

GARDASIL™

WHO-PI-V501-I-092022

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

GARDASIL™

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

Conforme à la partie A des directives de l'OMS pour les vaccins recombinants à particules de type virus du papillome humain

DESCRIPTION

GARDASIL™ est un vaccin recombinant quadrivalent.

Le vaccin quadrivalent contre le papillomavirus à particules pseudovirales (vaccin HPV PPV) est une suspension liquide stérile préparée à partir de particules pseudovirales (PPV) hautement purifiées de la protéine recombinante majeure de la capsid (L1) des types 6, 11, 16 et 18 du HPV. Les protéines L1 sont produites par des fermentations séparées dans des *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (souche 1 895) et auto-assemblées en PPV. Les PPV de chaque type sont purifiées et adsorbées sur un adjuvant contenant de l'aluminium (sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe). Le vaccin PPV quadrivalent contre le HPV est préparé en combinant les PPV adsorbées de chaque type de HPV, la formulation d'adjuvant contenant de l'aluminium et un tampon.

COMPOSITION

GARDASIL est une préparation stérile pour administration intramusculaire. Chaque dose de 0,5 ml contient environ 20 mcg de protéine HPV 6 L1, 40 mcg de protéine HPV 11 L1, 40 mcg de protéine HPV 16 L1 et 20 mcg de protéine HPV 18 L1.

Chaque dose de 0,5 ml du vaccin contient environ 225 mcg d'aluminium (sous forme d'adjuvant de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe), 9,56 mg de chlorure de sodium, 0,78 mg de L-histidine, 50 mcg de polysorbate 80, 35 mcg de borate de sodium et de l'eau pour injection. Le produit ne contient ni conservateur ni antibiotique.

ADMINISTRATION

GARDASIL est recommandé chez les femmes et les hommes âgés de 9 à 15 ans et chez les femmes âgées de 16 à 26 ans (voir Indications et usage).

GARDASIL doit être administré par voie intramusculaire dans la région deltoïde de la partie supérieure du bras ou dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse.

GARDASIL ne doit pas être injecté par voie intravasculaire. Aucune administration sous-cutanée ou intradermique n'a été étudiée. Ces modes d'administration ne sont pas recommandés.

Les flacons sont à usage unique chez un seul patient. Pour les flacons à usage unique, une seringue et une aiguille stériles distinctes doivent être utilisées pour chaque personne.

Le vaccin doit être utilisé tel qu'il est fourni ; aucune dilution ou reconstitution n'est nécessaire. La dose complète recommandée du vaccin doit être utilisée.

Bien agiter avant l'utilisation. Une agitation complète juste avant l'administration est nécessaire pour maintenir la suspension du vaccin.

Après une agitation vigoureuse, GARDASIL se présente sous la forme d'un liquide blanc trouble. Les produits médicamenteux parentéraux doivent être inspectés visuellement pour détecter les particules et la décoloration avant l'administration. Jetez le produit si des particules sont présentes ou s'il semble décoloré.

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

Utilisation du flacon unidose

Extraire la dose de 0,5 ml de vaccin du flacon unidose à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles sans conservateurs, sans antiseptiques ni détergents. Une fois que le flacon unidose a été pénétré, le vaccin retiré doit être utilisé rapidement et le flacon doit être jeté.

REMARQUE : lors du choix de l'aiguille, celle-ci doit être fixée solidement à la seringue.

CALENDRIER D'IMMUNISATION

Personnes de 9 à 13 ans incluses

GARDASIL peut être administré selon un schéma en 2 doses (0,5 ml à 0, 6 mois) (voir Études cliniques, Immunogénicité).

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

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

Personnes de 14 ans et plus

GARDASIL doit être administré par voie intramusculaire en 3 doses distinctes de 0,5 ml selon le schéma suivant :

Première dose : à la date choisie

Deuxième dose : 2 mois après la première dose

Troisième dose : 6 mois après la première dose

Les personnes sont encouragées à respecter le calendrier de vaccination de 0, 2 et 6 mois. Cependant, lors d'études cliniques, l'efficacité a été démontrée chez des personnes ayant reçu les 3 doses sur une période d'un an. Si un autre calendrier de vaccination est requis, la deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose (voir Études cliniques, Calendrier flexible).

Interactions médicamenteuses

Utilisation avec d'autres vaccins

Les résultats des études cliniques indiquent que GARDASIL peut être administré en concomitance (sur un site d'injection distinct et sur des membres différents) avec H-B-VAX II™* [vaccin contre l'hépatite virale B (recombinant)], Menactra [méningocoque (groupes A, C, Y et W-135) Vaccin polysaccharidique conjugué à l'anatoxine diphtérique], Adacel [anatoxine tétanique, vaccin antidiphtérique réduit et anticoquelucheux acellulaire adsorbé (Tdap)] et Repevax [vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (acellulaire, composant) et la poliomyélite (inactivé), (adsorbé, teneur réduite en antigène(s))]. GARDASIL n'a pas été étudié lors d'essais cliniques avec des vaccins autres que ceux indiqués.

Utilisation avec des médicaments courants

Dans les études cliniques portant sur les filles et les femmes (âgées de 16 à 26 ans), 11,9 %, 9,5 %, 6,9 % et 4,3 % des personnes prenaient respectivement des analgésiques, des anti-inflammatoires, des antibiotiques et des préparations vitaminées. L'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin n'ont pas été affectées par l'utilisation de ces médicaments.

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

Utilisation avec des contraceptifs hormonaux

Dans les études cliniques, 57,5 % des femmes (âgées de 16 à 26 ans) qui recevaient GARDASIL utilisaient des contraceptifs hormonaux. L'utilisation de contraceptifs hormonaux n'a pas semblé affecter les réponses immunitaires à GARDASIL.

Utilisation avec des stéroïdes

Dans les études cliniques chez les filles et les femmes (âgées de 16 à 26 ans), 1,7 % (n = 158), 0,6 % (n = 56) et 1,0 % (n = 89) des personnes ont utilisé des immunosuppresseurs inhalés, topiques et parentéraux, respectivement, administrés peu de temps après l'administration d'une dose de GARDASIL. Ces médicaments n'ont pas semblé affecter les réponses immunitaires à GARDASIL. Très peu de participants aux études cliniques prenaient des stéroïdes et la quantité d'immunosuppression est présumée faible.

Utilisation avec des médicaments immunosuppresseurs systémiques

Il n'y a pas de données sur l'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs puissants avec GARDASIL. Les personnes recevant un traitement par des agents immunosuppresseurs (doses systémiques de corticostéroïdes, antimétabolites, agents alkylants, agents cytotoxiques) peuvent ne pas répondre de manière optimale à l'immunisation active (voir Précautions, Généralités).

INDICATIONS ET USAGE

GARDASIL est indiqué chez les femmes âgées de 9 à 26 ans* pour la prévention des cancers du col de l'utérus, de la vulve et du vagin, des lésions précancéreuses ou dysplasiques, des verrues génitales et des infections persistantes causées par les papillomavirus humains (HPV) de types 6, 11, 16 et 18 (qui sont inclus dans le vaccin).

GARDASIL est indiqué chez les hommes âgés de 9 à 15 ans pour la prévention des infections causées par le virus du papillome humain (HPV) de types 6, 11, 16 et 18 (qui sont inclus dans le vaccin).

GARDASIL protège également les filles et les femmes âgées de 9 à 26 ans contre les CIN (grades 1, 2, 3) ou AIS liées aux HPV 31, 33, 52 et 58.

* Des études d'immunogénicité ont été menées pour établir un lien entre l'efficacité chez les femmes âgées de 16 à 26 ans et les populations plus jeunes.

CONTRE-INDICATIONS

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

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

PRÉCAUTIONS :

Généralités

Traçabilité

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

Comme pour tout vaccin, la vaccination par GARDASIL peut ne pas entraîner de protection chez certains vaccinés.

Ce vaccin n'est pas destiné à être utilisé pour le traitement des lésions génitales externes actives ; cancers du col de l'utérus, de la vulve ou du vagin ; CIN, VIN ou VaIN liées à des types de vaccins contre le HPV ou à des sérotypes non vaccinaux.

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

Ce vaccin ne protège pas contre les maladies qui ne sont pas causées par le HPV. Le dépistage systématique du col de l'utérus et la détection et l'ablation des lésions cervicales doivent être poursuivis chez les personnes qui reçoivent le vaccin.

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

Une syncope (évanouissement) peut suivre toute vaccination, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes. Des syncopes, parfois associées à des chutes, sont survenues après la vaccination par GARDASIL. Par conséquent, les personnes vaccinées doivent être étroitement surveillées pendant environ 15 minutes après l'administration de GARDASIL (voir Effets secondaires, Rapports post-commercialisation).

La décision d'administrer ou de retarder la vaccination en raison d'une maladie fébrile actuelle ou récente dépend en grande partie de la gravité des symptômes et de leur étiologie. Une petite fièvre et une légère infection des voies aériennes supérieures ne sont généralement pas des contre-indications à la vaccination.

Les personnes dont la réponse immunitaire est altérée, que ce soit en raison de l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur, d'un défaut génétique, d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou d'autres causes, peuvent présenter une réponse anticorps réduite à l'immunisation active (voir Administration, Interactions médicamenteuses).

Ce vaccin doit être administré avec prudence aux personnes atteintes de thrombopénie ou de tout trouble de la coagulation, car des saignements peuvent survenir à la suite d'une administration intramusculaire chez ces personnes.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par prise, ce qui signifie qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Carcinogénicité

GARDASIL n'a pas été évalué pour son potentiel carcinogène.

Génotoxicité

GARDASIL n'a pas été évalué pour son potentiel génotoxique

Effets sur la fertilité

Des rats femelles ont reçu la dose clinique de GARDASIL (500 mcL) par voie intramusculaire deux fois (au début de la gestation et une semaine après la naissance) ou quatre fois (cinq et deux semaines avant l'accouplement, au début de la gestation et une semaine après la naissance). Les performances d'accouplement et la fertilité des mères ou de leur progéniture n'ont pas été affectées. L'effet de l'administration de GARDASIL sur la fertilité masculine n'a pas été étudié.

Utilisation pendant la grossesse

Études sur des rats femelles

Des rats femelles ont reçu la dose clinique de GARDASIL (500 mcL) par voie intramusculaire deux fois (au début de la gestation et une semaine après la naissance) ou quatre fois (cinq et deux semaines avant l'accouplement, au début de la gestation et une semaine après la naissance). Aucune toxicité maternelle et aucuns effets indésirables sur la progéniture n'ont été observés. Des titres élevés d'anticorps spécifiques de type HPV ont été détectés dans le sang maternel pendant la gestation, dans le sang du fœtus proche du terme et dans le sang de la progéniture au moment du sevrage et à 11 semaines après la naissance, indiquant un transfert d'anticorps transplacentaire et lactationnel (voir Utilisation pendant la lactation). L'effet de l'administration de GARDASIL sur la progéniture des mâles vaccinés n'a pas été étudié.

Études cliniques chez l'homme

Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Étant donné que les études de reproduction chez l'animal ne sont pas toujours prédictives de la réponse humaine, une grossesse doit être évitée pendant le schéma de vaccination par GARDASIL.

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

Dans les études cliniques, les femmes ont subi un test de grossesse urinaire avant l'administration de chaque dose de GARDASIL. Les femmes qui se sont révélées enceintes avant la fin d'un schéma posologique de 3 doses de GARDASIL ont reçu l'instruction de reporter la fin de leur schéma vaccinal jusqu'à la fin de la grossesse. Ces schémas thérapeutiques non standard ont entraîné des réponses post-dose 3 anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 comparables à celles observées chez les femmes ayant reçu une vaccination standard à 0, 2 et 6 mois (voir Calendrier d'immunisation).

Au cours des essais cliniques, 3 315 femmes (vaccin = 1 657 vs placebo = 1 658) ont signalé au moins une grossesse. Les proportions globales de grossesses ayant abouti à une issue défavorable, définies comme le nombre combiné de cas d'avortement spontané, de mort fœtale tardive et d'anomalies congénitales sur le nombre total d'issues de grossesse connues (et à l'exclusion des interruptions volontaires de grossesse), étaient de 23,2 % (393/1 693) chez les sujets ayant reçu GARDASIL et de 23,8 % (403/1 692) chez les sujets ayant reçu le placebo.

D'autres sous-analyses ont été effectuées pour évaluer les grossesses dont le début est estimé dans les 30 jours ou plus de 30 jours après l'administration d'une dose de GARDASIL ou d'un placebo. Pour les grossesses dont le début est estimé dans les 30 jours suivant la vaccination, 5 cas d'anomalie congénitale ont été observés dans le groupe ayant reçu GARDASIL contre 0 cas d'anomalie congénitale dans le groupe ayant reçu le placebo. À l'inverse, dans les grossesses survenues plus de 30 jours après la vaccination, 32 cas d'anomalie congénitale ont été observés dans le groupe ayant reçu GARDASIL contre 27 cas d'anomalie congénitale dans le groupe ayant reçu le placebo. Les types d'anomalies observées étaient cohérents (indépendamment du moment où la grossesse s'est produite par rapport à la vaccination) avec ceux généralement observés dans les grossesses chez les femmes de 16 à 26 ans.

Ainsi, il n'y a aucune preuve suggérant que l'administration de GARDASIL affecte négativement la fertilité, la grossesse ou les issues chez le nourrisson.

