ans recevant 2 doses à 6 mois ou 12 mois d'intervalle (+/- 1 mois) ; filles de 9 à 14 ans recevant 3 doses (à 0, 2, 6 mois) et femmes de 16 à 26 ans recevant 3 doses (à 0, 2, 6 mois).

Un mois après la dernière dose du schéma attribué, entre 97,9 % et 100 % des sujets dans l'ensemble des groupes sont devenus séropositifs aux anticorps contre les 9 types de HPV vaccinaux. Les MGT étaient plus élevées chez les filles et garçons ayant reçu 2 doses de Gardasil 9 (à 0, 6 mois ou à 0, 12 mois) que chez les filles et femmes de 16 à 26 ans ayant reçu 3 doses de Gardasil 9 (à 0, 2, 6 mois) pour chacun des 9 types de HPV vaccinaux. L'efficacité d'un schéma en 2 doses de Gardasil 9 chez les filles et les garçons de 9 à 14 ans a été déduite de cette transition de l'immunogénicité.

Lors de la même étude, chez les filles et garçons de 9 à 14 ans, les MGT un mois après la dernière dose de vaccin étaient numériquement inférieures pour certains types vaccinaux après un schéma en 2 doses par rapport à un schéma en 3 doses (HPV de types 18, 31, 45 et 52 après 0, 6 mois et HPV de type 45 après 0, 12 mois). La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

Chez les filles et garçons recevant 2 doses à 6 ou 12 mois d'intervalle (+/- 1 mois), la persistance de la réponse en anticorps a été démontrée jusqu'au Mois 36 ; en fonction du type de HPV, 81 % à 99 % des filles et garçons recevant 2 doses à 6 mois d'intervalle et 88 % à 100 % des filles et garçons recevant 2 doses à 12 mois d'intervalle étaient séropositifs. Au Mois 36, les MGT des filles et garçons de 9 à 14 ans recevant 2 doses à 6 mois d'intervalle (+/- 1 mois) sont restées non-inférieures à celles des femmes de 16 à 26 ans recevant 3 doses de Gardasil 9.

Dans une étude clinique, la persistance de la réponse en anticorps a été démontrée pendant au moins 10 ans chez les filles de 9 à 13 ans qui ont reçu 2 doses de vaccin qHPV.

La durée de la protection d'un schéma en 2 doses de Gardasil 9 n'a pas été établie.

Grossesse

Aucune étude spécifique sur Gardasil 9 chez la femme enceinte n'a été menée. Le vaccin qHPV a été utilisé comme contrôle actif pendant le programme de développement clinique de Gardasil 9.

Pendant le développement clinique de Gardasil 9, 2 586 femmes (1 347 dans le groupe Gardasil 9 vs 1 239 dans le groupe du vaccin qHPV) ont rapporté au moins une grossesse. Les types d'anomalies ou la proportion de grossesses à l'issue défavorable chez les sujets ayant reçu Gardasil 9 ou le vaccin qHPV étaient comparables et conformes à ceux de la population générale (voir rubrique 4.6).

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 aux États-Unis et en Australie ont montré que l'introduction du vaccin qHPV 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

Une étude de toxicologie en administration répétée chez des rats, incluant une évaluation de la toxicologie à dose unique et de la tolérance locale, n'a révélé aucun risque spécial chez l'être humain.

Administré à des rates, Gardasil 9 n'a eu aucun effet sur les performances d'accouplement, la fertilité ou le développement embryonnaire/fœtal.

Administré à des rates, Gardasil 9 n'a eu aucun effet sur le développement, le comportement, les performances reproductives ou la fertilité de la progéniture. Des anticorps contre les 9 types de HPV ont été transférés à la progéniture pendant la gestation et l'allaitement.

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

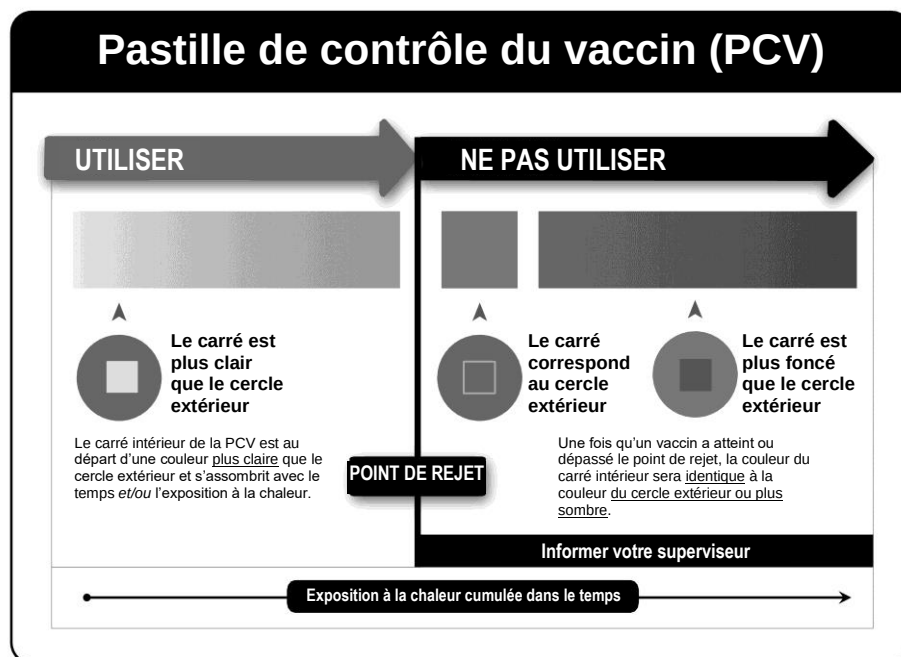
Les données de stabilité montrent que les composants du vaccin sont stables pendant 96 heures quand le vaccin est conservé à une température comprise entre 8 °C et 40 °C ou pendant 72 heures lorsqu'il est conservé entre 0 °C et 2 °C. À la fin de cette période, Gardasil 9 doit être utilisé ou jeté. Ces données sont destinées uniquement à orienter les professionnels de santé dans le cas d'une excursion temporaire de température.

6.5 Présentation

Flacons

Gardasil 9 se présente sous la forme d'une boîte de dix flacons unidoses 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 9 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

Flacon unidose.

- Gardasil 9 peut apparaître comme un liquide limpide avec un précipité blanc avant agitation.
- 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.

GARDASIL™9
[Vacina nonavalente contra o Papilomavírus Humano, recombinante]

Cumpra a parte A das Diretivas da OMS para as vacinas recombinantes de partículas tipo vírus
 contra o papilomavírus humano

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gardasil™9 suspensão injetável

Vacina nonavalente contra o Papilomavírus Humano (recombinante)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contém aproximadamente:

Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 6	30 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 11	40 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 16	60 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 18	40 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 31	20 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 33	20 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 45	20 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 52	20 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 58	20 microgramas

¹Papilomavírus Humano=HPV.

²Proteína L1 sob a forma de partículas tipo vírus produzidas em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 [Estirpe 1895]) por meio de tecnologia de ADN recombinante.

³Adsorvida no adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo (0,5 miligramas de Al).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável.

Líquido límpido com precipitado branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Gardasil 9 é indicada para a imunização ativa de indivíduos a partir dos 9 anos de idade contra as seguintes doenças causadas pelo HPV:

- Lesões pré-malignas e cânceros que afetam o colo do útero, a vulva, a vagina e o ânus causados por tipos de HPV da vacina
- Verrugas genitais (*condiloma acuminado*) causadas por tipos específicos de HPV.

Para informações importantes sobre os dados que suportam estas indicações, ver secções 4.4 e 5.1.

Gardasil 9 deve ser utilizada de acordo com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Indivíduos dos 9 aos 14 anos de idade (inclusive) no momento da primeira injeção

Gardasil 9 pode ser administrada de acordo com um esquema de 2 doses (0, 6 – 12 meses) (ver secção 5.1). A segunda dose deve ser administrada entre 5 a 13 meses após a primeira dose. Se a segunda dose da vacina for administrada antes de se atingir os 5 meses após a primeira dose, deve ser sempre administrada uma terceira dose.

Gardasil 9 pode ser administrada de acordo com um esquema de 3 doses (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. As três doses devem ser administradas no período de 1 ano.

Indivíduos com idade igual ou superior a 15 anos no momento da primeira injeção

Gardasil 9 deve ser administrada de acordo com um esquema de 3 doses (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. As três doses devem ser administradas no período de 1 ano.

Gardasil 9 deve ser utilizada de acordo com as recomendações oficiais.

É recomendado que os indivíduos que receberam uma primeira dose de Gardasil 9 completem o esquema de vacinação com Gardasil 9 (ver secção 4.4).

A necessidade de uma dose de reforço da vacina não foi estabelecida.

Não foram realizados estudos com um regime misto (intercambialidade) de vacinas contra o HPV para Gardasil 9.

Os indivíduos anteriormente vacinados com um regime de 3 doses da vacina quadrivalente contra o HPV dos tipos 6, 11, 16 e 18 (Gardasil), doravante referida como vacina qHPV, podem receber 3 doses de Gardasil 9 (ver secção 5.1).

População pediátrica (crianças com <9 anos de idade)

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

Modo de administração

A vacina deve ser administrada por injeção intramuscular. O local preferencial de administração é a região deltoide da parte superior do braço ou a região ântero-lateral superior da coxa.

Gardasil 9 não pode ser injetada por via intravascular, subcutânea ou intradérmica. A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas e soluções.

Para instruções acerca do manuseamento da vacina antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Os indivíduos com hipersensibilidade após a administração anterior de Gardasil 9 ou Gardasil não devem receber Gardasil 9.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

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

Tal como acontece com todas as vacinas injetáveis, deverá estar sempre prontamente disponível tratamento médico apropriado e monitorização em caso da ocorrência rara de reações anafiláticas após a administração da vacina.

Pode ocorrer síncope (desmaio), por vezes associada a queda, depois, ou mesmo antes, de qualquer vacinação, especialmente em adolescentes, como resposta psicogénica à injeção da agulha. Isto pode ser acompanhado por vários sinais neurológicos, como perturbação visual transitória, parestesia e movimentos tónico-clónicos dos membros durante a recuperação. Por conseguinte, as pessoas vacinadas devem ficar sob observação durante, aproximadamente, 15 minutos após a vacinação. É importante que existam procedimentos para evitar lesões por desmaio.

A vacinação deve ser adiada em indivíduos com doença febril aguda grave. No entanto, a presença de uma infeção ligeira, como uma infeção ligeira das vias respiratórias superiores ou febre de baixa intensidade, não é uma contraindicação para a vacinação.

Tal como acontece com qualquer vacina, a vacinação com Gardasil 9 pode não produzir proteção em todas as pessoas que recebem a vacina.

A vacina apenas protegerá contra doenças que são causadas pelos tipos de HPV visados pela vacina (ver secção 5.1). Por conseguinte, devem continuar a ser utilizadas precauções adequadas contra doenças transmitidas por via sexual.

A vacina destina-se apenas à utilização profilática e não tem efeito em infeções por HPV ativas ou doenças clínicas estabelecidas. A vacina não demonstrou ter efeito terapêutico. Por conseguinte, a vacina não é indicada para o tratamento do cancro do colo do útero, cancro da vulva, cancro da vagina e carcinoma do ânus, das lesões displásicas cervicais, vulvares, vaginais e anais de alto grau ou das verrugas genitais. Também não se destina a prevenir a progressão de outras lesões estabelecidas relacionadas com o HPV.

Gardasil 9 não previne lesões causadas por um tipo de HPV da vacina em indivíduos infetados com esse tipo de HPV no momento da vacinação.

A vacinação não substitui o rastreio do cancro do colo do útero de rotina. Dado que nenhuma vacina é 100% eficaz e Gardasil 9 não proporciona proteção contra todos os tipos de HPV ou contra infeções por HPV presentes no momento da vacinação, o rastreio do cancro do colo do útero de rotina continua a ser extremamente importante e deve seguir as recomendações locais.

Não existem dados sobre a utilização de Gardasil 9 em indivíduos com recetividade imunológica deficiente. A segurança e imunogenicidade de uma vacina qHPV foram avaliadas em indivíduos com idades entre os 7 e os 12 anos infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) (ver secção 5.1).

Os indivíduos com recetividade imunológica deficiente devido quer à utilização de terapêutica imunossupressora potente, quer a defeito genético, infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou outras causas, poderão não responder à vacina.

Esta vacina deve ser administrada com cautela em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação, uma vez que pode ocorrer hemorragia após a administração intramuscular nestes indivíduos.

Atualmente, estão em curso estudos de acompanhamento a longo prazo para determinar a duração da proteção (ver secção 5.1).

Não existem dados de segurança, imunogenicidade ou eficácia que suportem a intercambialidade de Gardasil 9 com vacinas contra o HPV bivalentes ou quadrivalentes.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A segurança e imunogenicidade em indivíduos que receberam imunoglobulina ou produtos derivados do sangue durante os 3 meses anteriores à vacinação não foram estudadas em ensaios clínicos.