Utilisation pendant la lactation

Des rats femelles ont reçu la dose clinique de GARDASIL (500 mcL) par voie intramusculaire deux fois (au début de la gestation et une semaine après la naissance) ou quatre fois (cinq et deux semaines avant l'accouplement, au début de la gestation et une semaine après la naissance). Aucune toxicité maternelle et aucuns effets indésirables sur la progéniture n'ont été observés. La progéniture des mères recevant les deux doses avait des titres sériques plus élevés d'anticorps spécifiques de type HPV au sevrage que les fœtus proches du terme, suggérant un transfert d'anticorps dans le lait ainsi que via le placenta (voir Utilisation pendant la grossesse). Les anticorps étaient encore présents dans la progéniture à la semaine postnatale 11 lorsqu'ils ont été mesurés pour la dernière fois.

On ne sait pas si les antigènes vaccinaux ou les anticorps induits par le vaccin sont excrétés dans le lait maternel.

GARDASIL peut être administré aux femmes qui allaitent.

Au total, 995 mères allaitantes ont reçu GARDASIL ou un placebo pendant la période de vaccination des essais cliniques. Dans ces études, les taux d'expériences indésirables chez la mère et le nourrisson étaient comparables entre les groupes vaccinés. De plus, l'immunogénicité du vaccin était comparable chez les mères allaitantes et chez les femmes qui n'allaitaient pas pendant l'administration du vaccin.

Utilisation pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de GARDASIL n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 9 ans.

Il est recommandé aux personnes qui reçoivent une première dose de GARDASIL de terminer le schéma de vaccination avec GARDASIL.

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

Utilisation chez les personnes âgées

La sécurité et l'efficacité de GARDASIL n'ont pas été évaluées dans la population âgée.

Utilisation chez d'autres populations particulières

L'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité de GARDASIL n'ont pas été évaluées chez les personnes infectées par le VIH.

EFFETS SECONDAIRES

Dans 5 essais cliniques (dont 4 contrôlés par placebo), les sujets ont reçu GARDASIL ou un placebo le jour de l'admission à l'étude, puis environ 2 et 6 mois plus tard. GARDASIL a démontré un profil d'innocuité favorable par rapport au placebo (contenant ou non de l'aluminium). Peu de sujets (0,2 %) ont arrêté l'étude en raison d'expériences indésirables. Dans tous les essais cliniques à l'exception d'un seul, l'innocuité a été évaluée à l'aide d'une surveillance assistée par carnet de vaccination (VRC) pendant 14 jours après chaque injection de GARDASIL ou de placebo. Les sujets qui ont été suivis à l'aide de la surveillance assistée par VRC comprenaient 6 160 sujets (5 088 femmes de 9 à 26 ans, 1 072 hommes de 9 à 16 ans à l'inclusion) qui ont reçu GARDASIL et 4 064 sujets qui ont reçu un placebo.

Les événements indésirables liés au vaccin suivants ont été observés chez les bénéficiaires de GARDASIL dans les essais cliniques à une fréquence d'au moins 1,0 % et également à une fréquence supérieure à celle observée chez les bénéficiaires du placebo, comme indiqué dans le Tableau 1.

Tableau 1
Expériences indésirables systémiques et au site d'injection liées au vaccin*

Expérience défavorable (1 à 5 jours après la vaccination)	GARDASIL (N = 6 160) %	Placebo contenant de l'aluminium (N = 3 470) %	Placebo salin (N = 594) %
<i>Site d'injection</i>			
Douleur	81,3	75,4	45,4
Tuméfaction	24,2	15,8	7,7
Érythème	23,6	18,4	13,2
Bleus	2,6	3,2	2,2
Prurit	2,7	2,8	0,9
Expérience défavorable (1 à 15 jours après la vaccination)	GARDASIL (N = 6 160) %	Placebo (N = 4 064) %	
<i>Systémique</i>			
Fièvre	10,1	8,4	

*Effets indésirables liés au vaccin observés chez les bénéficiaires de GARDASIL à une fréquence d'au moins 1,0 % et également à une fréquence supérieure à celle observée chez les bénéficiaires du placebo.

Expériences systémiques indésirables toutes causes confondues

Les effets indésirables systémiques chez les sujets, toutes causes confondues, observés à une fréquence supérieure ou égale à 1 % et où l'incidence dans le groupe vacciné était supérieure ou égale à l'incidence dans le groupe placebo sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2
Expériences systémiques indésirables toutes causes confondues

Expérience défavorable (1 à 15 jours après la vaccination)	GARDASIL (n = 6 160) %	Placebo* (n = 4 064) %
Fièvre	12,9	11,0
Diarrhée	3,7	3,6
Vomissement	2,4	2,1
Myalgie	2,0	2,0
Toux	1,9	1,6
Infection des voies aériennes supérieures	1,5	1,5
Douleur dentaire	1,3	1,3
Malaise	1,2	1,2
Arthralgie	1,2	1,0
Congestion nasale	1,1	1,0
Insomnie	1,0	0,9

* Placebo contenant de l'aluminium et/ou sans aluminium

De plus, dans un essai clinique portant sur des femmes âgées de 24 à 45 ans (GARDASIL N = 1 908, Placebo N = 1 902), des douleurs aux extrémités ont été signalées par 4,7 % des bénéficiaires de GARDASIL et 2,2 % des bénéficiaires du placebo.

Dans l'ensemble, 94,4 % des sujets ayant reçu GARDASIL ont jugé leur effet indésirable au site d'injection d'intensité légère ou modérée.

De plus, le bronchospasme a été signalé très rarement comme une expérience indésirable grave.

Administration concomitante avec d'autres vaccins

La sécurité de GARDASIL lorsqu'il est administré en concomitance avec d'autres vaccins a été évaluée dans des études cliniques.

La fréquence des effets indésirables observés lors de l'administration concomitante avec le vaccin contre l'hépatite virale B (recombinant) était similaire à la fréquence lorsque GARDASIL était administré seul.

On a noté une augmentation des céphalées et des tuméfactions au site d'injection lorsque GARDASIL a été administré en concomitance avec le vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (acellulaire, composant) et la poliomyélite (inactivé) (adsorbé, teneur réduite en antigène(s)).

Il y a eu une augmentation des tuméfactions au site d'injection lorsque GARDASIL a été administré en concomitance avec le vaccin antiméningococcique polysidique conjugué à l'anatoxine diphtérique (groupes A, C, Y et W-135) et l'anatoxine tétanique, l'anatoxine diphtérique réduite et le vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbé (Tdap).

La majorité de ces effets indésirables observés lors de l'administration concomitante d'autres vaccins ont été signalés comme étant d'intensité légère à modérée.

Rapports post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés spontanément lors de l'utilisation post-approbation de GARDASIL. Étant donné que ces expériences ont été signalées 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.

Infections et infestations : cellulite au site d'injection

Affections hématologiques et du système lymphatique : purpura thrombopénique idiopathique, lymphadénopathie.

Affections du système nerveux : encéphalomyélite disséminée aiguë, sensation vertigineuse, syndrome de Guillain-Barré, céphalées, syncope parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques.

Affections gastro-intestinales : nausée, vomissement.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, myalgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, frissons, fatigue, malaise.

Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, bronchospasme et urticaire.

Surdosage

Des cas d'administration de doses de GARDASIL supérieures aux doses recommandées ont été rapportés. En général, le profil des événements indésirables signalés en cas de surdosage était comparable aux doses uniques recommandées de GARDASIL.

Stockage

Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (entre 36 et 46 °F). Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

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

Durée de conservation

3 ans

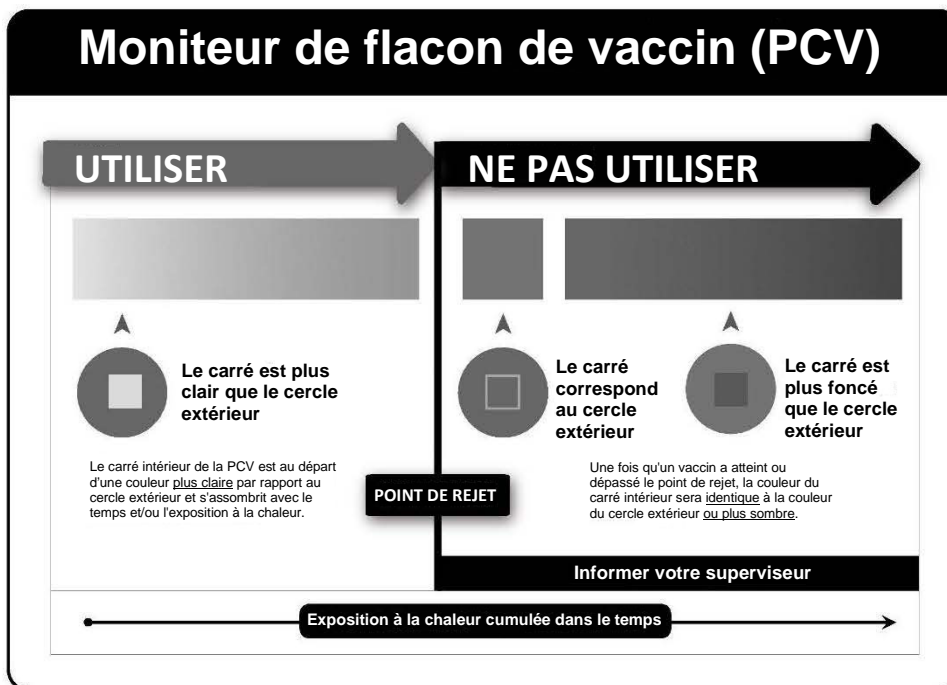
PRÉSENTATION

Flacons

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

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

Figure 1 La pastille de contrôle du vaccin



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

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

PHARMACOLOGIE

Mécanisme d'action

GARDASIL contient des PPV HPV 6, 11, 16 et 18 L1. Chaque PPV est composé d'une protéine de capsid majeure L1 recombinante unique pour le type de HPV respectif. Comme les particules pseudo-virales ne contiennent pas d'ADN viral, elles ne peuvent pas infecter les cellules ni se reproduire.

Les données précliniques suggèrent que l'efficacité des vaccins PPV L1 est médiée par le développement de réponses immunitaires humorales. L'induction d'anticorps anti-papillomavirus avec les vaccins L1 PPV a entraîné une protection contre l'infection. L'administration de sérum d'animaux vaccinés à des animaux non vaccinés a entraîné le transfert de la protection contre le HPV aux animaux non vaccinés.

ÉTUDES CLINIQUES

Chez les femmes, CIN 2/3 et AIS sont les précurseurs immédiats du carcinome épidermoïde invasif et de l'adénocarcinome invasif du col de l'utérus, respectivement. Il a été démontré que leur détection et leur élimination préviennent le cancer invasif (prévention secondaire) ; ainsi, leur prévention primaire par la vaccination préviendra le cancer invasif.

Le cancer invasif du col de l'utérus ne peut pas être utilisé comme critère d'évaluation pour les études d'efficacité des vaccins contre le HPV vu l'importance de recourir à des mesures de prévention secondaire. Par conséquent, les précurseurs immédiats, CIN 2 (dysplasie du col utérin de grade modéré), CIN 3 (dysplasie du col utérin de haut grade incluant le cancer *in situ*), et l'AIS sont les critères d'évaluation les plus appropriés pour démontrer la prévention du cancer du col de l'utérus par les vaccins contre le HPV.

Les lésions CIN 3 et AIS sont classées comme cancers du col de l'utérus de stade 0 selon la FIGO (Fédération internationale d'obstétrique et de gynécologie). VIN 2/3 et VaIN 2/3 sont les précurseurs immédiats des cancers vulvaire et vaginal liés au HPV, respectivement.

L'efficacité de GARDASIL ou du composant HPV de GARDASIL a été évaluée dans 4 études cliniques de phase II et III randomisées, contrôlées par placebo, en double aveugle. Une étude de phase II a évalué les quatre composants (c.-à-d. HPV 6, 11, 16 et 18) de GARDASIL (Protocole 007, N = 551 filles et femmes). Une étude complémentaire de phase II a évalué le composant HPV 16 de GARDASIL (Protocole 005, N = 2 391 filles et femmes). Les études de phase III, appelées FUTURE (Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease), ont évalué GARDASIL chez 5 442 (FUTURE I) et 12 157 (FUTURE II) filles et femmes. Ensemble, ces études ont évalué 20 541 filles et femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de l'inclusion, dont la majorité étaient sexuellement actives. La durée médiane de suivi était de 4,0, 3,0, 3,0 et 3,0 ans pour le protocole 005, le protocole 007, FUTURE I et FUTURE II, études de base respectivement. Les personnes ont reçu le vaccin ou le placebo le jour de l'inclusion et 2 et 6 mois plus tard. L'efficacité a été analysée pour chaque étude individuellement et pour toutes les études menées chez les filles et les femmes combinées.

Dans les études cliniques, le statut HPV n'a pas été évalué avant l'inclusion des personnes. Ainsi, les personnes qui avaient été exposées à un type de HPV vaccinal avant l'inclusion ont été incluses dans les études pour évaluation. Dans l'ensemble, 73 % des personnes naïves aux 4 types de HPV vaccinaux au moment de l'admission à l'étude. Ces personnes étaient à risque d'infection et de maladie causées par les 4 types de HPV vaccinaux.

Efficacité prophylactique – HPV de types 6, 11, 16 et 18 chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans

Les principales analyses d'efficacité ont été menées dans la population concernée par l'analyse « per protocole » (PPE), composée de personnes ayant reçu les 3 vaccinations dans l'année suivant leur admission à l'étude, n'ayant pas présenté d'écarts majeurs par rapport au protocole de l'étude et naïves aux type(s) de HPV concerné(s) avant la première dose et jusqu'à 1 mois après la dose 3 (mois 7). L'efficacité a été mesurée à partir de la visite du mois 7 (Tableau 3).

Tableau 3
Analyse de l'efficacité de GARDASIL dans la population PPE, composée de filles et de femmes de 16 à 26 ans

Population	GARDASIL		Placebo		% efficacité (IC à 95 %)
	n	Nombre de cas	n	Nombre de cas	
CIN 2/3 ou AIS liées au HPV 16 ou 18					
Protocole 005*	755	0	750	12	100,0 (65,1 ; 100,0)
Protocole 007	231	0	230	1	100,0 (<0,0 ; 100,0)
FUTURE I	2 201	0	2 222	36	100,0 (89,2 ; 100,0)
FUTURE II	5 306	2**	5 262	63	96,9 (88,2 ; 99,6)
Protocoles combinés***	8 493	2**	8 464	112	98,2 (93,5 ; 99,8)
CIN 2/3 ou AIS liées au HPV 16					
Protocoles combinés***	7 402	2	7 205	93	97,9 (92,3 ; 99,8)
CIN 2/3 ou AIS liées au HPV 18					
Protocoles combinés***	7 382	0	7 316	29	100,0 (86,6 ; 100,0)
VIN 2/3 lié au HPV 16 ou 18					
Protocole 007	231	0	230	0	Non calculé
FUTURE I	2 219	0	2 239	6	100,0 (14,4 ; 100,0)
FUTURE II	5 322	0	5 275	4	100,0 (<0,0 ; 100,0)
Protocoles combinés***	7 772	0	7 744	10	100,0 (55,5 ; 100,0)
VaIN 2/3 lié au HPV 16 ou 18					
Protocole 007	231	0	230	0	Non calculé
FUTURE I	2 219	0	2 239	5	100,0 (<0,0 ; 100,0)
FUTURE II	5 322	0	5 275	4	100,0 (<0,0 ; 100,0)
Protocoles combinés***	7 772	0	7 744	9	100,0 (49,5 ; 100,0)
CIN liée au HPV 6, 11, 16, 18 (CIN 1, CIN 2/3) ou AIS					
Protocole 007	235	0	233	3	100,0 (<0,0 ; 100,0)
FUTURE I	2 241	0	2 258	77	100,0 (95,1 ; 100,0)
FUTURE II	5 388	9	5 374	145	93,8 (88,0 ; 97,2)
Protocoles combinés***	7 864	9	7 865	225	96,0 (92,3 ; 98,2)
Lésions génitales liées au HPV 6, 11, 16 ou 18 (verruës génitales, VIN, VaIN, cancer vulvaire et cancer vaginal)					
Protocole 007	235	0	233	3	100,0 (<0,0 ; 100,0)
FUTURE I	2 261	0	2 279	74	100,0 (94,9 ; 100,0)
FUTURE II	5 404	2	5 390	150	98,7 (95,2 ; 99,8)
Protocoles combinés***	7 900	2	7 902	227	99,1 (96,8 ; 99,9)
Verruës génitales liées au HPV 6 ou 11					
Protocoles combinés***	6 932	2	6 856	189	99,0 (96,2 ; 99,9)

*Évalué uniquement le composant du vaccin HPV 16 L1 PPV de GARDASIL

** Deux cas de CIN 3 sont survenus dans le groupe ayant reçu GARDASIL. Dans le premier cas, HPV 16 et HPV 52 ont été détectés. La personne était infectée de manière chronique par le HPV 52 (infection au jour 1 et aux mois 32,5 et 33,6) dans 8 des 11 échantillons, y compris les tissus qui ont été excisés pendant la LEEP (procédure d'excision électrochirurgicale à l'anse diathermique). Le HPV 16 a été trouvé dans 1 des 11 échantillons au mois 32,5. Le HPV 16 n'a pas été détecté dans les tissus excisés pendant la LEEP. Dans le deuxième cas, HPV 16, HPV 51 et HPV 56 ont été détectés. La personne était infectée par HPV 51 (infection détectée par PCR au jour 1) dans 2 des 9 échantillons. Le HPV 56 a été détecté (dans le tissu excisé pendant la LEEP) dans 3 des 9 échantillons au mois 52. Le HPV 16 a été détecté dans 1 des 9 échantillons lors d'une biopsie au mois 51. Ces cas étant survenus dans un contexte d'infection mixte, le type dominant étant le type de HPV non vaccinal, il est probable que le type de HPV vaccinal pertinent n'était pas le type de HPV causal. Sur la base de cette évaluation, on peut déduire que l'efficacité du vaccin contre les CIN 2/3 ou AIS liées au HPV 16/18 était de 100 %.

*** Les analyses des essais combinés ont été planifiées de manière prospective et ont inclus l'utilisation de critères d'admission à l'étude similaires

n = Nombre de personnes avec au moins une visite de suivi après le mois 7

IC = intervalle de confiance

Remarque 1 : les estimations ponctuelles et les intervalles de confiance sont ajustés en fonction du temps-personne de suivi.

Remarque 2 : les valeurs P ont été calculées pour des tests d'hypothèses primaires pré-spécifiés. Toutes les valeurs P étaient <0,001, étayant les conclusions suivantes : l'efficacité contre les CIN 2/3 liées au HPV 16/18 est > 0 % (FUTURE II) ; l'efficacité contre les CIN 2/3 liées au HPV 16/18 est > 25 % (protocoles combinés) ; l'efficacité contre les CIN liées au HPV 6/11/16/18 est > 20 % (FUTURE I) ; et l'efficacité contre les lésions génitales externes (EGL) liées au HPV 6/11/16/18 est > 20 % (FUTURE I)

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

Dans l'étude de prolongation à long terme de FUTURE II, 2 536 femmes âgées de 16 à 23 ans pendant la vaccination par GARDASIL dans l'étude de base ont été suivies. Dans la population PPE, aucun cas de maladies à HPV (CIN de haut grade liée au HPV des types 6/11/16/18) n'a été observé jusqu'à environ 14 ans (suivi médian de 11,9 ans). Dans cette étude, une protection durable a été statistiquement démontrée jusqu'à environ 12 ans.

Analyse supplémentaire de l'efficacité pour les critères d'évaluation du cancer chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans

Dans une analyse complémentaire, l'efficacité de GARDASIL a été évaluée contre le cancer du col de l'utérus de stade 0 FIGO lié au HPV 16/18 (CIN 3 et AIS) et pour les précurseurs immédiats du cancer vulvaire et vaginal (VIN 2/3 ou VaIN 2/3) dans la population concernée par l'analyse « per protocole » (PPE) et la population en intention de traiter modifiée-2 (MITT-2). La population MITT-2 était composée de personnes naïves au(x) type(s) de HPV concerné(s) (types 6, 11, 16 et 18) avant la dose 1, ayant reçu au moins une dose de vaccin ou de placebo et ayant eu au moins une visite de suivi après le jour 30. La population MITT-2 diffère de la population PPE en ce qu'elle comprend des personnes ayant subi des violations majeures du protocole et qui ont été infectées par un type de HPV vaccinal pendant la période de vaccination. L'efficacité a été mesurée à partir de 30 jours après la dose 1 pour la population MITT-2.

GARDASIL a été tout aussi efficace contre les CIN 3, AIS, VIN 2/3 et VaIN 2/3 liées au HPV 16/18 dans les populations PPE et MITT-2 (Tableau 4).

Tableau 4

Analyses supplémentaires des critères d'évaluation liés au cancer : Efficacité contre les précurseurs de cancer invasifs liés au HPV 16/18 pour les protocoles combinés dans les populations PPE* et MITT2 de filles et de femmes âgées de 16 à 26 ans**

Population	GARDASIL		Placebo		% efficacité (IC à 95 %)
	n	Nombre de cas	n	Nombre de cas	
CIN 3 liée au HPV 16 ou 18					
« per protocole »	8 493	2	8 464	64	96,9 (88,4 ; 99,6)
MITT-2	9 346	3	9 407	92	96,7 (90,2 ; 99,3)
AIS liée au HPV 16 ou 18					
« per protocole »	8 493	0	8 464	7	100,0 (30,6 ; 100,0)
MITT-2	9 346	0	9 407	11	100,0 (60,0 ; 100,0)
VIN 2/3 ou VaIN 2/3 liée au HPV 16 ou 18					
« per protocole »	7 772	0	7 744	19	100,0 (78,6 ; 100,0)
MITT-2	8 642	1	8 673	34	97,0 (82,4 ; 99,9)

* La population PPE était composée de personnes ayant reçu les 3 vaccinations dans l'année suivant l'admission à l'étude, n'ayant pas présenté d'écarts majeurs par rapport au protocole de l'étude et naïves (PCR négatives et séronégatives) aux types de HPV concerné(s) (types 6, 11, 16 et 18) avant la dose 1 et jusqu'à 1 mois après la dose 3 (mois 7).

** Le groupe MITT-2 était composé de personnes naïves au(x) type(s) de HPV pertinent(s) (types 6, 11, 16 et 18) avant la dose 1, ayant reçu au moins une dose de vaccin/placebo et ayant au moins une visite de suivi après le jour 30 (cas pris en compte au jour 31).
n = nombre de personnes avec au moins une visite de suivi après le jour 1
IC = intervalle de confiance

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

L'efficacité prophylactique contre l'infection ou la maladie persistante globale dans une phase de prolongation du protocole 007, qui comprenait des données jusqu'au mois 60, était de 95,8 % (IC à 95 % : 83,8 % ; 99,5 %). Dans le groupe ayant reçu GARDASIL, aucun cas dû à une diminution de l'immunité n'a été observé.

GARDASIL s'est avéré tout aussi efficace contre les infections à HPV causées par les types de HPV 6, 11, 16 et 18.

Efficacité chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans présentant une infection actuelle ou antérieure par les types 6, 11, 16 ou 18 du HPV

Les personnes qui étaient déjà infectées par un ou plusieurs types de HPV liés au vaccin avant la vaccination étaient protégées contre les maladies cliniques causées par les autres types de HPV vaccinaux.

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

Les personnes présentant des signes d'une infection antérieure qui s'était résolue au début de la vaccination étaient protégées contre la réacquisition ou la récurrence de l'infection conduisant à une maladie clinique.

Les personnes qui avaient une infection précoce au HPV au moment de l'admission à l'étude et qui ont reçu GARDASIL n'ont pas montré de réduction statistiquement significative de CIN (CIN 1 ou CIN 2/3) ou d'AIS par rapport au placebo. L'efficacité estimée du vaccin était de 21,6 % (IC à 95 % : <0,0 %, 42,1 %). L'infection précoce a été définie comme une infection par un type de HPV vaccinal lors de l'admission à l'étude, sans aucune preuve de réponse immunitaire à celui-ci.

Efficacité prophylactique dans une population généralement naïve au HPV et dans la population générale de l'étude - Types de HPV 31, 33, 45, 52, 56, 58 et 59 chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans

L'efficacité de la protection croisée de GARDASIL a été évaluée dans la base de données combinée des essais FUTURE I et FUTURE II (N = 17 599). Le critère d'évaluation principal de cette analyse était l'incidence combinée des CIN (grades 1, 2, 3) ou AIS liées au HPV 31 et au HPV 45. Le critère d'évaluation secondaire de cette analyse était l'incidence combinée des CIN (grades 1, 2, 3) ou AIS liées au HPV 31, 33, 45, 52 et 58. Des analyses ont également été menées pour évaluer l'efficacité en ce qui concerne les CIN (grades 1, 2, 3) ou les AIS causées par des types de HPV non vaccinaux, individuellement. Chez les personnes naïves aux types de HPV vaccinaux pertinents au jour 1 (population MITT-2, n = 16 895 pour le critère composite 31/45 et n = 16 969 pour le critère composite 31/33/45/52/58), une tendance à la réduction de l'incidence des CIN (grades 1, 2, 3) ou AIS liées aux HPV 31 et 45 et aux HPV 31, 33, 45, 52 et 58 a été observée. L'administration de GARDASIL a réduit l'incidence des CIN (grades 1, 2, 3) liées aux HPV 31 et 45 de 37,3 % (IC à 95 % : 17,0 %, 52,8 %) par rapport au placebo. L'administration de GARDASIL a réduit l'incidence des CIN (grades 1, 2, 3) ou AIS liées aux HPV 31, 33, 45, 52 et 58 de 26,4 % (IC à 95 % : 12,9 %, 37,8 %), par rapport au placebo. L'efficacité a été déterminée par les réductions des critères d'évaluation liés aux HPV 31, 33, 52 et 58. Il n'y avait aucune preuve claire d'efficacité pour le HPV 45. Dans une analyse post-hoc, l'administration prophylactique de GARDASIL a également réduit l'incidence des CIN (grades 1, 2, 3) ou AIS liées au HPV 56 et au HPV 59, par rapport au placebo dans cette population.