Utilização com outras vacinas

Gardasil 9 pode ser administrada concomitantemente com uma vacina de reforço combinada que contenha difteria (d) e tétano (T) com tosse convulsa [componente acelular] (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. Isto baseia-se nos resultados de um ensaio clínico no qual uma vacina combinada dTap-IPV foi administrada concomitantemente com a primeira dose de Gardasil 9 (ver secção 4.8).

Utilização com contraceptivos hormonais

Nos estudos clínicos, 60,2% das mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos que receberam Gardasil 9 utilizavam contraceptivos hormonais durante o período de vacinação dos estudos clínicos. A utilização de contraceptivos hormonais não pareceu afetar as respostas imunitárias específicas do tipo a Gardasil 9.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados pós-comercialização em mulheres grávidas indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com a utilização de Gardasil 9 quando administrada durante a gravidez.

Os estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Um registo de gravidez de seis anos para Gardasil 9 acompanhou prospetivamente 180 mulheres, entre as quais houve 69 gravidezes com resultados conhecidos. As frequências de abortos espontâneos e defeitos congénitos graves foram de 4,3% das gravidezes (3/69) e 4,5% dos nascidos vivos (3/67), respetivamente. Estas frequências foram consistentes com as frequências calculadas a priori. Estes dados suportam descobertas semelhantes de um registo de gravidez de cinco anos para a vacina qHPV, no qual foram incluídas 1640 gravidezes com resultados conhecidos.

No entanto, estes dados são considerados insuficientes para recomendar a utilização de Gardasil 9 durante a gravidez. A vacinação deve ser adiada até ao final da gravidez (ver secção 5.1).

Amamentação

Gardasil 9 pode ser utilizada durante a amamentação.

No total, 92 mulheres estavam a amamentar durante o período de vacinação dos estudos clínicos de Gardasil 9 em mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos. Nos estudos, a imunogenicidade da vacina foi comparável entre as mulheres que estavam a amamentar e as mulheres que não estavam a amamentar. Além disso, o perfil de experiências adversas nas mulheres que estavam a amamentar foi comparável ao das mulheres na população de segurança global. Não foram reportadas experiências adversas graves relacionadas com a vacina em lactentes que foram amamentados durante o período de vacinação.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre os efeitos de Gardasil 9 na fertilidade em seres humanos. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Gardasil 9 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 “Efeitos indesejáveis” podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A. Resumo do perfil de segurança

Em 7 ensaios clínicos, os indivíduos receberam Gardasil 9 no dia da inclusão e, aproximadamente, 2 e 6 meses depois. A segurança foi avaliada através da vigilância auxiliada por um cartão de registo da vacinação (CRV) durante o período de 14 dias após cada injeção de Gardasil 9. No total, 15 776 indivíduos (10 495 participantes com idades entre os 16 e os 26 anos e 5281 adolescentes com idades entre os 9 e os 15 anos no momento da inclusão) receberam Gardasil 9. Poucos indivíduos (0,1%) descontinuaram a vacinação devido a acontecimentos adversos.

Num destes ensaios clínicos que envolveu 1053 adolescentes saudáveis com idades entre os 11 e os 15 anos, a administração da primeira dose de Gardasil 9 concomitantemente com uma vacina de reforço combinada contra difteria, tétano, tosse convulsa [componente acelular] e poliomielite [inativada] mostrou que foram comunicadas mais reações no local da injeção (tumefação, eritema), cefaleia e pirexia. As diferenças observadas foram <10% e, na maioria dos indivíduos, os acontecimentos adversos foram comunicados como sendo de intensidade ligeira a moderada (ver secção 4.5).

Num ensaio clínico que incluiu 640 indivíduos com idades entre os 27 e os 45 anos e 570 indivíduos com idades entre os 16 e os 26 anos que receberam Gardasil 9, o perfil de segurança de Gardasil 9 foi comparável entre os dois grupos etários.

As reações adversas mais frequentemente observadas com Gardasil 9 foram reações adversas no local da injeção (84,8% das pessoas vacinadas no período de 5 dias após qualquer consulta de vacinação) e cefaleia (13,2% das pessoas vacinadas no período de 15 dias após qualquer consulta de vacinação). Estas reações adversas foram geralmente de intensidade ligeira ou moderada.

B. Resumo tabelado das reações adversas

As reações adversas foram categorizadas por frequência com a seguinte convenção:

- Muito frequentes ($\geq 1/10$)
- Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$)
- Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Ensaio clínico

A Tabela 1 apresenta reações adversas consideradas como estando, pelo menos, possivelmente relacionadas com a vacinação e observadas em indivíduos que receberam Gardasil 9 com uma frequência de, pelo menos, 1,0% de 7 ensaios clínicos (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 e 009, N=15 776 indivíduos) (ver secção 5.1 para a descrição dos ensaios clínicos).

Experiência pós-comercialização

A Tabela 1 também inclui acontecimentos adversos que foram comunicados espontaneamente durante a utilização pós-comercialização de Gardasil 9 em todo o mundo. As respetivas frequências foram calculadas com base nos ensaios clínicos relevantes.

Tabela 1: Reações adversas após a administração de Gardasil 9 de ensaios clínicos e acontecimentos adversos de dados pós-comercialização

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes	Linfadenopatia*
Doenças do sistema imunitário	Raros	Hipersensibilidade*
	Desconhecida	Reações anafiláticas*
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia
	Frequentes	Tonturas
	Pouco frequentes	Síncope por vezes acompanhada de movimentos tónico-clónicos*
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas
	Pouco frequentes	Vómito*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Urticária*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Artralgia*, mialgia*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	No local da injeção: dor, tumefação, eritema
	Frequentes	Pirexia, fadiga No local da injeção: prurido, contusão
	Pouco frequentes	Astenia*, arrepios*, mal-estar geral*

* Acontecimentos adversos comunicados durante a utilização pós-comercialização de Gardasil 9. A frequência foi calculada com base nos ensaios clínicos relevantes. Para acontecimentos não observados em ensaios clínicos, a frequência é indicada como “Desconhecida”.

Vacina qHPV

A Tabela 2 inclui experiências adversas que foram comunicadas espontaneamente durante a utilização pós-aprovação da vacina qHPV. A experiência de segurança pós-comercialização com a vacina qHPV é relevante para Gardasil 9, uma vez que as vacinas contêm proteínas L1 de HPV de 4 dos mesmos tipos de HPV.

Uma vez que estes acontecimentos foram comunicados voluntariamente por uma população de dimensões incertas, não é possível calcular de forma fiável a respetiva frequência ou estabelecer, para todos os acontecimentos, uma relação causal à exposição à vacina.

Tabela 2: Reações adversas comunicadas na experiência pós-comercialização com a vacina qHPV

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Desconhecida	Inflamação do tecido celular no local de injeção
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecida	Púrpura trombocitopénica idiopática
Doenças do sistema imunitário	Desconhecida	Reações anafilatóides, broncoespasmo
Doenças do sistema nervoso	Desconhecida	Encefalomielite disseminada aguda, síndrome de Guillain-Barré

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, vacinas contra o papilomavírus, código ATC: J07BM03

Mecanismo de ação

Gardasil 9 é uma vacina nonavalente recombinante não infecciosa com adjuvante. É preparada a partir de partículas semelhantes a vírus (VLP) altamente purificadas da proteína principal da cápside L1 dos mesmos quatro tipos de HPV (6, 11, 16, 18) presentes na vacina qHPV e de 5 tipos adicionais de HPV (31, 33, 45, 52, 58). Utiliza o mesmo adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo que a vacina qHPV. As VLP não podem infetar células, reproduzir-se ou causar doenças. Acredita-se que a eficácia das vacinas VLP L1 seja mediada pelo desenvolvimento de uma resposta imunitária humoral. Os genótipos para a vacina compreendendo os tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 serão referidos como tipos de HPV da vacina.

Com base em estudos epidemiológicos, prevê-se que Gardasil 9 proteja contra os tipos de HPV que causam aproximadamente: 90% dos casos de cancro do colo do útero, mais de 95% dos casos de adenocarcinoma *in situ* (AIS), 75-85% dos casos de neoplasia intraepitelial cervical de alto grau (CIN 2/3), 85-90% dos casos de cancro da vulva relacionados com o HPV, 90-95% dos casos de neoplasia intraepitelial vulvar de alto grau relacionados com o HPV (VIN 2/3), 80-85% dos casos de cancro vaginal relacionados com o HPV, 75-85% dos casos de neoplasia intraepitelial vaginal de alto grau relacionados com o HPV (VaIN 2/3), 90-95% dos casos de carcinoma do ânus relacionados com o HPV, 85-90% dos casos de neoplasia intraepitelial anal de alto grau relacionados com o HPV (AIN 2/3) e 90% dos casos de verrugas genitais.

A indicação de Gardasil 9 baseia-se no seguinte:

- demonstração da eficácia da vacina qHPV para prevenir infecções persistentes e doenças relacionadas com os tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV em mulheres com idades entre os 16 e os 45 anos e em homens com idades entre os 16 e os 26 anos.
- demonstração da imunogenicidade não inferior entre Gardasil 9 e a vacina qHPV para os tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV em raparigas com idades entre os 9 e os 15 anos, em mulheres e homens com idades entre os 16 e os 26 anos; a eficácia de Gardasil 9 contra infecções persistentes e doenças relacionadas com os tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV pode ser inferida como comparável à da vacina qHPV.
- demonstração da eficácia contra infecções persistentes e doenças relacionadas com os tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV em raparigas e mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos, e
- demonstração da imunogenicidade não inferior contra os tipos de HPV de Gardasil 9 em rapazes e raparigas com idades entre os 9 e os 15 anos, em homens com idades entre os 16 e os 26 anos e em mulheres com idades entre os 27 e os 45 anos, em comparação com raparigas e mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos.

Estudos clínicos de Gardasil 9

A eficácia e/ou imunogenicidade de Gardasil 9 foram avaliadas em dez estudos clínicos. Os estudos clínicos que avaliaram a eficácia de Gardasil 9 em comparação com o placebo não foram aceitáveis porque a vacinação contra o HPV é recomendada e implementada em muitos países para proteção contra doenças e infecções por HPV.

Por conseguinte, o estudo clínico principal (Protocolo 001) avaliou a eficácia de Gardasil 9 utilizando a vacina qHPV como comparador.

A eficácia contra os tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV foi avaliada principalmente através de uma estratégia de concordância que demonstrou imunogenicidade comparável (conforme medida pelos títulos médios geométricos [GMT]) de Gardasil 9 em comparação com a vacina qHPV (Protocolo 001, GDS01C/Protocolo 009 e GDS07C/Protocolo 020).

No estudo principal Protocolo 001, a eficácia de Gardasil 9 contra os tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV foi avaliada em comparação com a vacina qHPV em mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos (N=14 204: 7099 receberam Gardasil 9; 7105 receberam a vacina qHPV).

O Protocolo 002 avaliou a imunogenicidade de Gardasil 9 em raparigas e rapazes com idades entre os 9 e os 15 anos e em mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos (N=3066: 1932 raparigas, 666 rapazes e 468 mulheres receberam Gardasil 9).

O Protocolo 003 avaliou a imunogenicidade de Gardasil 9 em homens com idades entre os 16 e os 26 anos e em mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos (N=2515: 1103 homens heterossexuais [HH], 313 homens que praticam relações sexuais com homens [HSH] e 1099 mulheres receberam Gardasil 9).

O Protocolo 004 avaliou a imunogenicidade de Gardasil 9 em mulheres com idades entre os 16 e os 45 anos (N=1210: 640 mulheres com idades entre os 27 e os 45 anos e 570 mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos).

Os Protocolos 005 e 007 avaliaram Gardasil 9 administrada concomitantemente com vacinas recomendadas rotineiramente em raparigas e rapazes com idades entre os 11 e os 15 anos (N=2295).

O Protocolo 006 avaliou a administração de Gardasil 9 a raparigas e mulheres com idades entre os 12 e os 26 anos previamente vacinadas com a vacina qHPV (N=921; 615 receberam Gardasil 9 e 306 receberam o placebo).

O GDS01C/Protocolo 009 avaliou a imunogenicidade de Gardasil 9 em raparigas com idades entre os 9 e os 15 anos (N=600; 300 receberam Gardasil 9 e 300 receberam a vacina qHPV).

O GDS07C/Protocolo 020 avaliou a imunogenicidade de Gardasil 9 em homens com idades entre os 16 e os 26 anos (N=500; 249 receberam Gardasil 9 e 251 receberam a vacina qHPV).

O Protocolo 010 avaliou a imunogenicidade de 2 doses de Gardasil 9 em raparigas e rapazes com idades entre os 9 e os 14 anos e 3 doses de Gardasil 9 em raparigas com idades entre os 9 e os 14 anos e em mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos (N=1518; 753 raparigas, 451 rapazes e 314 mulheres).