D'autres analyses post-hoc ont examiné l'efficacité dans 2 populations cliniquement pertinentes : (1) une population naïve au HPV (négative pour 14 types de HPV courants et dont le test Pap était négatif pour la SIL [lésion épidermoïde intraépithéliale] au jour 1), se rapprochant d'une population comprenant des personnes naïves sexuellement et des personnes à leurs débuts sexuels ; et (2) la population générale de l'étude quel que soit leur statut HPV initial, dont certaines avaient une maladie liée au HPV au début de la vaccination. L'administration de GARDASIL à des personnes naïves au HPV a réduit l'incidence des CIN ou AIS liées au HPV 31, 33, 52 et 58 (grades 1, 2, 3), des CIN ou AIS liées au HPV 56 (grades 1, 2, 3) et des CIN ou AIS liées au HPV 59 (grades 1, 2, 3). Des réductions des taux de ces maladies ont également été observées dans la population générale de l'étude (qui comprenait des personnes naïves et infectées par le HPV).

Les analyses d'efficacité de la protection croisée démontrent que l'administration prophylactique de GARDASIL aux personnes réduit le risque de contracter des CIN 1, CIN 2/3 et AIS causées par les types de HPV 31, 33, 52, 56, 58 et 59 (Tableau 5).

Tableau 5
Impact de GARDASIL sur les taux de CIN (tous grades) ou d' AIS pour l'ensemble
de données combiné de protection croisée contre les maladies FUTURE I et FUTURE II chez
les filles et les femmes de 16 à 26 ans

Types de HPV	Population	% réduction	IC à 95 %
Maladies liées au HPV 31/45**	Naïve au HPV* (n = 9 296)	43,6	12,9 ; 64,1
	Population générale (y compris les personnes infectées par le HPV***) (n = 17 151)	23,2	5,6 ; 37,7
Maladies liées au HPV 31/33/45/52/58†	Naïve au HPV	29,2	8,3 ; 45,5
	Population générale (y compris les personnes infectées par le HPV)	19,6	8,2 ; 29,6
Maladies liées au HPV 31/33/52/58	Naïve au HPV	33,8	13,4 ; 49,6
	Population générale (y compris les personnes infectées par le HPV)	21,2	9,6 ; 31,3
Maladies liées au HPV 56	Naïve au HPV	27,6	<0,0 ; 49,3
	Population générale (y compris les personnes infectées par le HPV)	16,8	<0,0 ; 32,8
Maladies liées au HPV 59	Naïve au HPV	22,3	<0,0 ; 58,9
	Population générale (y compris les personnes infectées par le HPV)	39,2	8,1 ; 60,3

*La population naïve au HPV comprenait les personnes dont, au jour 1, le test Pap était négatif pour la SIL [lésion épidermoïde intraépithéliale] et étaient négatives pour tous les types de HPV suivants : HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ; et qui ont fait l'objet d'un suivi après le 30e jour de l'étude. Le comptage des cas a commencé au jour 30.

**Critère d'évaluation principal pré-spécifié de l'analyse

***La population générale comprenait toutes les personnes ayant fait l'objet d'un suivi après le 30e jour de l'étude. Le comptage des cas a commencé au jour 30

†Critère d'évaluation secondaire pré-spécifié de l'analyse

IC = intervalle de confiance

Protection contre le fardeau global des maladies HPV cervicales, vulvaires et vaginales chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans

L'impact de GARDASIL sur le risque global de maladie HPV cervicale, vulvaire et vaginale (c'est-à-dire, des maladies causées par tout type de HPV) a été évalué dans une analyse pré-spécifiée de 17 599 personnes incluses dans FUTURE I et FUTURE II. Chez les personnes qui étaient naïves vis-à-vis d'au moins un des 14 types de HPV courants et/ou dont le test Pap était négatif pour la SIL [lésion épidermoïde intraépithéliale] au jour 1 (population MITT-2), l'administration de GARDASIL a réduit l'incidence des CIN 2/3 ou AIS causées par des types de HPV vaccinaux ou non vaccinaux de 33,8 % (IC à 95 % : 20,7 % ; 44,8 %).

D'autres analyses d'efficacité ont été menées dans 2 populations cliniquement pertinentes : (1) une population naïve au HPV (négative pour 14 types de HPV courants et dont le test Pap était négatif pour la SIL [lésion épidermoïde intraépithéliale] au jour 1), se rapprochant d'une population comprenant des personnes naïves sexuellement et des personnes à leurs débuts sexuels ; et (2) la population générale de l'étude quel que soit leur statut HPV initial, dont certaines avaient une maladie liée au HPV au début de la vaccination.

Chez les personnes naïves au HPV et dans la population générale de l'étude (y compris les personnes infectées par le HPV au début de la vaccination), GARDASIL a réduit l'incidence globale des CIN 2/3 ou AIS ; des VIN 2/3 ou VaIN 2/3 ; des CIN (tous grades) ou AIS ; et des verrues génitales (Tableau 6). Ces réductions étaient principalement dues aux réductions des lésions causées par les types de HPV 6, 11, 16 et 18. Parmi les personnes naïves au HPV (Figure 2) et la population générale de l'étude (Figure 3), le

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

bénéfice du vaccin en ce qui concerne l'incidence globale des CIN 2/3 ou AIS (causées par tout type de HPV) est devenu plus apparent au fil du temps. En effet, GARDASIL n'a pas d'impact sur l'évolution des infections présentes au début de la vaccination. Ces personnes infectées peuvent déjà avoir des CIN 2/3 ou AIS au début de la vaccination et certaines développeront des CIN 2/3 ou AIS au cours du suivi. GARDASIL réduit l'incidence des CIN 2/3 ou AIS causées par des infections à HPV de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 52, 56, 58 et 59 qui surviennent après le début de la vaccination.

Tableau 6
Impact de GARDASIL sur la charge de morbidité globale de l'infection par le HPV chez les filles et les femmes naïves et non naïves au HPV âgées de 16 à 26 ans

Critères d'évaluation causés par les types de HPV vaccinaux ou non vaccinaux	Analyse	GARDASIL		Placebo		% réduction (IC à 95 %)
		n	Cas	n	Cas	
CIN 2/3 ou AIS	Efficacité prophylactique*	4 616	77	4 680	136	42,7 (23,7 ; 57,3)
	Infection par le HPV au jour 1	--	344	--	380	--
	Impact sur la population générale**	8 559	421	8 592	516	18,4 (7,0 ; 28,4)***
VIN 2/3 et VaIN 2/3	Efficacité prophylactique*	4 688	7	4 735	31	77,1 (47,1 ; 91,5)
	Infection par le HPV au jour 1	--	23	--	30	--
	Impact sur la population générale**	8 688	30	8 701	61	50,7 (22,5 ; 69,3)***
CIN (tous grades) ou AIS	Efficacité prophylactique*	4 616	272	4 680	390	29,7 (17,7 ; 40,0)
	Infection par le HPV au jour 1	--	695	--	799	--
	Impact sur la population générale**	8 559	967	8 592	1 189	19,1 (11,9 ; 25,8)***
Verrues génitales	Efficacité prophylactique*	4 688	29	4 735	169	82,8 (74,3 ; 88,8)
	Infection par le HPV au jour 1	--	103	--	181	--
	Impact sur la population générale**	8 688	132	8 701	350	62,5 (54,0 ; 69,5)***

*Comprend toutes les personnes qui ont reçu au moins 1 vaccination et dont le test Pap était négatif pour la SIL [lésion épidermoïde intraépithéliale] au jour 1 et qui étaient naïves aux 14 types de HPV courants au jour 1. Le décompte des cas a commencé 1 mois après la dose 1.

**Comprend toutes les personnes qui ont reçu au moins 1 vaccination (indépendamment du statut HPV initial ou du résultat du test Pap au jour 1). Le décompte des cas a commencé 1 mois après la dose 1

***Le pourcentage de réduction inclut l'efficacité prophylactique de GARDASIL ainsi que l'impact de GARDASIL sur l'évolution des infections présentes au début de la vaccination

IC = intervalle de confiance

Figure 2
Incidence cumulative des lésions CIN 2/3 ou AIS (causées par tout type de HPV) parmi une population généralement naïve au HPV dans les essais cliniques de phase III (FUTURE I et FUTURE II) chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans

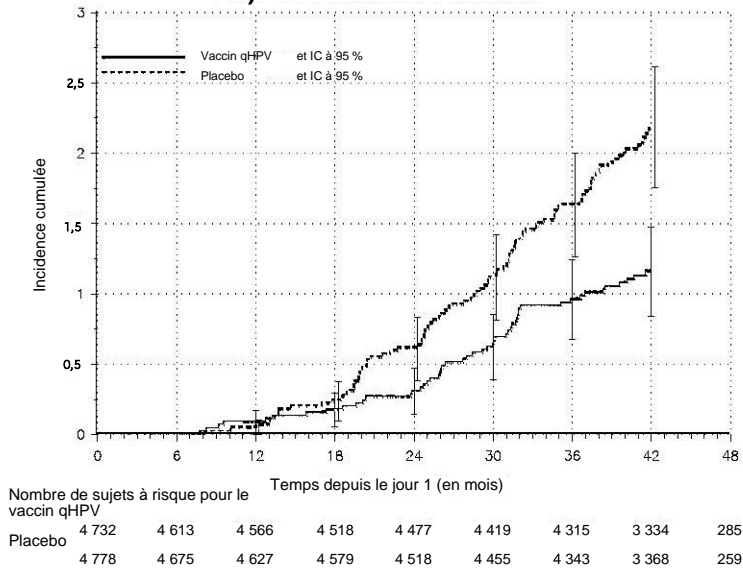
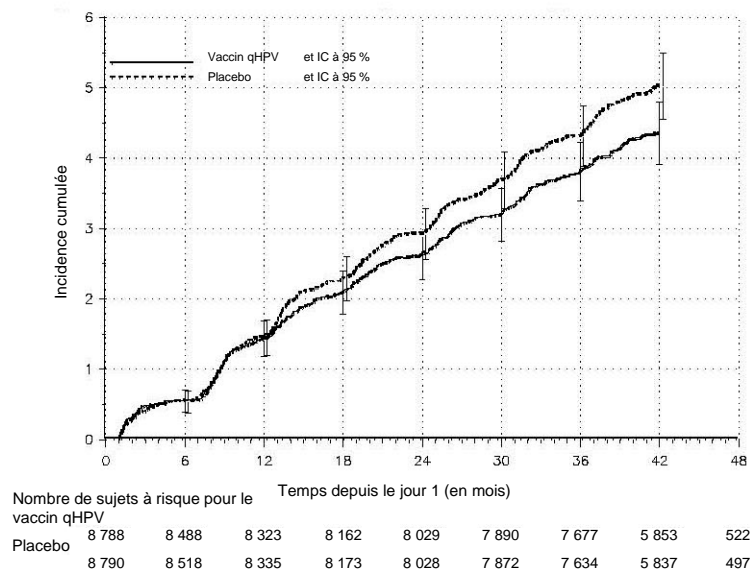


Figure 3
Incidence cumulée des lésions CIN 2/3 ou AIS (causées par tout type de HPV) parmi la population générale de l'étude, y compris les personnes infectées par le HPV et CIN 2/3 au début de la vaccination dans les essais cliniques de phase III (FUTURE I et FUTURE II) chez des filles et des femmes de 16 à 26 ans



Il n'a pas été démontré que GARDASIL protège contre les maladies causées par tous les types de HPV et ne traite pas les maladies existantes. L'efficacité globale de GARDASIL variera en fonction de la prévalence initiale de l'infection et de la maladie à HPV, de l'incidence des infections contre lesquelles GARDASIL a montré une protection et des infections contre lesquelles GARDASIL n'a pas montré de protection.

Impact sur les taux d'anomalies au test Pap et d'interventions cervicales, vulvaires et vaginales chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans

L'impact de GARDASIL sur les taux de tests Pap anormaux et d'interventions cervicales (biopsie colposcopique, traitement définitif) quel que soit le type de HPV causal a été évalué chez 18 150 personnes inscrites au protocole 007, FUTURE I et FUTURE II. L'impact de GARDASIL sur les taux d'excisions génitales pour traiter les lésions causées par tout type de HPV a été évalué chez 5 442 personnes participant à FUTURE I. Deux populations ont été considérées : (1) une population naïve au HPV (négative pour 14 types de HPV courants et dont le test Pap était négatif pour la SIL [lésion épidermoïde intraépithéliale] au jour 1), se rapprochant d'une population comprenant des personnes naïves sexuellement et des personnes à leurs débuts sexuels ; et (2) la population générale de l'étude quel que soit leur statut HPV initial, dont certaines avaient une maladie liée au HPV au début de la vaccination.

Dans les deux populations, GARDASIL a réduit la proportion de personnes ayant subi une anomalie au test Pap évoquant une CIN, une biopsie colposcopique, une procédure de thérapie cervicale définitive (procédure d'électro-excision en boucle ou conisation au couteau froid), une biopsie vulvaire ou vaginale ou une procédure d'excision définitive du vagin ou de la vulve.

De plus, l'administration de GARDASIL à une population généralement naïve au HPV de personnes âgées de 16 à 26 ans a réduit l'incidence des anomalies de Pap liées au HPV 16 et au HPV 18 (ASC-US HR positif, LSIL ou pire) de 92,4 % (IC à 95 % : 83,7 %, 97,0 %) et 96,9 % (IC à 95 % : 81,6 %, 99,9 %) dans l'étude FUTURE I.

Immunogénicité*Tests pour mesurer la réponse immunitaire*

Des tests spécifiques au type avec des normes spécifiques au type ont été utilisés pour évaluer l'immunogénicité à chaque type de vaccin HPV. Ce test immunologique Luminex compétitif multiplexé (cLIA) mesurait les anticorps dirigés contre les épitopes neutralisants pour chaque type de HPV, plutôt que les anticorps totaux dirigés contre les PPV du vaccin. 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 significatives. Il a été démontré que les tests utilisés pour mesurer les réponses immunitaires au GARDASIL étaient en corrélation avec la capacité de neutraliser les virions vivants du HPV.