Estudos que suportam a eficácia de Gardasil 9 contra os tipos 6, 11, 16, 18 de HPV

Eficácia da vacina qHPV contra os tipos 6, 11, 16, 18 de HPV

A eficácia e a efetividade a longo prazo da vacina qHPV contra os parâmetros de avaliação de doenças relacionados com o HPV 6, 11, 16 e 18 foram demonstradas em estudos clínicos na população PPE (eficácia por protocolo). A população PPE consistia em indivíduos que receberam as 3 vacinações com a vacina qHPV no estudo de base no período de 1 ano após a inclusão, sem desvios significativos ao protocolo do estudo, eram seronegativos para o(s) tipo(s) de HPV relevante(s) (tipos 6, 11, 16 e 18) antes da dose 1 e, entre indivíduos com idade igual ou superior a 16 anos no momento da inclusão no estudo de base, com teste PCR negativo para o(s) tipo(s) de HPV relevante(s) antes da dose 1 até um mês após a dose 3 (Mês 7).

Em mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos (N=20 541), a eficácia contra CIN2/3, AIS ou cancro do colo do útero relacionados com o HPV 16 e 18 foi de 98,2% (IC de 95%: 93,5; 99,8) com base no acompanhamento de 4 anos (mediana de 3,6 anos); a eficácia contra doenças relacionadas com o HPV 6, 11, 16 ou 18 foi de 96,0% (IC de 95%: 92,3; 98,2) para CIN ou AIS, 100% (IC de 95%: 67,2; 100) para VIN2/3, 100% (IC de 95%: 55,4; 100) para VaIN2/3 e 99,0% (IC de 95%: 96,2; 99,9) para verrugas genitais.

Em mulheres com idades entre os 24 e os 45 anos (N=3817) a eficácia contra infeção persistente, verrugas genitais, lesões vulvares e vaginais, CIN de qualquer grau, AIS e cancro do colo do útero relacionados com o HPV 6, 11, 16 e 18 foi de 88,7% (IC de 95%: 78,1; 94,8).

Em homens com idades entre os 16 e os 26 anos (N=4055), a eficácia contra doenças relacionadas com o HPV 6, 11, 16 ou 18 foi de 74,9% (IC de 95%: 8,8; 95,4) para AIN 2/3 (duração mediana de acompanhamento de 2,15 anos), 100,0% (IC de 95%: -52,1; 100) para neoplasia intraepitelial peniana/perineal/perianal (PIN) 1/2/3 e 89,3% (IC de 95%: 65,3; 97,9) para verrugas genitais (duração mediana de acompanhamento de 4 anos).

No estudo de registo de extensão de longo prazo para mulheres com idades entre os 16 e os 23 anos (n=2121), não foram observados casos de CIN de alto grau até aproximadamente 14 anos. Neste estudo, foi estatisticamente demonstrada uma proteção duradoura de cerca de 12 anos.

Nas extensões de longo prazo dos estudos clínicos, não foram observados casos de neoplasia intraepitelial de alto grau nem casos de verrugas genitais:

- até 10,7 anos em raparigas (n=369) e 10,6 anos em rapazes (n=326) entre os 9 e os 15 anos de idade no momento da vacinação (acompanhamento mediano de 10,0 anos e 9,9 anos, respetivamente);
- até 11,5 anos em homens (n=917) entre os 16 e os 26 anos de idade no momento da vacinação (acompanhamento mediano de 9,5 anos); e até 10,1 anos em mulheres (n=685) entre os 24 e os 45 anos de idade no momento da vacinação (acompanhamento mediano de 8,7 anos).

Concordância de imunogenicidade da vacina qHPV para Gardasil 9 para os tipos 6, 11, 16, 18 de HPV

A comparação de Gardasil 9 com a vacina qHPV em relação aos tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV foi realizada numa população de mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos do Protocolo 001, raparigas com idades entre os 9 e os 15 anos do GDS01C/Protocolo 009 e homens com idades entre os 16 e os 26 anos do GDS07C/Protocolo 020.

Foi realizada uma análise estatística de não inferioridade no Mês 7 que comparava os GMT cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 entre indivíduos que receberam Gardasil 9 e indivíduos que receberam Gardasil. As respostas imunitárias, medidas pelos GMT, para Gardasil 9 não foram inferiores às respostas imunitárias para Gardasil (Tabela 3). Em estudos clínicos, 98,2% a 100% das pessoas que receberam Gardasil 9 tornaram-se seropositivas para anticorpos contra todos os 9 tipos da vacina até ao Mês 7 em todos os grupos testados. No Protocolo 001, os GMT para o HPV-6, -11, -16 e -18 foram comparáveis em indivíduos que receberam a vacina qHPV ou Gardasil 9 durante, pelo menos, 3,5 anos.

Tabela 3: Comparação das respostas imunitárias (com base no cLIA) entre Gardasil 9 e a vacina qHPV para os tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV na população PPI (imunogenicidade por protocolo)* de raparigas com idades entre os 9 e os 15 anos e mulheres e homens com idades entre os 16 e os 26 anos

POPULAÇÃO	Gardasil 9		Vacina qHPV		Gardasil 9/ Vacina qHPV	
	N (n)	GMT (IC de 95%) mMU [§] /ml	N (n)	GMT (IC de 95%) mMU [§] /ml	Razão GMT	(IC de 95%) [#]
Anti-HPV 6						
Raparigas com idades entre os 9 e os 15 anos	300 (273)	1679,4 (1518,9; 1856,9)	300 (261)	1565,9 (1412,2; 1736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
Mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos	6792 (3993)	893,1 (871,7; 915,1)	6795 (3975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06) [¶]
Homens com idades entre os 16 e os 26 anos	249 (228)	758,3 (665,9; 863,4)	251 (226)	618,4 (554,0; 690,3)	1,23	(1,04; 1,45) [¶]
Anti-HPV 11						
Raparigas com idades entre os 9 e os 15 anos	300 (273)	1315,6 (1183,8; 1462,0)	300 (261)	1417,3 (1274,2; 1576,5)	0,93	(0,80; 1,08)
Mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos	6792 (3995)	666,3 (649,6; 683,4)	6795 (3982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83) [¶]
Homens com idades entre os 16 e os 26 anos	249 (228)	681,7 (608,9; 763,4)	251 (226)	769,1 (683,5; 865,3)	0,89	(0,76; 1,04) [¶]
Anti-HPV 16						
Raparigas com idades entre os 9 e os 15 anos	300 (276)	6739,5 (6134,5; 7404,1)	300 (270)	6887,4 (6220,8; 7625,5)	0,97	(0,85; 1,11) [¶]
Mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos	6792 (4032)	3131,1 (3057,1; 3206,9)	6795 (4062)	3156,6 (3082,3; 3232,7)	0,99	(0,96; 1,03) [¶]
Homens com idades entre os 16 e os 26 anos	249 (234)	3924,1 (3513,8; 4382,3)	251 (237)	3787,9 (3378,4; 4247,0)	1,04	(0,89; 1,21) [¶]
Anti-HPV 18						
Raparigas com idades entre os 9 e os 15 anos	300 (276)	1956,6 (1737,3; 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2; 2057,3)	1,08	(0,91; 1,29) [¶]
Mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos	6792 (4539)	804,6 (782,7; 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23) [¶]
Homens com idades entre os 16 e os 26 anos	249 (234)	884,3 (766,4; 1020,4)	251 (236)	790,9 (683,0; 915,7)	1,12	(0,91; 1,37) [¶]

* A população PPI era composta por indivíduos que receberam as três vacinações dentro de intervalos de dias predefinidos, não apresentaram desvios significativos ao protocolo do estudo, cumpriram os critérios predefinidos para o intervalo entre a consulta do Mês 6 e do Mês 7, eram seronegativos para o(s) tipo(s) de HPV relevante(s) (tipos 6, 11, 16 e 18) antes da dose 1 e, entre mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos, tiveram um teste PCR negativo para o(s) tipo(s) de HPV relevante(s) antes da dose 1 até um mês após a dose 3 (Mês 7).

[§]mMU=unidades mili-Merck.

[¶]Valor p <0,001.

[#]A demonstração de não inferioridade exigia que o limite inferior do IC de 95% da razão GMT fosse superior a 0,67.

IC=Intervalo de confiança.

GMT=Títulos médios geométricos.

cLIA=Imunoensaio competitivo Luminex.

N=Número de indivíduos aleatorizados para o respetivo grupo de vacinação que receberam, pelo menos, uma injeção.

n=Número de indivíduos que contribuíram para a análise.

Estudos que suportam a eficácia de Gardasil 9 contra os tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV

A eficácia de Gardasil 9 em mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos foi avaliada num estudo clínico aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por comparador ativo (Protocolo 001) que incluiu um total de 14 204 mulheres (Gardasil 9=7099; vacina qHPV=7105). Os indivíduos foram acompanhados até 67 meses após a dose 3, com uma duração mediana de 43 meses após a dose 3.

Gardasil 9 foi eficaz na prevenção de infeções persistentes e doenças relacionadas com o HPV 31, 33, 45, 52 e 58 (Tabela 4). Gardasil 9 também reduziu a incidência de anomalias nos testes de Papanicolau relacionadas com o HPV 31, 33, 45, 52 e 58, procedimentos cervicais e genitais externos (ou seja, biópsias) e procedimentos de terapêutica cervical definitiva (Tabela 4).

Tabela 4: Análise da eficácia de Gardasil 9 contra o HPV dos tipos 31, 33, 45, 52 e 58 na população PPE[‡] de mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos

Parâmetro de avaliação da doença	Gardasil 9 N=7099		Vacina qHPV N=7105		% de eficácia** (IC de 95%)
	n	Número de casos*	n	Número de casos*	
CIN 2/3, AIS, cancro do colo do útero, VIN 2/3, VaIN 2/3, cancro da vulva e cancro vaginal relacionados com o HPV 31, 33, 45, 52 e 58^a	6016	1	6017	38	97,4 (85,0; 99,9)
CIN 2/3 ou AIS relacionados com o HPV 31, 33, 45, 52 e 58^a	5949	1	5943	35	97,1 (83,5; 99,9)
CIN2 relacionada com o HPV 31, 33, 45, 52 e 58	5949	1	5943	32	96,9 (81,5; 99,8)
CIN3 relacionada com o HPV 31, 33, 45, 52 e 58	5949	0	5943	7	100 (39,4; 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3 relacionadas com o HPV 31, 33, 45, 52 e 58	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
Infeção persistente relacionada com o HPV 31, 33, 45, 52 e 58 ≥6 meses[§]	5941	41	5955	946	96,0 (94,6; 97,1)
Infeção persistente relacionada com o HPV 31, 33, 45, 52 e 58 ≥12 meses[¶]	5941	23	5955	657	96,7 (95,1; 97,9)
ASC-US HR-HPV positivo ou pior anormalidade de Papanicolau[#] relacionados com o HPV 31, 33, 45, 52 e 58	5883	37	5882	506	92,9 (90,2; 95,1)
Procedimentos de terapêutica definitiva cervical relacionados com o HPV 31, 33, 45, 52 e 58[†]	6013	4	6014	41	90,2 (75,0; 96,8)

[‡]A população PPE era composta indivíduos que receberam as 3 vacinações no período de um ano após a inclusão, não apresentaram desvios significativos ao protocolo do estudo, não tinham sido expostos (teste PCR negativo e seronegativos) a nenhum dos tipos de HPV relevantes (tipos 31, 33, 45, 52 e 58) antes da dose 1 e continuaram a ter um teste PCR negativo para os tipos de HPV relevantes até um mês após a dose 3 (Mês 7). N=Número de indivíduos aleatorizados para o respetivo grupo de vacinação que receberam, pelo menos, uma injeção

n=Número de indivíduos que contribuíram para a análise

[§]Infeção persistente detetada em amostras de duas ou mais consultas consecutivas com intervalo de 6 meses (janelas de visita de ±1 mês).

[¶]Infeção persistente detetada em amostras de três ou mais consultas consecutivas com intervalo de 6 meses (janelas de visita de ±1 mês).

[#]Teste de Papanicolau.

IC=Intervalo de confiança.

ASC-US=Células escamosas atípicas de significado indeterminado.

HR=Risco elevado.

* Número de indivíduos com, pelo menos, uma consulta de seguimento após o Mês 7

** Os indivíduos foram acompanhados durante até 67 meses após a 3.^a dose (mediana de 43 meses após a 3.^a dose)

^aNão foram diagnosticados casos de cancro do colo do útero, VIN2/3, cancro da vulva e cancro vaginal na população PPE

[†]Procedimento eletrocirúrgico de remoção de alsa (LEEP) ou conização

Avaliação adicional da eficácia de Gardasil 9 contra os tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58

Como não foi possível avaliar a eficácia de Gardasil 9 em relação ao placebo, foram realizadas as seguintes análises exploratórias.

Avaliação da eficácia de Gardasil 9 contra doenças cervicais de alto grau causadas pelos tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 na PPE

A eficácia de Gardasil 9 contra CIN 2 e pior relacionada com o HPV dos tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 em comparação com a vacina qHPV foi de 94,4% (IC de 95%: 78,8; 99,0) com 2/5952 vs. 36/5947 casos. A eficácia de Gardasil 9 contra CIN 3 relacionada com o HPV dos tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 em comparação com a vacina qHPV foi de 100% (IC de 95%: 46,3; 100,0) com 0/5952 vs. 8/5947 casos.

Impacto de Gardasil 9 contra biópsia cervical e terapêutica definitiva relacionada com o HPV dos tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 na PPE

A eficácia de Gardasil 9 contra biópsia cervical relacionada com o HPV dos tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 em comparação com a vacina qHPV foi de 95,9% (IC de 95%: 92,7; 97,9) com 11/6016 vs. 262/6018 casos. A eficácia de Gardasil 9 contra a terapêutica cervical definitiva (incluindo procedimento eletrocirúrgico de remoção de alsa [LEEP] ou conização) relacionada com o HPV dos tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 em comparação com a vacina qHPV foi de 90,7% (IC de 95%: 76,3; 97,0) com 4/6016 vs. 43/6018 casos.

Estudos de eficácia a longo prazo

Um subconjunto de indivíduos está a ser acompanhado durante 10 a 14 anos após a vacinação com Gardasil 9 quanto à segurança, imunogenicidade e eficácia contra doenças clínicas relacionadas com os tipos de HPV presentes na vacina.

Nas extensões de longo prazo dos Protocolos 001 e 002 dos estudos clínicos, foi observada eficácia na população PPE. A população PPE era composta por indivíduos:

- que receberam as 3 vacinações no período de 1 ano após a inclusão, sem desvios significativos ao protocolo do estudo,
- que eram seronegativos para o(s) tipo(s) de HPV da vacina relevante(s)-antes da dose 1 e, entre mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos, tinham um teste PCR negativo para o(s) tipo(s) de HPV da vacina relevante(s) antes da dose 1 até um mês após a dose 3 (Mês 7).

No estudo de registo do Protocolo 001, não foram observados casos de CIN de alto grau relacionados com os tipos de HPV da vacina durante 9,5 anos após a dose 3 (acompanhamento mediano de 6,3 anos) em mulheres (n=1448) com idades entre os 16 e os 26 anos no momento da vacinação com Gardasil 9.

No estudo de extensão do Protocolo 002, não foram observados casos de neoplasia intraepitelial de alto grau ou verrugas genitais até 11,0 anos após a dose 3 (acompanhamento mediano de 10,0 anos) em raparigas (n=872) e até 10,6 anos após a dose 3 (acompanhamento mediano de 9,9 anos) em rapazes (n=262) com idades entre os 9 e os 15 anos no momento da vacinação com Gardasil 9. As taxas de incidência de infeções persistentes de 6 meses relacionadas com os tipos de HPV da vacina em raparigas e rapazes observadas durante o estudo foram de 52,4 e 54,6 por 10 000 pessoas-ano, respetivamente, e dentro dos intervalos de taxas de incidência esperados em coortes vacinadas de idade semelhante (com base nos resultados de estudos de eficácia anteriores de Gardasil 9 e da vacina qHPV).

Imunogenicidade

O título mínimo anti-HPV que confere eficácia protetora não foi determinado.

Foram utilizados imunoenaios específicos para o tipo, com padrões específicos para o tipo, para avaliar a imunogenicidade relativamente a cada tipo de HPV da vacina. Estes ensaios mediram anticorpos contra epítomos neutralizantes para cada tipo de HPV. As escalas destes ensaios são exclusivas para cada tipo de HPV. Deste modo, as comparações entre tipos e com outros ensaios não são apropriadas.

Resposta imunitária a Gardasil 9 no Mês 7

A imunogenicidade foi medida através (1) da percentagem de indivíduos que estavam seropositivos para anticorpos contra o tipo de HPV relevante da vacina e (2) do título médio geométrico (GMT).

Gardasil 9 induziu respostas robustas anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52 e anti-HPV 58 medidas no Mês 7, nos Protocolos 001, 002, 004, 005, 007 e GDS01C/Protocolo 009. Em estudos clínicos, 99,2% a 100% das pessoas que receberam Gardasil 9 tornaram-se seropositivas para anticorpos contra todos os 9 tipos da vacina até ao Mês 7 em todos os grupos testados. Os GMT foram mais elevados em raparigas e rapazes do que em mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos, e mais elevados em rapazes do que em raparigas e mulheres. Conforme esperado para mulheres com idades entre os 27 e os 45 anos (Protocolo 004), os GMT observados foram inferiores aos observados em mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos.

As respostas anti-HPV no Mês 7 entre raparigas/rapazes com idades entre os 9 e os 15 anos foram comparáveis com as respostas anti-HPV em mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos na base de dados combinada de estudos de imunogenicidade para Gardasil 9.

Com base nesta concordância de imunogenicidade, infere-se a eficácia de Gardasil 9 em raparigas e rapazes com idades entre os 9 e os 15 anos.

No Protocolo 003, os GMT de anticorpos anti-HPV no Mês 7 entre rapazes e homens (HH) com idades entre os 16 e os 26 anos foram comparáveis com os GMT de anticorpos anti-HPV entre raparigas e mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos para os tipos de HPV da vacina. Também foi observada alta imunogenicidade em HSH com idades entre os 16 e os 26 anos, embora menor do que em HH, semelhantemente à vacina qHPV. No Protocolo 020/GDS07C, os GMT de anticorpos anti-HPV no Mês 7 entre rapazes e homens (HH) com idades entre os 16 a 26 anos foram comparáveis com os GMT de anticorpos anti-HPV entre rapazes e homens (HH) com idades entre os 16 e os 26 anos que receberam a vacina qHPV contra o HPV 6, 11, 16 e 18. Estes resultados apoiam a eficácia de Gardasil 9 na população masculina.

No Protocolo 004, os GMT de anticorpos anti-HPV no Mês 7 entre mulheres com idades entre os 27 e os 45 anos não foram inferiores aos GMT de anticorpos anti-HPV entre raparigas e mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos para o HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 com razões GMT entre 0,66 e 0,73. Numa análise post-hoc para o HPV 6 e 11, as razões GMT foram de 0,81 e 0,76, respetivamente. Estes resultados apoiam a eficácia de Gardasil 9 em mulheres com idades entre os 27 e os 45 anos.

Persistência da resposta imunitária a Gardasil 9

Na extensão de acompanhamento a longo prazo dos Protocolos 001 e 002 dos estudos clínicos, foi observada persistência das respostas de anticorpos:

- durante, pelo menos, 5 anos em mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos no momento da vacinação com Gardasil 9; consoante o tipo de HPV, 78 a 100% dos indivíduos eram seropositivos; no entanto, a eficácia foi mantida em todos os indivíduos, independentemente do estado de seropositividade para qualquer tipo de HPV da vacina até ao fim do estudo (até 67 meses após a dose 3, duração mediana do acompanhamento de 43 meses após a dose 3),
- durante, pelo menos, 10 anos em raparigas e rapazes com idades entre os 9 e os 15 anos no momento da vacinação com Gardasil 9; consoante o tipo de HPV, 81 a 98% dos indivíduos eram seropositivos.

Evidência de resposta anamnética (memória imunológica)

Foi observada evidência de resposta anamnética em mulheres vacinadas que estavam seropositivas para o(s) tipo(s) de HPV relevante(s) antes da vacinação. Além disso, as mulheres (n=150) que receberam 3 doses de Gardasil 9 no Protocolo 001 e uma dose de desafio 5 anos depois apresentaram uma resposta anamnética rápida e forte que excedeu os GMT anti-HPV observados 1 mês após a dose 3.

Administração de Gardasil 9 em indivíduos previamente vacinados com a vacina qHPV

O Protocolo 006 avaliou a imunogenicidade de Gardasil 9 em 921 raparigas e mulheres (com idades entre os 12 e os 26 anos) que já haviam sido vacinadas com a vacina qHPV. Para indivíduos que receberam Gardasil 9 após receberem 3 doses da vacina qHPV, houve um intervalo de, pelo menos, 12 meses entre a conclusão da vacinação com a vacina qHPV e o início da vacinação com Gardasil 9 com um regime de 3 doses (o intervalo de tempo variou de, aproximadamente, 12 a 36 meses).

A seropositividade para os tipos de HPV da vacina na população por protocolo variou de 98,3 a 100% no Mês 7 em indivíduos que receberam Gardasil 9. Os GMT para os tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV foram mais elevados do que na população que não havia recebido anteriormente a vacina qHPV noutros estudos, enquanto os GMT para os tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV foram mais baixos. O significado clínico desta observação não é conhecido.

Imunogenicidade em indivíduos infetados pelo VIH

Não foram realizados estudos clínicos de Gardasil 9 em indivíduos infetados pelo VIH.

Foi realizado um estudo que documenta a segurança e a imunogenicidade da vacina qHPV em 126 indivíduos infetados pelo VIH com idades entre os 7 e os 12 anos com uma % de CD4 no início do estudo ≥ 15 e, pelo menos, 3 meses de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) para indivíduos com uma % de CD4 < 25 (dos quais 96 receberam a vacina qHPV). A soroconversão para todos os quatro antígenos ocorreu em mais de 96% dos indivíduos. Os GMT foram um pouco mais baixos do que os comunicados em indivíduos da mesma idade não infetados pelo VIH noutros estudos. A relevância clínica da resposta inferior é desconhecida. O perfil de segurança foi semelhante ao de indivíduos não infetados pelo VIH noutros estudos. A % de CD4 ou ARN plasmático do VIH não foi afetada pela vacinação.

Respostas imunitárias a Gardasil 9 utilizando um esquema de 2 doses em indivíduos com idades entre os 9 e os 14 anos

O Protocolo 010 mediu as respostas de anticorpos HPV contra 9 tipos de HPV após a vacinação com Gardasil 9 nas seguintes coortes: raparigas e rapazes com idades entre os 9 e os 14 anos que receberam 2 doses em intervalos de 6 meses ou 12 meses (+/- 1 mês); raparigas com idades entre os 9 e os 14 anos que receberam 3 doses (aos 0, 2, 6 meses); e mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos que receberam 3 doses (aos 0, 2, 6 meses).

Um mês após a última dose do regime atribuído, entre 97,9% e 100% dos indivíduos em todos os grupos tornaram-se seropositivos para anticorpos contra os 9 tipos de HPV da vacina. Os GMT foram mais elevados em raparigas e rapazes que receberam 2 doses de Gardasil 9 (aos 0, 6 meses ou 0, 12 meses) do que em raparigas e mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos de idade que receberam 3 doses de Gardasil 9 (aos 0, 2, 6 meses) para cada um dos 9 tipos de HPV da vacina. Com base nesta concordância de imunogenicidade, infere-se a eficácia de um regime de 2 doses de Gardasil 9 em raparigas e rapazes com idades entre os 9 e os 14 anos.

No mesmo estudo, em raparigas e rapazes com idades entre os 9 e os 14 anos, os GMT um mês após a última dose da vacina foram numericamente mais baixos para alguns tipos da vacina após um esquema de 2 doses do que após um esquema de 3 doses (ou seja, tipos de HPV 18, 31, 45 e 52 após 0, 6 meses e tipo de HPV 45 após 0, 12 meses). A relevância clínica destas observações é desconhecida.

Em raparigas e rapazes que receberam 2 doses em intervalos de 6 ou 12 meses (+/- 1 mês), a persistência da resposta de anticorpos foi demonstrada até ao Mês 36; consoante o tipo de HPV, 81% a 99% das raparigas e rapazes que receberam 2 doses com um intervalo de 6 meses e 88% a 100% das raparigas e rapazes que receberam 2 doses com um intervalo de 12 meses eram seropositivos. No Mês 36, os GMT em raparigas e rapazes com idades entre os 9 e os 14 anos que receberam 2 doses com um intervalo de 6 meses (+/- 1 mês) permaneceram não inferiores aos GMT em mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos que receberam 3 doses de Gardasil 9.

Num ensaio clínico, a persistência da resposta de anticorpos foi demonstrada durante, pelo menos, 10 anos em raparigas com idades entre os 9 e os 13 anos que receberam 2 doses da vacina qHPV.

A duração da proteção de um esquema de 2 doses de Gardasil 9 não foi estabelecida.

Gravidez

Não foram realizados estudos específicos de Gardasil 9 em mulheres grávidas. A vacina qHPV foi utilizada como controlo ativo durante o programa de desenvolvimento clínico de Gardasil 9.

Durante o desenvolvimento clínico de Gardasil 9, 2586 mulheres (1347 no grupo de Gardasil 9 vs. 1239 no grupo da vacina qHPV) comunicaram, pelo menos, uma gravidez. Os tipos de anomalias ou a proporção de gravidezes com resultados adversos em indivíduos que receberam Gardasil 9 ou a vacina qHPV foram comparáveis e consistentes com a população em geral (ver secção 4.6).

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

A JoRRP é causada por infeção das vias aéreas superiores principalmente pelos tipos 6 e 11 de HPV, adquiridos verticalmente (de mãe para filho) durante o parto. Estudos observacionais nos EUA e na Austrália mostraram que a introdução da vacina qHPV desde 2006 levou a declínios na incidência de JoRRP a nível populacional.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Um estudo de toxicidade de dose repetida em ratos, que incluiu uma avaliação da toxicidade de dose única e da tolerância local, não revelou riscos especiais para os seres humanos.

Gardasil 9 administrada a ratos fêmea não teve efeitos na performance de acasalamento, fertilidade ou desenvolvimento embriológico/fetal.