En raison de l'efficacité très élevée de GARDASIL dans les essais cliniques, il n'a pas été possible d'établir des taux d'anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 minimaux qui protègent contre l'infection clinique à HPV.

L'immunogénicité de GARDASIL a été évaluée chez 20 132 filles et femmes âgées de 9 à 26 ans (GARDASIL N = 10 723 ; placebo N = 9 409) et 1 346 garçons (GARDASIL N = 1 071 ; placebo N = 275) âgés de 9 à 15 ans.

Les analyses primaires d'immunogénicité ont été réalisées dans une population d'immunogénicité « per protocole » (PPI). Cette population était composée de personnes qui étaient séronégatives et négatives pour la réaction en chaîne par polymérase (PCR) au(x) type(s) de HPV pertinent(s) au moment de l'inclusion, qui sont restées négatives au PCR du HPV pour le(s) type(s) de HPV pertinent(s) jusqu'à 1 mois après la dose 3 (mois 7), qui ont reçu les 3 vaccinations, et qui n'ont pas dévié du protocole de l'étude d'une manière qui pourrait interférer avec les effets du vaccin.

L'immunogénicité a été mesurée par (1) le pourcentage de personnes qui étaient séropositives pour les anticorps contre le type de HPV vaccinal concerné, et (2) le titre moyen géométrique (TMG).

Réponse immunitaire à GARDASIL au mois 7 (point temporel approximant l'immunogénicité maximale)

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

Dans tous les groupes d'âge testés, GARDASIL a induit des titres moyens géométriques (TMG) anti-HPV 1 mois après la dose 3 qui étaient sensiblement plus élevés que ceux mesurés chez les femmes présentant des signes d'infection antérieure. Dans l'ensemble, 99,8 %, 99,8 %, 99,8 % et 99,5 % des personnes qui ont reçu GARDASIL sont devenues séropositives pour les anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18, respectivement, 1 mois après la dose 3 chez tous les groupes d'âge testés. Les niveaux d'anti-HPV induits par le vaccin étaient sensiblement plus élevés que ceux mesurés chez les femmes qui ont présenté une infection et qui ont ensuite eu une réponse immunitaire conduisant à l'élimination de l'infection avant l'inclusion.

Dans une étude qui a mesuré les réponses immunitaires à un schéma posologique à 3 doses de GARDASIL au cours du schéma vaccinal, les taux d'anti-HPV post-dose 2 étaient plus élevés que ceux observés lors du suivi à long terme des études de phase III. Dans l'ensemble, 97,6 à 100 % des personnes sont devenues séropositives pour les anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 1 mois après la dose 2. Ces résultats appuient l'observation selon laquelle l'efficacité protectrice de GARDASIL commence au cours du schéma vaccinal en 3 doses.

Immunogénicité chez les jeunes adolescents

Rapprocher l'efficacité de GARDASIL des adultes et des adolescents

Une étude clinique a comparé les réponses anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 chez les garçons et les filles de 10 à 15 ans avec les réponses chez les adolescents et les jeunes femmes adultes de 16 à 23 ans. Parmi les sujets ayant reçu GARDASIL, 99,1 à 100 % sont devenus séropositifs pour les anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 1 mois après la dose 3. Les réponses anti-HPV chez les filles de 10 à 15 ans et les garçons de 10 à 15 ans étaient significativement supérieures à celles observées chez les 16 à 23 ans.

Des résultats similaires ont été observés dans une comparaison des réponses anti-HPV 1 mois après la dose 3 chez les filles âgées de 9 à 15 ans avec des réponses anti-HPV chez les adolescentes et les jeunes femmes adultes de 16 à 26 ans dans la base de données combinée des études d'immunogénicité pour GARDASIL.

Sur la base de cette étude d'immunogénicité en double antigène, l'efficacité de GARDASIL chez les filles de 9 à 15 ans est comparable à l'efficacité de GARDASIL observée dans les études de phase III chez les adolescentes et les jeunes femmes adultes de 16 à 26 ans.

Le protocole 018 a évalué l'immunogénicité chez les filles et les garçons de 9 à 15 ans. L'étude a été prolongée pour évaluer l'immunogénicité et l'efficacité à long terme. Dans l'extension à long terme du protocole 018, 369 filles et 326 garçons âgés de 9 à 15 ans pendant la vaccination avec GARDASIL dans l'étude de base ont été suivis. Dans la population PPE :

- Chez les filles, aucun cas de maladie à HPV (CIN de tous grades liées aux types de HPV 6/11/16/18 et verrues génitales) n'a été observé pendant 10,7 ans (suivi médian de 10,0 ans).
- Chez les garçons, aucun cas de maladie à HPV (lésions génitales externes liées aux types de HPV 6/11/16/18) n'a été observé pendant 10,6 ans (suivi médian de 9,9 ans).

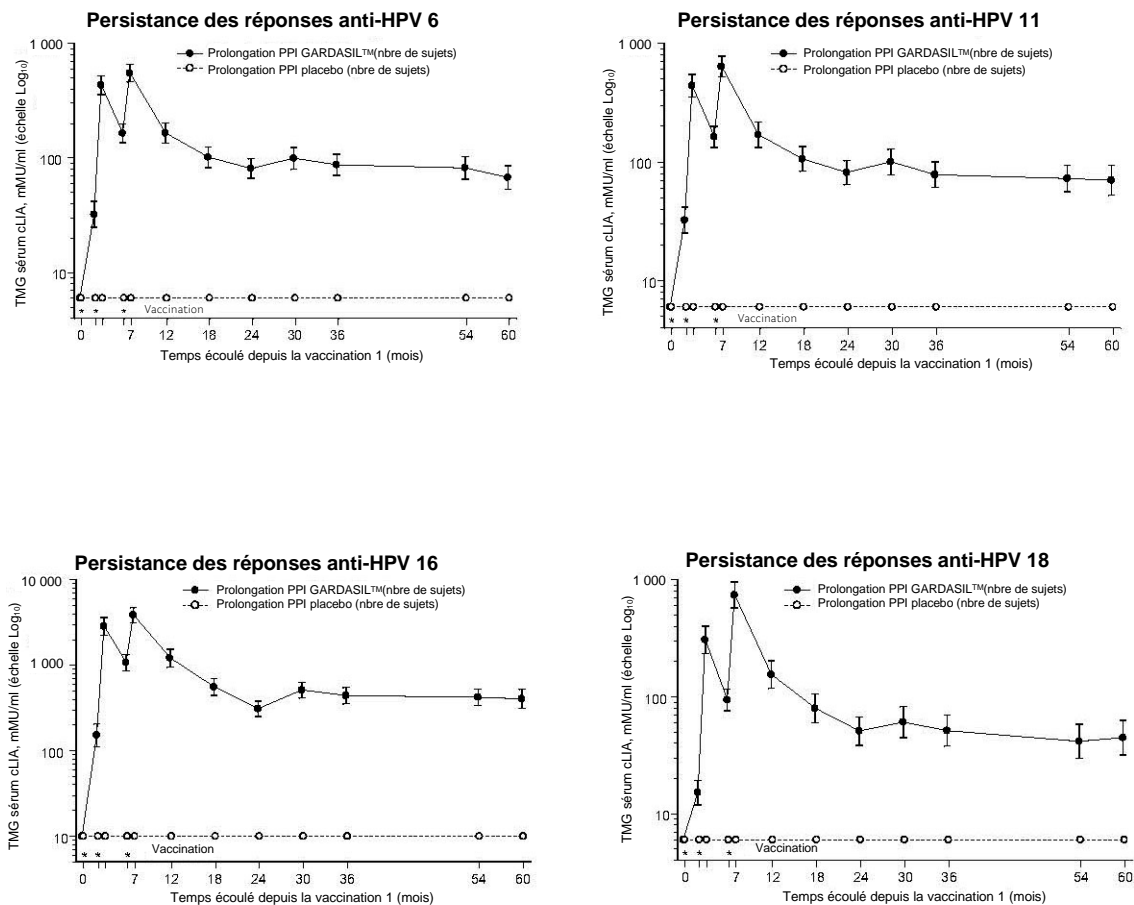
Persistance de la réponse immunitaire à GARDASIL

La durée de l'immunité après un calendrier complet d'immunisation avec GARDASIL n'a pas été établie. Après avoir culminé au mois 7, les anti-TMG pour tous les types de HPV ont diminué jusqu'au mois 24, puis se sont stabilisés à des niveaux supérieurs à la ligne de base.

Dans le protocole 007, des pics de TMG anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 ont été observés au mois 7. Les TMG ont diminué jusqu'au mois 24, puis se sont stabilisées jusqu'au mois 60 au moins (voir la Figure 4).

Figure 4

Persistance des réponses anti-HPV après un schéma thérapeutique à 3 doses de GARDASIL



Des sous-ensembles de personnes participant au protocole 018 et à FUTURE II ont été suivis pour l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité à long terme. Le test immunologique IgG Luminex total (IgG LIA) a été utilisé pour évaluer la persistance de la réponse immunitaire en plus du cLIA.

Dans toutes les populations (filles et femmes de 9 à 23 ans, garçons de 9 à 15 ans), des pics de TMG anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 cLIA ont été observés au mois 7. Par la suite, les TMG ont diminué du 24 au 48 mois, puis se sont généralement stabilisés. La durée de l'immunité après une série de 3 doses a été observée jusqu'à 14 ans après la vaccination.

Les filles et les garçons vaccinés avec GARDASIL à l'âge de 9-15 ans dans l'étude de base du protocole 018 ont été suivis dans une étude de prolongation. Selon le type de HPV, 60 à 96 % et 78 à 98 % des sujets étaient séropositifs respectivement au cLIA et aux IgG LIA 10 ans après la vaccination.

Les femmes vaccinées avec GARDASIL qui avaient entre 16 et 23 ans pendant l'étude de base FUTURE II ont été suivies dans une étude de prolongation. Quatorze ans après la vaccination, 91 %, 91 %, 98 % et 52 % étaient respectivement séropositives anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 dans le

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

cLIA, et 98 %, 98 %, 100 % et 94 % étaient séropositives anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 dans le LIA IgG, respectivement.

Dans ces études, les personnes qui étaient séronégatives pour l'anti-HPV 6, l'anti-HPV 11, l'anti-HPV 16 et l'anti-HPV 18 dans le cLIA étaient toujours protégées contre la maladie clinique après un suivi de 14 ans chez les femmes de 16 à 23 ans.

Preuve de réponse anamnesticque (mémoire immunitaire)

Des preuves d'une réponse anamnesticque ont été observées chez les personnes vaccinées qui étaient séropositives au(x) type(s) de HPV concerné(s) avant la vaccination.

Dans une étude visant à évaluer la capacité à induire la mémoire immunitaire, les personnes ayant reçu une série primaire de 3 doses de vaccin ont reçu une dose d'épreuve de GARDASIL 5 ans après le début de la vaccination. Ces personnes ont présenté une réponse anamnesticque rapide et forte qui a dépassé les TMG anti-HPV observés 1 mois après la dose 3 (mois 7). Les TMG 1 semaine après la dose d'épreuve étaient 0,9, 2,2, 1,2 et 1,4 fois plus élevés que les TMG post-dose 3 pour les types 6, 11, 16 et 18, respectivement. Les TMG 1 mois après la dose d'épreuve étaient 1,3, 4,2, 1,5 et 1,7 fois plus élevés que les TMG post-dose 3 pour les types 6, 11, 16 et 18, respectivement. Une semaine après la dose d'épreuve, 87,2 %, 94,9 %, 86,4 % et 95,2 % des personnes avaient des TMG anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 supérieurs à ceux détectés au mois 60.

De plus, un sous-ensemble de personnes qui ont reçu une série primaire de 3 doses de vaccin sont devenues nominalement séronégatives pour l'anti-HPV 18 au mois 60. Bien que ces personnes aient été nominalement séronégatives pour l'anti-HPV 18, aucun cas de maladie liée au HPV 18 n'a été détecté parmi ces personnes. Elles ont également montré une mémoire immunitaire : lorsque ces personnes ont reçu une dose d'épreuve de GARDASIL (au mois 60), 93 % et 97 % sont devenues séropositives pour l'anti-HPV 18 1 semaine et 1 mois après la dose d'épreuve, respectivement ; 73 % avaient des niveaux d'anti-HPV 18 à 1 mois après la dose d'épreuve qui étaient supérieurs à leur niveau d'anti-HPV 18 au mois 7 (1 mois après la dose 3).

Persistance de la réponse immunitaire dans les études de phase III chez les filles et les femmes de 9 à 26 ans pour GARDASIL

La séropositivité anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 était la plus élevée au mois 7, puis a diminué aux points de persistance.

La baisse du pourcentage de séropositivité pour les réponses anti-HPV 18 était supérieure à la baisse du pourcentage de séropositivité pour les réponses anti-HPV 6, anti-HPV 11 et anti-HPV 16. Malgré cette baisse, l'efficacité du vaccin est restée élevée, dans toutes les tranches d'âge. Dans la population PPE des études FUTURE I et FUTURE II, l'efficacité contre les CIN 2/3 ou AIS liées au HPV 18 était de 100,0 % (IC à 95 % : 86,6 %, 100,0 %) et l'efficacité contre les CIN (tous grades) ou les AIS liées au HPV 18 était de 98,4 % (IC à 95 % : 90,6 % ; 100,0 %).