Gardasil 9 administrada a ratos fêmea não teve efeitos no desenvolvimento, comportamento, desempenho reprodutivo ou fertilidade da descendência. Anticorpos contra todos os 9 tipos de HPV foram transferidos para a descendência durante a gestação e lactação.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
L-histidina
Polissorbato 80
Bórax

Água para preparações injetáveis

Para adjuvante, ver secção 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 no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

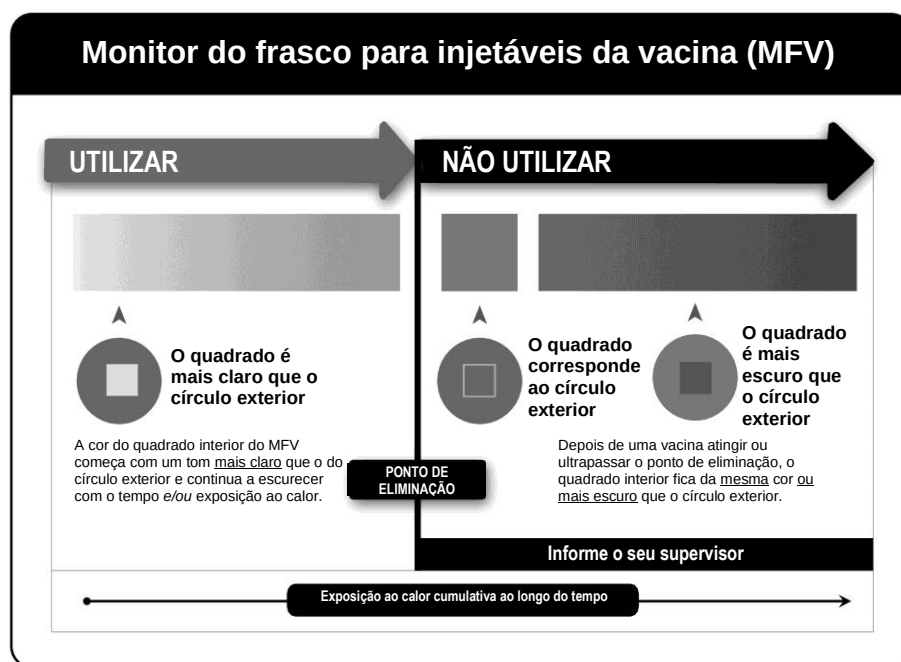
Gardasil 9 deve ser administrada o mais rápido possível após ser retirada do frigorífico.

Os dados de estabilidade indicam que os componentes da vacina são estáveis durante 96 horas quando armazenados em temperaturas de 8 °C a 40 °C ou durante 72 horas quando armazenados em temperaturas de 0 °C a 2 °C. No final deste período, Gardasil 9 deve ser utilizada ou eliminada. Estes dados destinam-se a fornecer orientações para profissionais de saúde apenas em caso de exposições temporárias a temperaturas fora deste intervalo.

6.5 Apresentação

Frascos para injetáveis

Gardasil 9 é fornecida como uma caixa com dez frascos para injetáveis com uma dose unitária de 0,5 ml.

Figura 1: O Monitor dos frascos para injetáveis de vacina (MFV)

Os Monitores do frasco para injetáveis da vacina (MFV) são incorporados no rótulo do frasco de Gardasil 9 fabricado pela Merck Sharp & Dohme LLC. O ponto de cor que aparece no rótulo do frasco para injetáveis é um MFV. Trata-se de um ponto sensível ao tempo e temperatura que oferece uma indicação do calor cumulativo a que o frasco para injetáveis foi exposto. Avisa o utilizador final quando for provável que a exposição ao calor tenha degradado a vacina para além de um nível aceitável.

A interpretação do MFV é simples. Concentre-se no quadrado central. A cor deste irá mudar progressivamente. Desde que a cor deste quadrado seja mais clara que a cor do anel, a vacina pode ser utilizada. Logo que a cor do quadrado central fique igual à cor do anel ou mais escura, o frasco para injetáveis deve ser descartado.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Frasco para injetáveis de dose unitária.

- Gardasil 9 pode ter a aparência de um líquido límpido com um precipitado branco antes da agitação.
- Agitar bem antes de utilizar para fazer uma suspensão. Após a agitação exaustiva, apresenta-se como um líquido branco e turvo.
- Inspeccionar visualmente a suspensão quanto a partículas e descoloração antes da administração. Eliminar a vacina se estiverem presentes partículas e/ou descoloração.
- Recolher a dose de 0,5 ml da vacina do frasco para injetáveis de dose unitária utilizando uma agulha e seringa estéreis.
- Injetar imediatamente por via intramuscular (IM), de preferência na região deltoide da parte superior do braço ou na região ântero-lateral superior da coxa.

- A vacina deve ser utilizada conforme fornecida. Deve ser utilizada a dose recomendada completa da vacina.

Qualquer vacina não utilizada ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

ГАРДАСИЛ™9 [9-валентная вакцина против вируса папилломы человека (рекомбинантная)]

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

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гардасил™9, суспензия для инъекций
9-валентная вакцина против вируса папилломы человека (рекомбинантная)

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 доза (0,5 мл) содержит приблизительно:

Белок L1 ВПЧ ¹ 6 типа ^{2,3}	30 мкг
Белок L1 ВПЧ ¹ 11 типа ^{2,3}	40 мкг
Белок L1 ВПЧ ¹ 16 типа ^{2,3}	60 мкг
Белок L1 ВПЧ ¹ 18 типа ^{2,3}	40 мкг
Белок L1 ВПЧ ¹ 31 типа ^{2,3}	20 мкг
Белок L1 ВПЧ ¹ 33 типа ^{2,3}	20 мкг
Белок L1 ВПЧ ¹ 45 типа ^{2,3}	20 мкг
Белок L1 ВПЧ ¹ 52 типа ^{2,3}	20 мкг
Белок L1 ВПЧ ¹ 58 типа ^{2,3}	20 мкг

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 (0,5 мг алюминия).

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суспензия для инъекций.
Прозрачная жидкость с белым осадком.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтические показания

Применение препарата Гардасил 9 показано в целях активной вакцинации лиц в возрасте от 9 лет против следующих заболеваний, связанных с ВПЧ:

- предраковые и раковые поражения шейки матки, вульвы, влагалища и заднего прохода, вызываемые вакцинными типами ВПЧ;
- генитальные кондиломы (*кондилома остроконечная*), вызываемые определенными типами ВПЧ.

Важную информацию по данным, подтверждающим эти показания, см. в разделах 4.4 и 5.1.

Препарат Гардасил 9 должен применяться строго в соответствии с официальными рекомендациями.

4.2 Режим дозирования и способ введения

Режим дозирования

Лица в возрасте от 9 до 14 лет включительно, первая инъекция

Гардасил 9 можно вводить по 2-дозовой схеме (0, 6–12 мес.) (см. раздел 5.1). Вторая доза вводится в период с 5 по 13 месяцев после введения первой дозы. Если вторая доза вакцины вводится ранее, чем через 5 месяцев после первой дозы, всегда следует вводить третью дозу.

Гардасил 9 можно вводить по 3-дозовой схеме (0, 2, 6 мес.). 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 от 15 лет, первая инъекция

Гардасил 9 можно вводить по 3-дозовой схеме (0, 2, 6 мес.).

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.

Препарат Гардасил 9 должен применяться строго в соответствии с официальными рекомендациями.

Рекомендуется, чтобы лица, которые получают первую дозу препарата Гардасил 9, завершали курс проведения вакцинации препаратом Гардасил 9 (см. раздел 4.4).

Необходимость введения бустерной дозы не установлена.

В отношении препарата Гардасил 9 не проводились исследования в условиях смешанного режима (взаимозаменяемости) вакцин против вируса папилломы человека.

Участникам, которым ранее вводилась четырехвалентная вакцина от ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типа (Гардасил) в 3-дозовом режиме (т. н. «вакцина кВПЧ»), может быть введено 3 дозы Гардасил 9 (см. раздел 5.1).

Детская популяция (дети младше 9 лет)

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

Способ введения

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

Для препарата Гардасил 9 не предусматривается введение путем внутрисосудистой, подкожной или внутрикожной инъекции. Не допускается смешивание вакцины в одном шприце с другими вакцинами и растворами.

Инструкции по обращению с вакциной перед введением см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Лица, у которых выявлена реакция гиперчувствительности после предыдущего введения препарата Гардасил 9 или Гардасил, не должны получать следующие дозы препарата Гардасил 9.

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 редком случае возникновения анафилактической реакции на введение вакцины всегда должны быть доступны соответствующая медицинская помощь и врачебное наблюдение.

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.

Вакцинацию 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 субфебрилитет, не является противопоказанием для вакцинации.

Как и в случае с любой вакциной, проведение вакцинации препаратом Гардасил 9 может защитить не всех получателей этой вакцины.

Данная вакцина не защитит от болезней, которые не вызваны ВПЧ того типа, против которого разрабатывалась данная вакцина (см. раздел 5.1). Таким образом, необходимо и в будущем принимать надлежащие меры предосторожности для защиты от заболеваний, передающихся половым путем.

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

Гардасил 9 также не предотвращает поражения, развившиеся в связи с вакцинным типом ВПЧ у лиц, инфицированных ВПЧ такого типа на момент вакцинации.

Вакцинация не заменяет рутинного скрининга шейки матки. Поскольку вакцина не является эффективной на 100 % и Гардасил 9 не обеспечивает полную защиту от всех типов ВПЧ и от

ВПЧ инфекций, имеющихся на момент вакцинации, рутинный скрининг шейки матки по-прежнему имеет очень большое значение и должен проводиться в соответствии с локальными рекомендациями.

Данные о применении Гардасил 9 у лиц с ослабленной иммунной реактивностью отсутствуют. Безопасность и иммуногенность вакцины кВПЧ 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, инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) 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.

В настоящее время ведутся дальнейшие долгосрочные исследования с целью определить продолжительность действия защиты (см. раздел 5.1).

Данные о безопасности, иммуногенности и эффективности, позволяющие сделать вывод о взаимозаменяемости препарата Гардасил 9 и двухвалентной или четырехвалентной вакцин против ВПЧ, отсутствуют.

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

Безопасность и иммуногенность для лиц, получавших иммуноглобулин или препараты крови в течение 3 месяцев до вакцинации, не исследовалась в рамках клинических испытаний.

Применение с другими вакцинами

Препарат Гардасил 9 может вводиться одновременно с комбинированной бустерной вакциной против дифтерии (d) и столбняка (T), содержащей вакцину против коклюша [бесклеточная, компонентная] 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. Эти данные получены по результатам клинических испытаний, в ходе которых комбинированная вакцина dTap-IPV вводилась одновременно с первой дозой препарата Гардасил 9 (см. раздел 4.8).

Применение с гормональными контрацептивами

В рамках клинических исследований 60,2 % женщин в возрасте от 16 до 26 лет, получавших Гардасил 9, использовали гормональные контрацептивы в период проведения вакцинации в клинических исследованиях. Использование гормональных контрацептивов, по-видимому, не влияло на типоспецифический иммунный ответ на Гардасил 9.

4.6 Репродуктивная функция, беременность и лактация

Беременность

Пострегистрационные данные по беременным женщинам свидетельствуют об отсутствии тератогенности или токсичного влияния Гардасил 9 на плод или новорожденного при введении в период беременности.

Результаты испытаний, проводимых на животных, не показали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3).

В реестр беременных, которым вводился Гардасил 9 (за шестилетний период), были проспективно включены 180 женщин, по 69 из которых имеется достоверная информация об исходе беременности. Выкидыш был зарегистрирован в 4,3 % беременностей (3/69), а серьезные пороки развития были зарегистрированы у 4,5 % живорожденных младенцев (3/67). Эти показатели частотности соответствовали расчетным фоновым показателям. Эти данные поддерживают аналогичные выводы, сделанные на основе реестра беременных, которым вводилась вакцина кВПЧ (за пятилетний период), в рамках которого велось наблюдение за 1640 беременностями с известным исходом.

Однако такие данные считаются недостаточными для того, чтобы рекомендовать введение Гардасил 9 во время беременности. Вакцинацию необходимо отложить до завершения беременности (см. раздел 5.1).

Грудное вскармливание

Введение Гардасил 9 допускается в период грудного вскармливания.

В рамках клинических исследований в общей сложности 92 женщины кормили грудью в период вакцинации в клинических исследованиях Гардасил 9, проводимых среди женщин в возрасте от 16 до 26 лет. В рамках исследований иммуногенность вакцины оказалась сопоставима у кормящих матерей и женщин, которые не кормили грудью. Кроме того, распространенность нежелательных явлений среди кормящих женщин сопоставима с результатами для женщин в общей выборке для оценки безопасности. Также не выявлено нежелательных явлений, ассоциированных с вакциной, у младенцев, получавших грудное вскармливание в период проведения вакцинации их матерей.

Репродуктивная функция

Данные о влиянии Гардасил 9 на репродуктивную функцию человека недоступны. Результаты испытаний, проводимых на животных, не показали влияние препарата на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Гардасил 9 не оказывает влияния или оказывает пренебрежимо малое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако некоторые эффекты, описанные в разделе 4.8 «Нежелательные эффекты», могут временно влиять на способность управлять транспортными средствами и использовать механизмы.

4.8 Нежелательные эффекты

А. Сводные данные о профиле безопасности

В 7 клинических исследованиях участникам вводили Гардасил 9 в день включения в исследование и примерно через 2 и 6 месяцев после этого. Безопасность оценивалась с

помощью карты проведения вакцинации (VRC) в течение 14 дней после каждой инъекции препарата Гардасил 9. В общей сложности 15 776 лиц (10 495 лиц в возрасте от 16 до 26 лет и 5281 подросток в возрасте от 9 до 15 лет на момент включения в исследование) получали Гардасил 9. Несколько лиц (0,1 %) прекратили участие в исследовании из-за нежелательных явлений.

В одном из таких клинических исследований, в котором принимали участие 1053 здоровых подростка в возрасте от 11 до 15 лет, при введении первой дозы Гардасил 9 одновременно с комбинированной вакциной против дифтерии, столбняка, коклюша [бесклеточная, компонентная] и полиомиелитной [инактивированной] бустерной вакциной регистрировалось больше случаев реакций в месте инъекции (припухлость, эритема), головной боли и пирексии. Наблюдаемые различия составили < 10 %, и у большинства участников зарегистрированные нежелательные явления были легкой или умеренной степени тяжести (см. раздел 4.5).

В клинических исследованиях, в которых принимали участие 640 лиц в возрасте от 27 до 45 лет и 570 лиц в возрасте от 16 до 26 лет, получавших Гардасил 9, профиль безопасности Гардасил 9 был сопоставимым для данных двух возрастных групп.

Наиболее часто при введении Гардасил 9 наблюдались нежелательные реакции в месте инъекции (84,8 % вакцинируемых в течение 5 дней после любого визита для вакцинации) и головная боль (13,2 % вакцинируемых в течение 15 дней после любого визита для вакцинации). Такие нежелательные реакции, как правило, были легкой или умеренной степени тяжести.

В. Таблица сводных данных по нежелательным реакциям

Нежелательные реакции распределены по частоте возникновения следующим образом:

- очень часто ($\geq 1/10$);
- часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$);
- нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$);
- редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$);
- неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Клинические исследования

В таблице 1 приведены данные о нежелательных реакциях, которые считаются, как минимум, вероятно вызванными вакцинацией и наблюдаются у реципиентов Гардасил 9 не менее чем в 1,0 % случаев, по данным 7 клинических исследований (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 и 009, N = 15 776 лиц) (описание клинических исследований см. в разделе 5.1).

Опыт пострегистрационного применения препарата

В таблице 1 также приведены данные о нежелательных явлениях, о которых спонтанно сообщалось в период пострегистрационного применения препарата Гардасил 9 во всем мире. Частота таких явлений оценивалась с учетом данных соответствующих клинических исследований.

Таблица 1. Нежелательные реакции после введения препарата Гардасил 9 согласно данным клинических исследований и нежелательные явления согласно данным о пострегистрационном применении препарата

Класс системы органов	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Лимфаденопатия *
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Гиперчувствительность *
	Неизвестно	Анафилактические реакции *
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение
	Нечасто	Синкопе, в отдельных случаях сопровождающееся тонико-клоническими движениями *
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Тошнота
	Нечасто	Рвота *
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Нечасто	Крапивница *
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия *, миалгия *
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	В месте инъекции: болезненность, припухлость, эритема
	Часто	Пирексия, усталость, В месте инъекции: зуд, кровоподтек
	Нечасто	Астения *, озноб *, недомогание *

* Нежелательные явления, о которых сообщалось в процессе пострегистрационного применения препарата Гардасил 9. Частота оценивалась с учетом данных соответствующих клинических исследований. Для явлений, не наблюдавшихся в ходе клинических исследований, указана частота «Неизвестно».

Вакцина кПВЧ

В таблице 2 приведены данные о нежелательных явлениях, о которых спонтанно сообщалось в период пострегистрационного применения вакцины кВПЧ. Опыт пострегистрационного применения вакцины кВПЧ с точки зрения безопасности сопоставим с аналогичным опытом применения препарата Гардасил 9, так как вакцина содержит белки L1 ВПЧ тех же 4 типов.

В связи с тем, что сообщения об этих явлениях поступают на добровольной основе из популяции неопределенного размера, достоверно оценить частоту всех явлений или установить причинно-следственную связь с исследуемым препаратом невозможно.

Таблица 2. Нежелательные реакции, о которых сообщалось в период пострегистрационного применения вакцины кВПЧ.

Класс системы органов	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Неизвестно	Флегмона в месте инъекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Неизвестно	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
Нарушения со стороны иммунной системы	Неизвестно	Анафилактоидные реакции, бронхоспазм
Нарушения со стороны нервной системы	Неизвестно	Острый диссеминированный энцефаломиелит, синдром Гийена-Барре

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

О случаях передозировки препарата не сообщалось.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: вакцины, вакцины от вируса папилломы, код АТС: J07BM03

Механизм действия

Гардасил 9 представляет собой адъювантную неинфекционную рекомбинантную девятивалентную вакцину. Вакцина изготавливается из высокоочищенных вирусоподобных частиц основного капсидного белка L1 из тех же четырех типов ВПЧ (6, 11, 16, 18), которые применяются в вакцине кВПЧ, а также из пяти дополнительных типов ВПЧ (31, 33, 45, 52, 58). В вакцине используется тот же адъювант, адсорбированный на аморфном сульфате гидроксифосфата алюминия, который применяется в вакцине кВПЧ. Вирусоподобные частицы не могут инфицировать клетки, воспроизводиться или вызвать заболевание. Считается, что эффективность вакцин на основе белка L1 вирусоподобных частиц опосредована развитием гуморального иммунного ответа. Генотипы для вакцины, состоящей из типов ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, называются вакцинными типами ВПЧ.

На основании данных эпидемиологических исследований ожидается, что Гардасил 9 обеспечит защиту от типов ВПЧ, вызывающих: 90 % случаев рака шейки матки, более 95 % случаев аденокарциномы *in situ* (AIS), 75–85 % случаев цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени (ЦИН 2/3), 85–90 % злокачественных опухолей вульвы, связанных с ВПЧ, 90–95 % случаев интраэпителиальной неоплазии вульвы высокой степени, связанной с ВПЧ (ИНВ 2/3), 80–85 % случаев рака влагалища, связанного с ВПЧ, 75–85 % случаев интраэпителиальной неоплазии влагалища высокой степени, связанной с ВПЧ (ИНВл 2/3), 90–95 % случаев рака анального канала, связанных с ВПЧ, 85–90 % случаев интраэпителиального образования заднего прохода, связанного с ВПЧ (АИН 2/3) и 90 % случаев генитальных кондилом.

Показания к применению препарата Гардасил 9 основаны на следующем:

- демонстрация эффективности вакцины кВПЧ против персистирующей инфекции и заболевания, связанного с ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 у женщин в возрасте от 16 до 45 лет и у мужчин в возрасте от 16 до 26 лет;
- демонстрация не меньшей иммуногенности Гардасил 9 и вакцины кВПЧ в отношении ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 у девочек в возрасте от 9 до 15 лет, женщин и мужчин в возрасте от 16 до 26 лет; эффективность препарата Гардасил 9 против персистирующей инфекции и заболеваний, связанных с ВПЧ типов 6, 11, 16 или 18 можно считать сопоставимой с эффективностью вакцины кВПЧ;
- демонстрация эффективности против персистирующей инфекции и заболевания, связанного с ВПЧ типов 31, 33, 45, 52 и 58 у девушек и женщин в возрасте от 16 до 26 лет, а также
- демонстрация не меньшей иммуногенности Гардасил 9 против различных типов ВПЧ у мальчиков и девочек в возрасте от 9 до 15 лет, у мужчин в возрасте от 16 до 26 лет и у женщин в возрасте от 27 до 45 лет в сравнении с результатами, наблюдаемыми у девушек и женщин в возрасте от 16 до 26 лет.

Клинические исследования Гардасил 9

Эффективность и (или) иммуногенность препарата Гардасил 9 оценивались в ходе десяти клинических исследований. Клинические исследования, направленные на оценку эффективности препарата Гардасил 9 по сравнению с плацебо, оказались неприемлемыми, так как вакцинация против ВПЧ рекомендована и проводится во многих странах в целях защиты от ВПЧ инфекции и заболевания.

Таким образом, базовое клиническое исследование (протокол 001) оценивало эффективность препарата Гардасил 9 по сравнению с вакциной кВПЧ.

Эффективность против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 изначально оценивалась с использованием стратегии связи, которая демонстрировала сопоставимую иммуногенность (измеренную по среднему геометрическому титру [СГТ]) препарата Гардасил 9 в сравнении с вакциной кВПЧ (протокол 001, GDS01C/протокол 009 и GDS07C / протокол 020).

В ходе базового исследования по протоколу 001 оценивалась эффективность препарата Гардасил 9 против ВПЧ типов 31, 33, 45, 52 и 58 по сравнению с вакциной кВПЧ у женщин в возрасте от 16 до 26 лет (N = 14 204: 7099 получали Гардасил 9; 7105 получали вакцину кВПЧ).

Протокол 002 использовался для оценки иммуногенности препарата Гардасил 9 у девочек и мальчиков в возрасте от 9 до 15 лет и у женщин в возрасте от 16 до 26 лет (N = 3066: 1932 девочки, 666 мальчиков и 468 женщин получали Гардасил 9).

Протокол 003 использовался для оценки иммуногенности препарата Гардасил 9 у мужчин в возрасте от 16 до 26 лет и у женщин в возрасте от 16 до 26 лет (N = 2515: 1103 гетеросексуальных мужчины [ГМ]; 313 мужчин, имеющих сексуальные связи с мужчинами [МСМ], и 1099 женщин получали Гардасил 9).

Протокол 004 использовался для оценки иммуногенности препарата Гардасил 9 у женщин в возрасте от 16 до 45 лет (N = 1210: 640 женщин в возрасте от 27 до 45 лет и 570 женщин в возрасте от 16 до 26 лет).

Протоколы 005 и 007 использовались для оценки препарата Гардасил 9 при одновременном введении с вакцинами, рекомендованными для введения мальчикам и девочкам в возрасте от 11 до 15 лет (N = 2295).

Протокол 006 использовался для оценки введения препарата Гардасил 9 девочкам и женщинам в возрасте от 12 до 26 лет, которым ранее вводилась вакцина кВПЧ (N = 921; 615 получили Гардасил 9, 306 получили плацебо).

GDS01C / протокол 009 использовался для оценки иммуногенности препарата Гардасил 9 при введении девочкам в возрасте от 9 до 15 лет (N = 600; 300 получили Гардасил 9, 300 получили вакцину кВПЧ).

GDS07C / протокол 020 использовался для оценки иммуногенности препарата Гардасил 9 при введении мужчинам в возрасте от 16 до 26 лет (N = 500; 249 получили Гардасил 9, 251 получил вакцину кВПЧ).

Протокол 010 использовался для оценки иммуногенности 2 доз Гардасил 9 при введении девочкам и мальчикам в возрасте от 9 до 14 лет и 3 доз Гардасил 9 при введении девочкам в возрасте от 9 до 14 лет, а также женщинам в возрасте от 16 до 26 лет (N = 1518; 753 девочки, 451 мальчик и 314 женщин).

Исследования, подтверждающие эффективность препарата Гардасил 9 против ВПЧ типов 6, 11, 16, 18

Эффективность вакцины кВПЧ против ВПЧ типов 6, 11, 16, 18

Эффективность (в том числе долгосрочная) вакцины кВПЧ в отношении конечных точек заболеваний, связанных с ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18, подтверждена клиническими исследованиями в популяции пациентов, выполнивших условия протокола и завершивших участие в исследовании для оценки эффективности (PPE). Популяция пациентов, выполнивших условия протокола и завершивших участие в исследовании для оценки эффективности (PPE), включала лиц, получивших все 3 дозы вакцины в течение 1 года после включения в исследование, не имевших серьезных отклонений от протокола исследования и серонегативных в отношении соответствующего (-их) типа (-ов) ВПЧ (типы 6, 11, 16 и 18) до введения дозы 1, а также участников, которым уже исполнилось 16 лет на момент включения в базовое исследование, с отрицательным результатом ПЦР в отношении соответствующих типов ВПЧ до получения дозы 1 и в течение периода до 1 месяца после получения дозы 3 (месяц 7).

Для женщин в возрасте от 16 до 26 лет (N = 20 541) эффективность против ЦИН 2/3, AIS или рака шейки матки, связанных с ВПЧ типов 16 и 18, составила 98,2 % (95 % ДИ: 93,5; 99,8) в течение периода до 4 лет (медиана наблюдения — 3,6 года); эффективность против заболеваний, связанных с ВПЧ типов 6, 11, 16 или 18, составила 96,0 % (95 % ДИ: 92,3; 98,2) в отношении ЦИН или AIS, 100 % (95 % ДИ: 67,2; 100) в отношении ИНВ 2/3, 100 % (95 % ДИ: 55,4; 100) в отношении ИНВл 2/3 и 99,0 % (95 % ДИ: 96,2; 99,9) в отношении генитальных кондилом.