Réponses immunitaires à GARDASIL en utilisant un calendrier à 2 doses chez les personnes âgées de 9 à 13 ans

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

Au mois 7, dans la population « per protocole », la réponse immunitaire des filles âgées de 9 à 13 ans (n = 241) ayant reçu 2 doses de GARDASIL (à 0, 6 mois) était non inférieure et numériquement supérieure à la réponse immunitaire chez femmes âgées de 16 à 26 ans (n = 246) ayant reçu 3 doses de GARDASIL (à 0, 2, 6 mois).

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

La durée de l'immunité après un schéma à 2 doses a été observée jusqu'à 10 ans après la vaccination.

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

À 120 mois de suivi, le TMG chez les filles (2 doses, n = 35) est resté non inférieur au TMG chez les femmes (3 doses, n = 30) pour les 4 types de HPV. Parmi les filles ayant reçu 2 doses du vaccin, les taux de séropositivité étaient > 95 % pour les HPV 6, 11 et 16 et > 80 % pour le HPV 18, dans le cLIA.

Dans la même étude, chez les filles âgées de 9 à 13 ans, la réponse immunitaire après un schéma à 2 doses était généralement numériquement plus faible qu'après un schéma à 3 doses (n = 248 au mois 7 ; n = 82 au mois 36 ; n = 51 au mois 60). La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

Flexibilité du calendrier

Tous les sujets évalués dans les populations PPE des études de phase II et III ont reçu le schéma posologique en 3 doses de GARDASIL sur une période de 1 an, quel que soit l'intervalle entre les doses. Une analyse des données de réponse immunitaire suggère qu'une flexibilité de ± 1 mois pour la dose 2 (c'est-à-dire du mois 1 au mois 3 dans le schéma de vaccination) et une flexibilité de ± 2 mois pour la dose 3 (c'est-à-dire du mois 4 au mois 8 dans le schéma de vaccination) n'ont pas d'impact substantiel sur les réponses immunitaires à GARDASIL (voir Calendrier d'immunisation).

Études avec d'autres vaccins

H-B-VAX II [vaccin contre l'hépatite virale B (recombinant)]

La sécurité et l'immunogénicité de la co-administration de GARDASIL avec H-B-VAX II [vaccin contre l'hépatite virale B (recombinant)] (même visite, injections à des sites distincts et dans des membres distincts) ont été évaluées dans une étude randomisée portant sur 1 871 femmes âgées de 16 à 24 ans au moment de l'inclusion. La réponse immunitaire et profil d'innocuité aux deux vaccins H-B-VAX II [vaccin contre l'hépatite virale B (recombinant)] et GARDASIL étaient similaires, qu'ils aient été administrés lors de la même visite ou lors d'une visite différente.

Repevax [vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (acellulaire, composant) et la poliomyélite (inactivé), (adsorbé, teneur réduite en antigène(s))]

L'innocuité et l'immunogénicité de la co-administration de GARDASIL avec Repevax [vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (acellulaire, composant) et la poliomyélite (inactivé), (adsorbé, teneur réduite en antigène(s))] (même visite, injections à des sites différents) ont été évaluées dans une étude randomisée portant sur 843 garçons et filles âgés de 11 à 17 ans au moment de l'inclusion. L'administration concomitante de GARDASIL avec Repevax [vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (acellulaire, composant) et la poliomyélite (inactivé) (adsorbé, teneur réduite en antigène(s))] n'interfère pas avec la réponse des anticorps à l'un des composants de l'un ou l'autre des vaccins. De plus, le profil de sécurité était généralement similaire (voir Effets secondaires, *Administration concomitante avec d'autres vaccins*).

Menactra [vaccin antiméningococcique conjugué à l'anatoxine diphtérique polysaccharidique (groupes A, C, Y et W-135)] et Adacel [anatoxine tétanique, anatoxine diphtérique réduite et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbé (Tdap)]

L'innocuité et l'immunogénicité de la co-administration de GARDASIL avec Menactra [vaccin antiméningococcique conjugué (groupes A, C, Y et W-135) antidiphtérique polyosidique] et Adacel [anatoxine tétanique, anatoxine diphtérique réduite et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbé (Tdap)] (même visite, injections sur des sites distincts) ont été évaluées dans une étude randomisée portant sur 1 040 garçons et filles âgés de 11 à 17 ans au moment de l'inclusion. L'administration concomitante de GARDASIL avec Menactra [vaccin antiméningococcique conjugué à l'anatoxine diphtérique polyosidique (groupes A, C, Y et W-135)] et Adacel [anatoxine tétanique, anatoxine diphtérique réduite et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbé (Tdap)] n'interfère pas avec la réponse anticorps à l'un des composants de l'un des vaccins. De plus, le profil de sécurité était généralement similaire (voir Effets secondaires, *Administration concomitante avec d'autres vaccins*).

RÉVISÉ Septembre 2022

WHO-PI-V501-I-092022

GARDASIL™

WHO-PI-V501-I-092022

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

GARDASIL™

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

Cumple con la parte A de las Directrices de la OMS para Vacunas recombinantes contra el virus del papiloma humano basadas en la utilización de partículas similares a virus

DESCRIPCIÓN

GARDASIL™ es una vacuna recombinante tetravalente.

La vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano basada en la utilización de partículas similares a virus (vacuna contra el VPH basada en la utilización de PSV) es una suspensión líquida estéril preparada a partir de partículas similares a virus (PSV) altamente purificadas de la proteína L1 recombinante de la cápside principal (proteína L1) de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. Las proteínas L1 se producen mediante fermentaciones por separado en *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (cepa 1895) recombinante y se autoensamblan para formar las PSV. Las PSV de cada tipo se purifican y se adsorben en un adyuvante que contiene aluminio (sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo). La vacuna tetravalente contra el VPH basada en PSV se prepara combinando las PSV adsorbidas de cada tipo de VPH, la fórmula adyuvante que contiene aluminio y un amortiguador.

COMPOSICIÓN

GARDASIL es una preparación estéril para administración intramuscular. Cada dosis de 0,5 ml contiene aproximadamente 20 mcg de proteína L1 del VPH tipo 6, 40 mcg de proteína L1 del VPH tipo 11, 40 mcg de proteína L1 del VPH tipo 16 y 20 mcg de proteína L1 del VPH tipo 18.

Cada dosis de 0,5 ml de la vacuna contiene aproximadamente 225 mcg de aluminio (como adyuvante de sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo), 9,56 mg de cloruro de sodio, 0,78 mg de L-histidina, 50 mcg de polisorbato 80, 35 mcg de borato de sodio y agua inyectable. El medicamento no contiene conservantes ni antibióticos.

ADMINISTRACIÓN

GARDASIL se recomienda en mujeres y hombres de 9 a 15 años y mujeres de 16 a 26 años (véase Indicaciones y uso).

GARDASIL se debe administrar mediante inyección intramuscular en la región deltoidea del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.

GARDASIL no debe inyectarse por vía intravascular. No se ha estudiado la administración subcutánea ni intradérmica. No se recomiendan estas formas de administración.

Los viales son de un solo uso en un único paciente. Para viales de un solo uso, se debe utilizar una jeringa estéril y una aguja distintas para cada paciente.

La vacuna debe administrarse tal como se suministra; no es necesario diluirla o reconstituirla. Es necesario usar la dosis completa recomendada de la vacuna.

Agitar bien antes de usar. Es necesario agitar bien la vacuna inmediatamente antes de administrarla para mantener el estado de suspensión.

Después de la agitación completa, GARDASIL es un líquido blanco y turbio. Los medicamentos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para detectar posibles partículas suspendidas y alteraciones de color. Es necesario desechar el medicamento si contiene partículas o presenta cambios de color.

GARDASIL™

WHO-PI-V501-I-092022

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

Vial de una sola dosis

Extraer la dosis de vacuna de 0,5 ml del vial de una sola dosis utilizando una aguja y jeringa estériles sin conservantes, antisépticos ni detergentes. Después de perforar el vial de una sola dosis, es necesario usar la vacuna extraída de inmediato y desechar el vial.

NOTA: Elija una aguja que encaje de forma segura en la jeringa.

ESQUEMA DE INMUNIZACIÓN*Personas de 9 a 13 años de edad (incluidos)*

GARDASIL se puede administrar siguiendo un esquema de 2 dosis (0,5 ml a los 0 y 6 meses) (véase Estudios clínicos, Inmunogenicidad).

Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de los 6 meses después de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis.

Alternativamente, se puede administrar GARDASIL siguiendo un esquema de 3 dosis (0,5 ml a los 0, 2, 6 meses). La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos 3 meses después de la segunda. Las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año.

Personas de 14 años de edad y mayores

GARDASIL se debe administrar por vía intramuscular en 3 dosis de 0,5 ml distintas siguiendo el siguiente esquema:

Primera dosis: en la fecha elegida

Segunda dosis: 2 meses después de la primera dosis

Tercera dosis: 6 meses después de la primera dosis

Se anima a las personas a respetar el esquema de vacunación de 0, 2 y 6 meses. Sin embargo, en los estudios clínicos, se ha demostrado la eficacia en individuos que recibieron las 3 dosis dentro de un periodo de 1 año. De ser necesario otro esquema de vacunación, se debe administrar la segunda dosis al menos 1 mes después de la primera dosis y se debe administrar la tercera dosis al menos 3 meses después de la segunda (véase Estudios clínicos, Flexibilidad del esquema).

Interacciones medicamentosas***Administración con otras vacunas***

Los resultados de los estudios clínicos indican que GARDASIL puede administrarse de forma simultánea (en zonas de inyección distintas y extremidades distintas) con H-B-VAX II™* (vacuna contra la hepatitis B [recombinante]), Menactra (vacuna de polisacáridos meningocócicos [serogrupos A, C, Y y W-135] conjugada con toxoide diftérico); Adacel (vacuna de toxoides tetánico y diftérico reducidos y tosferina acelular adsorbida [Tdap]), y Repevax (vacuna de difteria, tétanos, tosferina [componente acelular] y poliomiелitis [inactivada], [contenido de antígenos adsorbido, reducido]). GARDASIL no se ha estudiado en ensayos clínicos con vacunas distintas a las indicadas.

Uso con medicamentos comunes

En los estudios clínicos en niñas y mujeres (16 a 26 años de edad), el 11,9%, 9,5%, 6,9% y 4,3% de las mujeres usaron analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos y preparados de vitaminas, respectivamente. El uso de estos medicamentos no influyó en la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna.

GARDASIL™

WHO-PI-V501-I-092022

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

Uso con anticonceptivos hormonales

En los estudios clínicos, el 57,5% de las mujeres (16 a 26 años de edad), que recibieron GARDASIL, usaron anticonceptivos hormonales. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar las respuestas inmunitarias a GARDASIL.

Uso con esteroides

En los estudios clínicos en niñas y mujeres (16 a 26 años de edad), el 1,7% (n = 158), 0,6% (n = 56) y 1,0% (n = 89) de las mujeres usaron inmunosupresores inhalados, tópicos y parenterales, respectivamente, administrados cerca del momento de administración de una dosis de GARDASIL. Estos medicamentos no parecieron afectar las respuestas inmunitarias a GARDASIL. Muy pocas mujeres en los estudios clínicos tomaban esteroides y se considera que el grado de inmunosupresión era leve.

Uso con inmunosupresores sistémicos

No hay información sobre el uso concomitante de inmunosupresores potentes con GARDASIL. Las personas que reciben tratamiento con agentes inmunosupresores (dosis sistémicas de corticosteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes o citotóxicos) pueden no responder de manera óptima a la inmunización activa (véase Precauciones, General).

INDICACIONES Y USO

GARDASIL está indicado en mujeres de 9 a 26 años de edad* para la prevención del cáncer cervical, vulvar y vaginal, lesiones displásicas o precancerosas, verrugas genitales e infección persistente por los tipos 6, 11, 16 y 18 del virus del papiloma humano (VPH) (incluidos en la vacuna).

GARDASIL está indicada en hombres de 9 a 15 años de edad para la prevención de la infección por los tipos 6, 11, 16 y 18 del virus del papiloma humano (VPH) (incluidos en la vacuna).

GARDASIL también proporciona protección en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad contra la NIC (grados 1, 2, 3) o adenocarcinoma in situ (AIS, por sus siglas en inglés) relacionados con el VPH 31, 33, 52 y 58.

*Se han realizado estudios de inmunogenicidad para vincular la eficacia en mujeres de 16 a 26 años de edad a las poblaciones más jóvenes.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes de la vacuna.

Las personas que presenten síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de GARDASIL no deberán recibir más dosis de GARDASIL.

PRECAUCIONES**General****Trazabilidad**

Con el fin de mejorar la trazabilidad de medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado se debe registrar con claridad.

Al igual que con cualquier vacuna, la vacunación con GARDASIL puede no brindar protección en todas las personas vacunadas.

Esta vacuna no está indicada para el tratamiento de lesiones genitales externas activas; cáncer cervical, de vulva, vaginal; NIC, NIV o NIVa relacionadas con los tipos de vacuna contra el VPH o serotipos no vacunales.

GARDASIL™

WHO-PI-V501-I-092022

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

Esta vacuna no protegerá contra enfermedades que no sean causadas por el VPH. Las personas que reciben la vacuna se deben someter de forma regular a exámenes y detección cervical, así como a la extirpación de lesiones cervicales.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre debe tenerse disponible el tratamiento médico adecuado, en caso de que se presenten reacciones anafilácticas raras después de administrar la vacuna.