Для женщин в возрасте от 24 до 45 лет (N = 3817) эффективность против персистирующей инфекции, связанной с ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18, генитальных кондилом, поражений вульвы и влагалища, ЦИН любого класса, AIS и рака шейки матки составила 88,7 % (95 % ДИ: 78,1; 94,8).

Для мужчин в возрасте от 16 до 26 лет (N = 4055) эффективность против заболеваний, связанных с ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 составила 74,9 % (95 % ДИ: 8,8; 95,4) в отношении ИНВ 2/3 (медиана наблюдения — 2,15 года), 100,0 % (95 % ДИ: -52,1; 100) в отношении внутриэпителиальных новообразований полового члена, промежности и заднего прохода 1/2/3 и 89,3 % (95 % ДИ: 65,3; 97,9) в отношении генитальных кондилом (медиана наблюдения — 4 года).

В ходе дополнительного регистрового долгосрочного исследования, проводимого среди женщин в возрасте от 16 до 23 лет (n = 2121), случаев ЦИН высокой степени не наблюдалось в

период приблизительно до 14 лет. В этом исследовании была статистически продемонстрирована долгосрочная защита продолжительностью приблизительно 12 лет.

В ходе долгосрочных дополнительных клинических исследований не наблюдалось случаев интраэпителиальной неоплазии высокой степени, а также случаев генитальных кондилом:

- в течение 10,7 года у девочек (n = 369) и в течение 10,6 года у мальчиков (n = 326) в возрасте 9–15 лет на момент вакцинации (медиана наблюдения — 10,0 лет и 9,9 года, соответственно);
- в течение 11,5 года у мужчин (n = 917) в возрасте 16–26 лет на момент вакцинации (медиана наблюдения — 9,5 года) и в течение 10,1 года у женщин (n = 685) в возрасте 24–45 лет на момент вакцинации (медиана наблюдения — 8,7 года).

Связь иммуногенности вакцины кВПЧ с Гардасил 9 в отношении ВПЧ типов 6, 11, 16, 18

Сравнение эффективности Гардасил 9 с вакциной кВПЧ в отношении ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 проводилось для популяций женщин в возрасте от 16 до 26 лет в соответствии с протоколом 001, девочек в возрасте от 9 до 15 лет в соответствии с GDS01C / протоколом 009 и мужчин в возрасте от 16 до 26 лет в соответствии с GDS07C / протоколом 020.

Статистический анализ доказательств не меньшей эффективности проводился в месяце 7. В ходе анализа сравнивались СГТ сLIA против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 у лиц, которым вводился препарат Гардасил 9 и лиц, которым вводился препарат Гардасил. Иммунный ответ на Гардасил 9, измеренный по СГТ, бы не меньшим в сравнении с иммунным ответом на Гардасил (таблица 3). В ходе клинических исследований 98,2 % из 100 % участников во всех тестируемых группах, получивших Гардасил 9, к месяцу 7 были серопозитивными в отношении антител против всех 9 вакцинных типов. В рамках протокола 001, СГТ для ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 были сопоставимыми у лиц, получавших вакцину кВПЧ или Гардасил 9 в течение как минимум 3,5 лет.

Таблица 3. Сравнение иммунного ответа (с учетом cLIA) препарата Гардасил 9 и вакцины кВПЧ в отношении ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 в протокольной популяции оценки иммуногенности (РРІ) * у девочек в возрасте от 9 до 15, а также женщин и мужчин в возрасте от 16 до 26 лет

ПОПУЛЯЦИЯ	Гардасил 9		Вакцина кПВЧ		Гардасил 9/ вакцина кВПЧ	
	N (n)	СГТ (95 % ДИ) мМЕ [§] /мл	N (n)	СГТ (95 % ДИ) мМЕ [§] /мл	СГТ Коэффициент	(95 % ДИ) [#]
Против ВПЧ типа 6						
Девочки в возрасте от 9 до 15 лет	300 (273)	1679,4 (1518,9; 1856,9)	300 (261)	1565,9 (1412,2; 1736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
Женщины в возрасте от 16 до 26 лет	6792 (3993)	893,1 (871,7; 915,1)	6795 (3975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06) [¶]
Мужчины в возрасте от 16 до 26 лет	249 (228)	758,3 (665,9; 863,4)	251 (226)	618,4 (554,0; 690,3)	1,23	(1,04; 1,45) [¶]
Против ВПЧ типа 11						
Девочки в возрасте от 9 до 15 лет	300 (273)	1315,6 (1183,8; 1462,0)	300 (261)	1417,3 (1274,2; 1576,5)	0,93	(0,80; 1,08)
Женщины в возрасте от 16 до 26 лет	6792 (3995)	666,3 (649,6; 683,4)	6795 (3982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83) [¶]
Мужчины в возрасте от 16 до 26 лет	249 (228)	681,7 (608,9; 763,4)	251 (226)	769,1 (683,5; 865,3)	0,89	(0,76; 1,04) [¶]
Против ВПЧ типа 16						
Девочки в возрасте от 9 до 15 лет	300 (276)	6739,5 (6134,5; 7404,1)	300 (270)	6887,4 (6220,8; 7625,5)	0,97	(0,85; 1,11) [¶]
Женщины в возрасте от 16 до 26 лет	6792 (4032)	3131,1 (3057,1; 3206,9)	6795 (4062)	3156,6 (3082,3; 3232,7)	0,99	(0,96; 1,03) [¶]
Мужчины в возрасте от 16 до 26 лет	249 (234)	3924,1 (3513,8; 4382,3)	251 (237)	3787,9 (3378,4; 4247,0)	1,04	(0,89; 1,21) [¶]
Против ВПЧ типа 18						
Девочки в возрасте от 9 до 15 лет	300 (276)	1956,6 (1737,3; 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2; 2057,3)	1,08	(0,91; 1,29) [¶]
Женщины в возрасте от 16 до 26 лет	6792 (4539)	804,6 (782,7; 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23) [¶]
Мужчины в возрасте от 16 до 26 лет	249 (234)	884,3 (766,4; 1020,4)	251 (236)	790,9 (683,0; 915,7)	1,12	(0,91; 1,37) [¶]

* Протокольная популяция для оценки иммуногенности (РРІ) состояла из лиц, получивших все три вакцины в течение предварительно определенных периодов, не имевших серьезных отклонений от протокола исследования, соответствовавших предварительно определенным критериям в отношении интервала между визитами в месяце 6 и месяце 7, серонегативных в отношении соответствующих типов ВПЧ (6, 11, 16 и 18) до введения дозы 1 и (среди женщин в возрасте от 16 до 26 лет), имевших отрицательный результат исследования методом ПЦР в отношении соответствующих типов ВПЧ до введения дозы 1 и в течение периода до одного месяца после введения дозы 3 (месяц 7).

[§]мМЕ — милли-Merck единицы.

*p-значение < 0,001.

#Для демонстрации доказательства не меньшей эффективности требовалось, чтобы нижний предел 95 % ДИ коэффициента СГТ был выше 0,67.

ДИ — доверительный интервал.

СГТ — средний геометрический титр.

cLIA — конкурентный иммуноанализ Lumiplex.

N — количество лиц, произвольным образом включенных в соответствующую группу вакцинации, получивших не менее одной инъекции.

n — количество лиц, учтенных в анализе.

Исследования, подтверждающие эффективность Гардасил 9 против ВПЧ типов 31, 33, 45, 52 и 58

Эффективность препарата Гардасил 9 у женщин в возрасте от 16 до 26 лет оценивалась с использованием активного компаратора в качестве контроля в ходе двойного слепого рандомизированного клинического исследования (протокол 001), в котором приняли участие в общей сложности 14 204 женщин (Гардасил 9 = 7099; вакцина кВПЧ = 7105). Наблюдение за участниками велось до 67 месяцев после введения дозы 3 (медиана наблюдения — 43 месяца после введения дозы 3).

Препарат Гардасил 9 показал свою эффективность в плане предотвращения персистирующих инфекций и заболеваний, связанных с ВПЧ типов 31, 33, 45, 52 и 58 (таблица 4). Гардасил 9 также снижал частоту случаев отклонений от нормы, связанных с ВПЧ типов 31, 33, 45, 52 и 58, при проведении теста Папаниколау, операций на шейке матки и в области гениталий (например, биопсии) и радикальной терапии шейки матки (таблица 4).

Таблица 4. Анализ эффективности препарата Гардасил 9 против ВПЧ типов 31, 33, 45, 52 и 58 в популяции PPE[‡] у девушек и женщин в возрасте от 16 до 26 лет

Конечная точка заболевания	Гардасил 9 N = 7099		Вакцина кВПЧ N = 7105		%Эффективность ** (95 % ДИ)
	n	Количество случаев *	n	Количество случаев *	
ЦИН 2/3, AIS, рак шейки матки, ИНВ 2/3, ИНВл 2/3, злокачественная опухоль вульвы и рак влагалища, связанные с ВПЧ типов 31, 33, 45, 52 и 58 ^а	6016	1	6017	38	97,4 (85,0; 99,9)
ЦИН 2/3 или AIS, связанные с ВПЧ типа 31, 33, 45, 52 и 58 ^а	5949	1	5943	35	97,1 (83,5; 99,9)
ЦИН класса 2, связанная с ВПЧ типов 31, 33, 45, 52 и 58	5949	1	5943	32	96,9 (81,5; 99,8)
ЦИН класса 3, связанная с ВПЧ типов 31, 33, 45, 52 и 58	5949	0	5943	7	100 (39,4; 100)
ИНВ 2/3, ИНВл 2/3, связанные с ВПЧ типов 31, 33, 45, 52 и 58	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
Персистирующая инфекция ≥ 6 мес., связанная с ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 [§]	5941	41	5955	946	96,0 (94,6; 97,1)
Персистирующая инфекция ≥ 12 мес., связанная с ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 [¶]	5941	23	5955	657	96,7 (95,1; 97,9)
Положительный результат анализа на клетки ASC-US ВПЧ высокого риска или отклонения в результатах теста Папаниколау, [#] связанные с ВПЧ типов 31, 33, 45, 52 и 58	5883	37	5882	506	92,9 (90,2; 95,1)
Радикальная терапия шейки матки, связанная с ВПЧ типов 31, 33, 45, 52 и 58 [†]	6013	4	6014	41	90,2 (75,0; 96,8)

[‡]Популяция PPE состояла из лиц, получивших все 3 дозы вакцины в течение 1 года после включения в исследование, не имевших серьезных отклонений от протокола исследования и не привитых (отрицательный результат ПЦР и серонегативных) против соответствующего (-их) типа (-ов) ВПЧ (типы 31, 33, 45, 52 и 58) до введения дозы 1 и имевших отрицательный результат исследования методом ПЦР в течение 1 месяца после дозы 3 (месяц 7).

N — количество лиц, произвольным образом включенных в соответствующую группу вакцинации, получивших не менее одной инъекции.

n — количество лиц, учтенных в анализе.

[§]Персистирующая инфекция, выявленная в образцах по результатам двух или более визитов подряд в течение 6 месяцев (интервал между визитами ±1 мес.)

[¶]Персистирующая инфекция, выявленная в образцах по результатам трех или более визитов подряд в течение 6 месяцев (интервал между визитами ±1 мес.)

[#]Тест Папаниколау.

ДИ — доверительный интервал.

ASC-US — анализ на атипичные клетки плоского эпителия неясного значения.

HR — высокий риск.

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

** Наблюдение за участниками велось до 67 месяцев после введения дозы 3 (медиана наблюдения — 43 месяца после введения дозы 3)

^аСлучаи рака шейки матки, ИНВ 2/3, злокачественных опухолей вульвы и рака влагалища не диагностировались в популяции PPE

[†]Методика петлевой электрохирургии (LEEP) или конизация

Дополнительная оценка эффективности препарата Гардасил 9 против ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58

Поскольку эффективность препарата Гардасил 9 не удалось оценить в сравнении с плацебо, проводились следующие исследовательские анализы.

Оценка эффективности препарата Гардасил 9 против заболеваний шейки матки высокой степени, вызванных ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 в популяции РРЕ

Эффективность препарата Гардасил 9 против ЦИН класса 2 и хуже, связанных с ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58, в сравнении с вакциной кВПЧ составила 94,4 % (95 % ДИ 78,8; 99,0) с результатом в 2/5952 случаев против 36/5947 случаев. Эффективность препарата Гардасил 9 против ЦИН класса 3, связанной с ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58, в сравнении с вакциной кВПЧ составила 100 % (95 % ДИ 46,3; 100,0) с результатом в 0/5952 случаев против 8/5947 случаев.

Влияние препарата Гардасил 9 на проведение цервикальной биопсии и радикальной терапии шейки матки, связанное с ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 в популяции РРЕ

Эффективность препарата Гардасил 9 в случае цервикальной биопсии в связи с ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 в сравнении с вакциной кВПЧ составила 95,9 % (95 % ДИ 92,7; 97,9) с результатом в 11/6016 случаев против 262/6018 случаев. Эффективность препарата Гардасил 9 в случае радикальной терапии (в том числе, процедуры по методике петлевой электрохирургии (LEEP) или конизации) в связи с ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 в сравнении с вакциной кВПЧ составила 90,7 % (95 % ДИ 76,3; 97,0) с результатом в 4/6016 случаев против 43/6018 случаев.