Se puede producir síncope (desmayo) después de cualquier vacunación, sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes. Ha ocurrido síncope, en ocasiones relacionado con caídas, después de la vacunación con GARDASIL. Por lo tanto, es necesario observar atentamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de administrar GARDASIL (véase Efectos secundarios, Informes posteriores a la comercialización).

La decisión de administrar o posponer la vacunación debido a una enfermedad febril reciente o actual depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y su etiología. La fiebre de bajo grado en sí y la infección respiratoria alta leve no suelen ser contraindicaciones para la vacunación.

Las personas con una respuesta inmunitaria deficiente, tanto si es por el uso de tratamiento inmunosupresor, un defecto genético, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) u otras causas, pueden tener una menor respuesta de anticuerpos a la inmunización activa (véase Administración, Interacciones medicamentosas).

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

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, fundamentalmente "sin sodio".

Carcinogenicidad

No se ha evaluado el potencial cancerígeno de GARDASIL.

Genotoxicidad

No se ha evaluado el potencial genotóxico de GARDASIL.

Efectos en la fertilidad

Se administró la dosis clínica de GARDASIL (500 mcI) a ratas hembra por vía intramuscular dos veces (durante la gestación temprana y una semana después del parto) o cuatro veces (cinco y dos semanas antes del apareamiento, durante la gestación temprana y una semana después del parto). El desempeño en el apareamiento y la fertilidad de las hembras o su descendencia no se vieron afectados. No se ha estudiado el efecto de la administración de GARDASIL en la fertilidad masculina.

Uso en el embarazo

Estudios en ratas hembra

Se administró la dosis clínica de GARDASIL (500 mcI) a ratas hembra por vía intramuscular dos veces (durante la gestación temprana y una semana después del parto) o cuatro veces (cinco y dos semanas antes del apareamiento, durante la gestación temprana y una semana después del parto). No se observaron toxicidad materna ni efectos adversos en las crías. Se detectaron títulos elevados de anticuerpos específicos del tipo de VPH en la sangre materna durante la gestación, en la sangre fetal casi a término y en la sangre de las crías en el destete y en la semana 11 después del parto, lo cual indica la transferencia de anticuerpos por vía transplacentaria y en la lactancia (véase Uso en la lactación). No se ha estudiado el efecto de la administración de GARDASIL a machos en sus crías.

GARDASIL™

WHO-PI-V501-I-092022

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

Estudios clínicos en humanos

Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en los seres humanos, se debe evitar el embarazo durante el esquema de vacunación con GARDASIL.

En los estudios clínicos, las mujeres se sometieron a una prueba de embarazo en orina antes de la administración de cada dosis de GARDASIL. A las mujeres que estaban embarazadas antes de finalizar un esquema de 3 dosis de GARDASIL se les indicó que aplazaran la finalización de su régimen de vacunación hasta después del embarazo. Dichos regímenes no convencionales generaron respuestas de anticuerpos contra el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH después de la tercera dosis, comparables con las observadas en mujeres que recibieron un régimen de vacunación convencional a los 0, 2 y 6 meses (véase Esquema de inmunización).

Durante los ensayos clínicos, 3315 mujeres (vacunadas = 1657 contra placebo = 1658) notificaron al menos un embarazo. Las proporciones globales de embarazos con desenlace adverso, definido como el número combinado de casos de aborto espontáneo, muerte fetal tardía y anomalías congénitas sobre el número total de desenlaces de embarazo para los que se conoció un desenlace (y excluyendo las interrupciones electivas), fueron del 23,2% (393/1693) en las personas que recibieron GARDASIL y del 23,8% (403/1692) en las que recibieron placebo.

Se realizaron subanálisis posteriores para evaluar los embarazos con un inicio estimado dentro de 30 días o más desde la administración de una dosis de GARDASIL o placebo. Para los embarazos con un inicio estimado dentro de los 30 días siguientes a la vacunación, se observaron 5 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió GARDASIL en comparación con 0 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió placebo. En cambio, en embarazos con un inicio posterior a los 30 días después de la vacunación, se observaron 32 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió GARDASIL en comparación con 27 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió placebo. Los tipos de anomalías observados fueron consistentes (independientemente de la fecha de inicio del embarazo con respecto a la vacunación) con los observados normalmente en embarazos en mujeres de 16 a 26 años de edad.

Por ello, no hay evidencia que indique que la administración de GARDASIL influya negativamente en la fertilidad, el embarazo o los desenlaces en los lactantes.

Uso durante la lactancia

Se administró la dosis clínica de GARDASIL (500 mcI) a ratas hembra por vía intramuscular dos veces (durante la gestación temprana y una semana después del parto) o cuatro veces (cinco y dos semanas antes del apareamiento, durante la gestación temprana y una semana después del parto). No se observaron toxicidad materna ni efectos adversos en las crías. Las crías de las hembras que recibieron las dos dosis presentaron títulos en suero más elevados de anticuerpos específicos del tipo de VPH en el destete que los fetos cerca del término, lo cual sugiere la transferencia de anticuerpos en la leche y a través de la placenta (véase Uso en el embarazo). Los anticuerpos seguían presentes en las crías en la semana 11 posterior al parto cuando fueron medidos por última vez.

Se desconoce si los antígenos de la vacuna o los anticuerpos que induce se excretan en la leche materna.

GARDASIL se puede administrar en mujeres lactantes.

Se administró GARDASIL o placebo a un total de 995 madres lactantes durante el periodo de vacunación de los ensayos clínicos. En estos estudios, las tasas de experiencias adversas en la madre y el lactante fueron comparables entre los grupos de vacunación. Además, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable entre las madres lactantes y las mujeres que no amamantaron durante la administración de la vacuna.

Uso pediátrico

No se han evaluado la seguridad y la eficacia de GARDASIL en niños menores de 9 años.

GARDASIL™

WHO-PI-V501-I-092022

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

Se recomienda que las personas que reciben una primera dosis de GARDASIL finalicen el curso de vacunación con GARDASIL.

No se ha establecido la necesidad de administrar una dosis de refuerzo.

Uso en personas de edad avanzada

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de GARDASIL en la población de edad avanzada.

Uso en otras poblaciones especiales

No se ha evaluado la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de GARDASIL en las personas infectadas por el VIH.

EFFECTOS SECUNDARIOS

En 5 ensayos clínicos (4 controlados con placebo), se administró GARDASIL o placebo a los sujetos el día de la inscripción y aproximadamente 2 y 6 meses después. GARDASIL demostró un perfil de seguridad favorable en comparación con placebo (con aluminio o no). Pocos sujetos (0,2%) abandonaron el estudio por experiencias adversas. En todos los ensayos clínicos salvo uno, se evaluó la seguridad mediante observación con ayuda de una tarjeta de informe de vacunación (VRC, por sus siglas en inglés) durante 14 días después de cada inyección de GARDASIL o placebo. Los sujetos a los que se supervisó mediante observación con ayuda de VRC fueron 6160 sujetos (5088 mujeres de 9 a 26 años de edad, 1072 hombres de 9 a 16 años de edad en el momento de la inscripción) que recibieron GARDASIL y 4064 sujetos que recibieron placebo.

En quienes recibieron GARDASIL en ensayos clínicos, se observaron las siguientes experiencias adversas relacionadas con la vacuna, con una frecuencia de al menos el 1,0% y también a una frecuencia mayor a la observada en las personas que recibieron placebo y se muestran en la tabla 1.

GARDASIL™

WHO-PI-V501-I-092022

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

Tabla 1
Experiencias adversas en el lugar de inyección y sistémicas relacionadas con la vacuna*

Experiencia adversa (1 a 5 días después de la vacunación)	GARDASIL (N = 6160) %	Placebo con aluminio (N = 3470) %	Placebo de solución salina (N = 594) %
<i>Lugar de inyección</i>			
Dolor	81,3	75,4	45,4
Hinchazón	24,2	15,8	7,7
Eritema	23,6	18,4	13,2
Cardenales	2,6	3,2	2,2
Prurito	2,7	2,8	0,9
Experiencia adversa (1 a 15 días después de la vacunación)	GARDASIL (N = 6160) %	Placebo (N = 4064) %	
<i>Sistémica</i>			
Fiebre	10,1	8,4	

* Experiencias adversas relacionadas con la vacuna que se observaron en quienes recibieron GARDASIL con una frecuencia de al menos el 1,0% y también con una frecuencia mayor a la observada en las personas que recibieron placebo.

Experiencias adversas sistémicas frecuentes por cualquier causa

Las experiencias adversas sistémicas por cualquier causa observadas en sujetos con una frecuencia mayor o igual al 1% donde la incidencia en el grupo de vacunación fue mayor o igual que la incidencia en el grupo de placebo se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2
Experiencias adversas sistémicas frecuentes por cualquier causa

Experiencia adversa (1 a 15 días después de la vacunación)	GARDASIL (n = 6160) %	Placebo* (n = 4064) %
Pirexia	12,9	11,0
Diarrea	3,7	3,6
Vómitos	2,4	2,1
Mialgia	2,0	2,0
Tos	1,9	1,6
Infección del tracto respiratorio superior	1,5	1,5
Dolor dental	1,3	1,3
Malestar	1,2	1,2
Artralgia	1,2	1,0
Congestión nasal	1,1	1,0
Insomnio	1,0	0,9

* Placebo con o sin aluminio

Además, en un ensayo clínico con mujeres de 24 a 45 años de edad (GARDASIL N = 1908, Placebo N = 1902), se informó de dolor en la extremidad en un 4,7% de las mujeres que habían recibido GARDASIL y un 2,2% de las que habían recibido placebo.

En total, el 94,4% de los sujetos que recibieron GARDASIL consideraron su experiencia adversa en la zona de inyección de intensidad leve o moderada.

Además, se informó de broncoespasmo como una experiencia adversa grave, con muy baja frecuencia.

GARDASIL™

WHO-PI-V501-I-092022

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

Administración concomitante con otras vacunas

La seguridad de GARDASIL administrada simultáneamente con otras vacunas se evaluó en estudios clínicos.

La frecuencia de experiencias adversas observadas con la administración concomitante con la vacuna contra la hepatitis B (recombinante) fue similar a la frecuencia al administrar solo GARDASIL.

Hubo un aumento en la cefalea y la hinchazón en la zona de inyección al administrar GARDASIL simultáneamente con la vacuna contra difteria, tétanos, tosferina (componente acelular) y poliomielitis (inactivada), (contenido de antígenos adsorbido, reducido).

Hubo un aumento en hinchazón en la zona de inyección al administrar GARDASIL simultáneamente con la vacuna de polisacáridos meningocócicos (serogrupos A, C, Y y W-135) conjugada con toxoide diftérico y toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna adsorbida de tosferina acelular (Tdap).

La intensidad de la mayoría de estas experiencias adversas notificadas con la administración concomitante con otras vacunas fue de leve a moderada.

Informes posteriores a la comercialización

Se informó espontáneamente de las experiencias adversas siguientes durante el uso posterior a la autorización de GARDASIL. Dado que estas experiencias fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Infecciones e infestaciones: celulitis en el lugar de inyección

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía.

Trastornos del sistema nervioso: encefalomiелitis diseminada aguda, mareo, síndrome de Guillain-Barré, cefalea, síncope en ocasiones acompañado de movimientos tónico-clónicos.

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, mialgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, escalofríos, fatiga, malestar.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas/anafilactoides, broncoespasmo y urticaria.

Sobredosis

Se ha informado de la administración de dosis de GARDASIL superiores a las recomendadas. En general, el perfil de eventos adversos del que se informó con sobredosis fue comparable al de las dosis únicas recomendadas de GARDASIL.

Almacenamiento

Conservar refrigerada entre 2°C y 8°C (36°F y 46°F). No congelar. Proteger de la luz.

Los datos de los estudios de estabilidad demuestran que los componentes de la vacuna permanecen estables durante 96 horas cuando se conservan a temperaturas de entre 8°C y 40°C. GARDASIL debe utilizarse o desecharse al finalizar este periodo. El objetivo de estos datos es orientar a los profesionales sanitarios solo en caso de oscilaciones de temperatura temporales.

GARDASIL™

WHO-PI-V501-I-092022

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

Vida útil

3 años

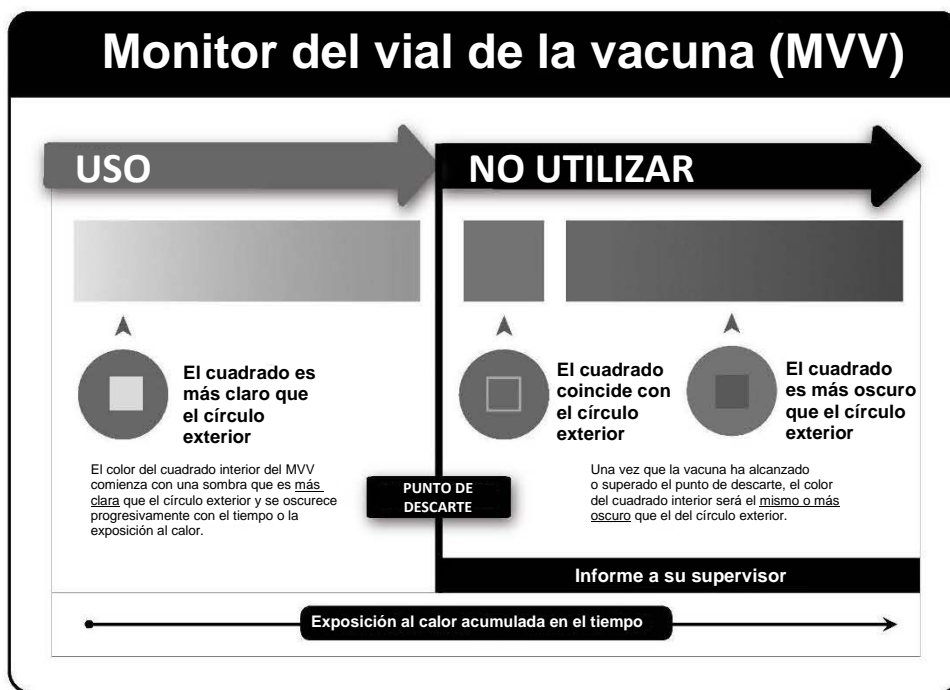
PRESENTACIÓN

Viales

GARDASIL viene en una caja con un vial que contiene una dosis de 0,5 ml.