Долгосрочные исследования эффективности

Подгруппа лиц наблюдалась в течение 10–14 лет после вакцинации препаратом Гардасил 9 с целью определения безопасности, иммуногенности и эффективности против клинических заболеваний, связанных с вакцинными типами ВПЧ.

В ходе долгосрочных дополнительных клинических исследований по протоколам 001 и 002 велись наблюдения за эффективностью в популяции РРЕ. Популяция РРЕ включала лиц:

- получивших все 3 дозы вакцины в течение 1 года с момента включения в исследование, без существенных отклонений от протокола исследования;
- серонегативных в отношении соответствующих вакцинных типов ВПЧ-до получения дозы 1 и, у женщин в возрасте от 16 до 26 лет, имевших отрицательный результат исследования методом ПЦР в отношении вакцинных типов ВПЧ до получения дозы 1 в течение периода 1 месяц после введения дозы 3 (месяц 7).

В ходе регистрового исследования по протоколу 001 не наблюдалось случаев ЦИН высокой степени, связанных с вакцинными типами ВПЧ в течение 9,5 лет после введения дозы 3 (медиана наблюдения — 6,3 года) у женщин (n = 1448) в возрасте от 16 до 26 лет на момент вакцинации препаратом Гардасил 9.

В дополнительном исследовании по протоколу 002 не наблюдалось случаев интраэпителиальной неоплазии высокой степени или генитальных кондилом в течение 11,0 лет после введения дозы 3 (медиана наблюдения — 10,0 лет) у девочек (n = 872) и в течение 10,6 года после введения дозы 3 (медиана наблюдения — 9,9 года) у мальчиков (n = 262) в возрасте от 9 до 15 лет на момент вакцинации препаратом Гардасил 9. В период проведения исследования наблюдалась следующая частота случаев персистирующих инфекций, связанных с вакцинными типами ВПЧ, в течение 6 месяцев у девочек и мальчиков: 52,4 и 54,6 случаев на 10 000 пациенто-лет наблюдения, соответственно; такие показатели входят в диапазон частоты заболеваемости, ожидаемой для вакцинированных когорт сходного возраста (по результатам предыдущих исследований эффективности препарата Гардасил 9 и вакцины кВПЧ).

Иммуногенность

Минимальный титр антител к ВПЧ, обеспечивающий эффективную защиту, не определен.

Для оценки иммуногенности по отношению к каждому вакцинному типу ВПЧ использовали типоспецифические иммунологические анализы с типоспецифическими стандартами. Такие анализы измеряли антитела против нейтрализующих эпитопов для каждого типа ВПЧ. Шкалы для этих анализов уникальны для каждого типа ВПЧ; таким образом, сравнения между типами и с другими анализами нецелесообразны.

Иммунный ответ на Гардасил 9 в месяце 7

Иммуногенность измеряли по (1) проценту лиц, которые были серопозитивными в отношении антител против соответствующего вакцинного типа ВПЧ, и (2) среднему геометрическому титру (СГТ).

Препарат Гардасил 9 индуцировал иммунный ответ против ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58, измеренный в месяц 7 согласно протоколам 001, 002, 004, 005, 007 и GDS01C / протокол 009. В ходе клинических исследований от 99,2 % до 100 % участников из всех тестируемых групп, получивших Гардасил 9, стали серопозитивными на антитела против 9 вакцинных типов к месяцу 7. Показатели СГТ были выше у девочек и мальчиков, чем у женщин в возрасте от 16 до 26 лет, причем у мальчиков они были выше, чем у девочек и женщин. Как и ожидалось, у женщин в возрасте от 27 до 45 лет (протокол 004) наблюдаемые СГТ были ниже, чем у женщин в возрасте от 16 до 26 лет.

Ответы против ВПЧ в месяц 7 у девочек и мальчиков в возрасте от 9 до 15 лет были сопоставимы с ответами у женщин в возрасте от 16 до 26 лет в объединенной базе данных исследований иммуногенности для препарата Гардасил 9.

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

В рамках протокола 003 показатели СГТ антител к ВПЧ в месяце 7 у юношей и мужчин (ГМ) в возрасте от 16 до 26 лет были сопоставимы с СГТ антител к вакцинным типам ВПЧ у девушек и женщин в возрасте от 16 до 26 лет. Также наблюдалась высокая иммуногенность у МСМ в возрасте от 16 до 26 лет, хотя показатели СГТ оказались ниже, чем у ГМ, как и в случае с вакциной кВПЧ. В рамках протокола 020/GDS07C показатели СГТ антител к ВПЧ в месяце 7 у юношей и мужчин (ГМ) в возрасте от 16 до 26 лет были сопоставимы с СГТ антител к ВПЧ у юношей и мужчин (ГМ) в возрасте от 16 до 26 лет, которым вводилась вакцина кВПЧ против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18. Такие результаты подтверждают эффективность Гардасил 9 в популяции мужчин.

В рамках протокола 004 показатели СГТ антител к ВПЧ в месяце 7 у женщин в возрасте от 27 до 45 лет были не ниже, чем СГТ антител к ВПЧ у девушек и женщин в возрасте от 16 до 26 в отношении ВПЧ типов 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 с коэффициентами СГТ от 0,66 до 0,73. В ретроспективном анализе эффективности против ВПЧ типов 6 и 11 коэффициенты СГТ составили 0,81 и 0,76, соответственно. Эти результаты подтверждают эффективность препарата Гардасил 9 у женщин в возрасте от 27 до 45 лет.

Устойчивость иммунного ответа на Гардасил 9

В ходе долгосрочных дополнительных клинических исследований по протоколам 001 и 002 велись наблюдения за устойчивостью гуморального иммунного ответа:

- в течение как минимум 5 лет у женщин в возрасте от 16 до 26 лет на момент вакцинации препаратом Гардасил 9 в зависимости от типа ВПЧ, от 78 до 100 % участников были серопозитивными. Однако эффективность сохранялась у всех

участников независимо от статуса серопозитивности в отношении любого вакцинного типа ВПЧ в течение всего периода до завершения исследования (до 67 месяцев после введения дозы 3, медиана наблюдения — 43 месяца после введения дозы 3);

- в течение как минимум 10 лет у девочек и мальчиков в возрасте от 9 до 15 лет на момент вакцинации препаратом Гардасил 9 в зависимости от типа ВПЧ, от 81 до 98 % участников были серопозитивными.

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, женщины (n = 150), получившие 3 дозы Гардасил 9 в соответствии с протоколом 001 и провокационную дозу через 5 лет, продемонстрировали быструю и сильную анамнестическую реакцию, которая превысила коэффициенты СГТ антител к ВПЧ, наблюдавшиеся через 1 месяц после введения дозы 3.

Введение препарата Гардасил 9 лицам, ранее вакцинированным вакциной кВПЧ

Протокол 006 использовался для оценки иммуногенности препарата Гардасил 9 у 921 девушки и женщины (в возрасте от 12 до 26 лет), ранее вакцинированных вакциной кВПЧ. Для лиц, получивших Гардасил 9 после введения 3 доз вакцины кВПЧ, соблюден интервал не менее 12 месяцев перед завершением вакцинации вакциной кВПЧ и началом вакцинации препаратом Гардасил 9 в 3-дозовом режиме (интервал составлял приблизительно от 12 до 36 месяцев).

Серопозитивность на вакцинные типы ВПЧ в популяции участников, выполнивших требования протокола, варьировалась от 98,3 до 100 % к месяцу 7 у лиц, получивших Гардасил 9. Коэффициенты СГТ антител к ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 были выше, чем у популяции, которая ранее не получала вакцину кВПЧ в рамках других исследований; при этом коэффициенты СГТ антител к ВПЧ типов 31, 33, 45, 52 и 58 были ниже. Клиническая значимость таких наблюдений неизвестна.

Иммуногенность у ВИЧ-инфицированных

Клинические исследования эффективности препарата Гардасил 9 у ВИЧ-инфицированных не проводились.

Исследование, призванное задокументировать безопасность и иммуногенность вакцины кВПЧ, проводилось среди 126 ВИЧ-инфицированных в возрасте от 7 до 12 лет с базовой долей клеток CD4 $\geq$ 15 % при высокоактивной антиретровирусной терапии (БААРТ) в течение как минимум 3 месяцев для лиц с долей клеток CD4 < 25 % (из которых 96 получили вакцину кВПЧ). Сероконверсия для всех четырех антигенов наблюдалась более чем у 96 % участников. Коэффициенты 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 9 при применении 2-дозовой схемы у лиц в возрасте 9–14 лет

Протокол 010 использовался для измерения иммунного ответа на антитела к ВПЧ 9 типов после вакцинации препаратом Гардасил 9 в следующих когортах: девочки и мальчики в возрасте от 9 до 14 лет, получившие 2 дозы с интервалом в 6 или 12 месяцев (+/- 1 мес.); девочки в возрасте от 9 до 14 лет, получившие 3 дозы (в месяце 0, 2, 6), и женщины в возрасте от 16 до 26 лет, получившие 3 дозы (в месяце 0, 2, 6).

Через 1 месяц после получения последней дозы согласно назначенной схеме от 97,9 % до 100 % участников во всех группах стали серопозитивными к антителам против 9 вакцинных типов ВПЧ. Коэффициенты СГТ были выше у девочек и мальчиков, получивших 2 дозы препарата Гардасил 9 (в месяцах 0, 6 или в месяцах 0, 12), чем у девушек и женщин в возрасте от 16 до 26 лет, получивших 3 дозы препарата Гардасил 9 (в месяцах 0, 2, 6) в отношении каждого из 9 вакцинных типов ВПЧ. На основании этой связи с иммуногенностью делается вывод об эффективности 2-дозового режима вакцинации препаратом Гардасил 9 у девочек и мальчиков в возрасте от 9 до 14 лет.

В рамках того же исследования у девочек и мальчиков в возрасте от 9 до 14 лет коэффициенты СГТ через 1 месяц после получения последней дозы вакцины были количественно более низкими для отдельных вакцинных типов после 2-дозового режима вакцинации, чем после 3-дозового режима (то есть типы ВПЧ 18, 31, 45 и 52 после введения в месяцах 0, 6, а также тип ВПЧ 45 после введения в месяцах 0, 12). Клиническая значимость этих результатов неизвестна.

У мальчиков и девочек, получивших две дозы с интервалом в 6 или 12 месяцев (+/- 1 мес.) наблюдалась устойчивость гуморального иммунного ответа до месяца 36 включительно, в зависимости от типа ВПЧ; от 81 % до 99 % мальчиков и девочек, получивших 2 дозы с интервалом 6 месяцев, и от 88 % до 100 % мальчиков и девочек, получивших 2 дозы с интервалом 12 месяцев, были серопозитивными. В месяце 36 коэффициенты СГТ у девочек и мальчиков в возрасте от 9 до 14 лет, получивших 2 дозы с интервалом 6 месяцев (+/- 1 мес.), сохранились коэффициенты СГТ не ниже таковых у женщин в возрасте от 16 до 26 лет, получивших 3 дозы препарата Гардасил 9.

В ходе клинических исследований устойчивость гуморального иммунного ответа наблюдалась в течение как минимум 10 лет у девочек в возрасте от 9 до 13 лет, получивших 2 дозы вакцины кВПЧ.

Продолжительность иммунитета после введения препарата Гардасил 9 в 2-дозовом режиме не установлена.

Беременность

Специфические исследования эффективности Гардасил 9 у беременных женщин не проводились. Вакцина кВПЧ использовалась как активный контроль в рамках программы клинических исследований препарата Гардасил 9.

В процессе клинических испытаний препарата Гардасил 9 2586 женщин (1347 в группе препарата Гардасил 9 в сравнении с 1239 в группе вакцины кВПЧ) сообщили как минимум об одной беременности. Типы аномалий или доля беременностей с нежелательным исходом у женщин, получавших Гардасил 9 или вакцину кВПЧ, были сопоставимыми и соответствовали общей популяции (см. раздел 4.6).

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 кВПЧ 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

Проведенное на крысах исследование токсического воздействия при повторном введении, включающее оценку токсического воздействия однократного введения и исследование местнораздражающего действия, не выявило особой опасности для человека.

Гардасил 9, вводимый самкам крыс, не оказал воздействия на способность к спариванию, фертильность или развитие плода/эмбриона.

Гардасил 9, вводимый самкам крыс, не оказал воздействия на развитие, поведение, детородную функцию или фертильность потомства. Антитела ко всем 9 типам ВПЧ передаются потомству на этапе гестации и лактации.

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 9 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 или в течение 72 часов при хранении при температуре от 0 до 2 °C. В конце этого периода Гардасил 9 следует использовать или выбросить. Эти данные являются рекомендациями для медицинских работников только на случай временных температурных отклонений.

6.5 Форма выпуска

Флаконы

Препарат Гардасил 9 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 9, 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

Флакон с разовой дозой.

- Гардасил 9 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.