GARDASIL se suministra en una caja con diez viales de una sola dosis de 0,5 ml.

Figura 1 El monitor del vial de la vacuna



Los monitores del vial de la vacuna (MVV) están incorporados en la etiqueta del vial de GARDASIL fabricada por Merck Sharp & Dohme LLC. El punto de color que aparece en la etiqueta del vial es un MVV. Es un punto sensible al tiempo y la temperatura que indica el calor acumulado al que se ha expuesto el vial. Advierte al usuario final cuándo la exposición al calor puede haber deteriorado la vacuna fuera de un nivel aceptable.

La interpretación del MVV es sencilla. Fíjese en el cuadrado central. Su color cambia progresivamente. La vacuna puede utilizarse siempre que el color de este cuadrado sea más claro que el color del anillo. Es necesario desechar el vial en cuanto el color del cuadrado central es igual o más oscuro que el del anillo.

GARDASIL™

WHO-PI-V501-I-092022

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

FARMACOLOGÍA

Mecanismo de acción

GARDASIL contiene partículas similares a virus (PSV) de L1 de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. Cada PSV se compone de una proteína recombinante principal de la cápside L1 única del tipo de VPH correspondiente. Dado que las partículas similares a virus no contienen DNA viral, no pueden infectar las células ni reproducirse.

Los datos preclínicos indican que la eficacia de las vacunas de PSV de L1 está mediada por el desarrollo de respuestas inmunitarias humorales. La inducción de anticuerpos contra el virus del papiloma con vacunas de PSV de L1 dio lugar a protección contra la infección. La administración de suero de animales vacunados a no vacunados consiguió transferir la protección contra el VPH a los animales no vacunados.

ESTUDIOS CLÍNICOS

En las personas del sexo femenino la NIC 2/3 y el AIS son los precursores inmediatos del carcinoma de células escamosas invasivo y el adenocarcinoma de cérvix invasivo, respectivamente. Se ha demostrado que su detección y extirpación previenen el cáncer invasivo (prevención secundaria); por tanto, su prevención primaria mediante la vacunación prevendrá el cáncer invasivo.

El cáncer de cuello uterino invasivo no puede utilizarse como un criterio de valoración en los estudios de eficacia de vacunas contra el VPH, debido a la importancia de emplear medidas de prevención secundarias. Por lo tanto, los precursores inmediatos, la NIC 2 (displasia de cérvix de grado moderado), la NIC 3 (displasia de cérvix de grado alto que incluye carcinoma *in situ*) y el AIS son los criterios de valoración más adecuados para demostrar la prevención del cáncer de cuello uterino mediante las vacunas contra el VPH.

La NIC 3 y el AIS se clasifican como cánceres de cuello uterino estadio 0 según la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia). La neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) 2/3 la neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) 2/3 son los precursores inmediatos del cáncer vulvar y vaginal relacionados con el VPH.

La eficacia de GARDASIL o el componente del VPH de GARDASIL se evaluó en 4 estudios clínicos, aleatorios, de fase II y III, doble ciego y controlados con placebo. Un estudio de fase II evaluó los cuatro componentes (es decir, VPH 6, 11, 16 y 18) de GARDASIL (Protocolo 007, N = 551 niñas y mujeres). Un segundo estudio de fase II evaluó el componente de VPH 16 de GARDASIL (Protocolo 005, N=2391 niñas y mujeres). Los estudios de fase III, denominados FUTURE (siglas de Mujeres unidas para reducir unilateralmente las enfermedades ecto y endocervicales, en inglés), evaluaron GARDASIL en 5442 (FUTURE I) y 12 157 (FUTURE II) niñas y mujeres. Estos estudios evaluaron conjuntamente a 20 541 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad en el momento de la inscripción, que en su mayoría habían sido sexualmente activas. La mediana de duración del seguimiento fue de 4,0, 3,0, 3,0 y 3,0 años para los estudios de base Protocolo 005, Protocolo 007, FUTURE I y FUTURE II, respectivamente. Las mujeres recibieron la vacuna o placebo el día de la inclusión y 2 y 6 meses después. La eficacia se analizó por separado en cada estudio y en todos los estudios llevados a cabo en niñas y mujeres combinados.

En los estudios clínicos, no se evaluó el estado del VPH antes de incluir a las personas. Por tanto, en los estudios se incluyó a personas que habían estado expuestas a un tipo del VPH de la vacuna antes de la inscripción para evaluarlas. En total, el 73% de las personas nunca habían estado expuestas a ninguno de los 4 tipos del VPH de la vacuna en el momento de la inclusión. Estas personas estaban expuestas al riesgo de infección y enfermedad causadas por los 4 tipos del VPH de la vacuna.

Eficacia profiláctica: VPH tipos 6, 11, 16 y 18 en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad

Los análisis primarios de eficacia se llevaron a cabo en la población de eficacia por protocolo (PPE), que comprende personas que recibieron las 3 vacunaciones dentro del plazo de 1 año desde la inclusión, no presentaron desviaciones importantes con respecto al protocolo del estudio y no estuvieron expuestas a los tipos correspondientes del VPH antes de la primera dosis y hasta un mes después de la tercera dosis (mes 7). Se midió la eficacia a partir de la visita del mes 7 (Tabla 3).

GARDASIL™

WHO-PI-V501-I-092022

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

Tabla 3
Análisis de la eficacia de GARDASIL en la población PPE de niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad

Población	GARDASIL		Placebo		% Eficacia (IC 95%)
	n	Número de casos	n	Número de casos	
NIC 2/3 o AIS relacionados con el VPH 16 o 18					
Protocolo 005*	755	0	750	12	100,0 (65,1; 100,0)
Protocolo 007	231	0	230	1	100,0 (<0,0; 100,0)
FUTURE I	2201	0	2222	36	100,0 (89,2; 100,0)
FUTURE II	5306	2**	5262	63	96,9(88,2; 99,6)
Protocolos combinados***	8493	2**	8464	112	98,2 (93,5; 99,8)
NIC 2/3 o AIS relacionados con el VPH 16					
Protocolos combinados***	7402	2	7205	93	97,9 (92,3; 99,8)
NIC 2/3 o AIS relacionados con el VPH 18					
Protocolos combinados***	7382	0	7316	29	100,0 (86,6; 100,0)
NIV 2/3 relacionada con el VPH 16 o 18					
Protocolo 007	231	0	230	0	No calculado
FUTURE I	2219	0	2239	6	100,0 (14,4; 100,0)
FUTURE II	5322	0	5275	4	100,0 (<0,0; 100,0)
Protocolos combinados***	7772	0	7744	10	100,0 (55,5; 100,0)
NIVa 2/3 relacionada con el VPH 16 o 18					
Protocolo 007	231	0	230	0	No calculado
FUTURE I	2219	0	2239	5	100,0 (<0,0; 100,0)
FUTURE II	5322	0	5275	4	100,0 (<0,0; 100,0)
Protocolos combinados***	7772	0	7744	9	100,0 (49,5; 100,0)
NIC relacionada con el VPH 6, 11, 16, 18 (NIC 1, NIC 2/3) o AIS					
Protocolo 007	235	0	233	3	100,0 (<0,0; 100,0)
FUTURE I	2241	0	2258	77	100,0 (95,1; 100,0)
FUTURE II	5388	9	5374	145	93,8 (88,0; 97,2)
Protocolos combinados***	7864	9	7865	225	96,0 (92,3; 98,2)
Lesiones genitales relacionadas con el VPH 6, 11, 16 o 18 (verrugas genitales, NIV, NIVa, cáncer de vulva y cáncer vaginal)					
Protocolo 007	235	0	233	3	100,0 (<0,0; 100,0)
FUTURE I	2261	0	2279	74	100,0 (94,9; 100,0)
FUTURE II	5404	2	5390	150	98,7 (95,2; 99,8)
Protocolos combinados***	7900	2	7902	227	99,1 (96,8; 99,9)
Verrugas genitales relacionadas con el VPH 6 u 11					
Protocolos combinados***	6932	2	6856	189	99,0 (96,2; 99,9)
*Se evaluó solo el componente de la vacuna de PSV de L1 del VPH 16 de GARDASIL					
**Hubo dos casos de NIC 3 que tuvieron lugar en el grupo que había recibido GARDASIL. En el primer caso, se detectaron VPH 16 y VPH 52. Esta persona presentaba infección crónica con VPH 52 (infección en el día 1 y los meses 32,5 y 33,6) en 8 de 11 muestras, incluido tejido que se extirpó durante un procedimiento de escisión electroquirúrgica de asa (LEEP, por sus siglas en inglés). Se encontró VPH 16 en 1 de 11 muestras en el mes 32,5. No se detectó VPH 16 en tejido extirpado durante el LEEP. En el segundo caso se detectaron VPH 16, VPH 51 y VPH 56. Esta persona estaba infectada con VPH 51 (infección detectada por PCR en el día 1) en 2 de 9 muestras. Se detectó VPH 56 (en tejido extirpado durante el LEEP) en 3 de 9 muestras en el mes 52. Se detectó VPH 16 en 1 de 9 muestras en una biopsia en el mes 51. Dado que estos casos tuvieron lugar en el contexto de una infección mixta, con el tipo dominante no presente en la vacuna contra el VPH, es probable que el tipo relacionado con la vacuna contra el VPH no fuera el VPH causante. Según esta evaluación, se puede deducir que la eficacia de la vacuna contra NIC 2/3 o AIS relacionados con el VPH 16/18 fue del 100%.					
***Se planificaron análisis de los ensayos combinados de forma prospectiva que incluían el uso de criterios de inclusión en el estudio similares					
n = Número de personas con al menos una visita de seguimiento después del mes 7					
IC = Intervalo de confianza					
Nota 1: los cálculos y los intervalos de confianza están ajustados por persona y tiempo de seguimiento.					
Nota 2: los valores p se calcularon para pruebas hipotéticas primarias predefinidas. Todos los valores p fueron <0,001, lo cual corrobora las conclusiones siguientes: la eficacia contra la NIC 2/3 relacionada con el VPH 16/18 es >0% (FUTURE II); la eficacia contra la NIC 2/3 relacionada con el VPH 16/18 es >25% (Protocolos combinados); la eficacia contra la NIC relacionada con el VPH 6/11/16/18 es >20% (FUTURE I); y la eficacia contra las lesiones genitales externas (LGE) relacionadas con el VPH 6/11/16/18 es >20% (FUTURE I)					

GARDASIL™

WHO-PI-V501-I-092022

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

En el estudio de extensión a largo plazo FUTURE II, se realizó el seguimiento de 2536 mujeres que tenían de 16 a 23 años de edad durante la vacunación con GARDASIL en el estudio de base. En la población PPE, no se observaron casos de enfermedades por VPH (VPH de los tipos 6/11/16/18 relacionados con NIC de alto grado) hasta aproximadamente 14 años (mediana de seguimiento de 11,9 años). En este estudio, se demostró estadísticamente una protección duradera durante aproximadamente 12 años.

Análisis complementario de eficacia para los criterios de valoración de cáncer en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad

En un análisis complementario, se evaluó la eficacia de GARDASIL contra el cáncer de cuello uterino (NIC 3 y AIS) de estadio 0 de acuerdo con la FIGO relacionado con el VPH 16/18 y para los precursores inmediatos al cáncer vulvar y vaginal (NIV 2/3 o NIVa 2/3) en la población de eficacia por protocolo (PPE) y una población modificada por intención de tratar 2 (PMIT-2). La población PMIT-2 consistió en personas que no estuvieron expuestas al tipo o tipos correspondientes del VPH (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la primera dosis, que recibieron al menos una dosis de la vacuna o placebo, y que tuvieron al menos una visita de seguimiento después del día 30. La población PMIT-2 se diferencia de la población PPE en que incluye personas con desviaciones importantes respecto al protocolo y que se infectaron con un tipo de VPH de la vacuna durante el periodo de vacunación. La eficacia se midió a partir de los 30 días posteriores a la dosis 1 para la población PMIT-2.

GARDASIL tuvo la misma eficacia contra NIC 3, AIS, NIV 2/3 y NIVa 2/3 relacionados con el VPH 16/18 tanto para la población PPE como para la PMIT-2 (Tabla 4).

Tabla 4

Análisis complementario de los criterios de valoración de cáncer: Eficacia contra los precursores del cáncer invasivo relacionados con el VPH 16/18 para los protocolos combinados en las poblaciones PPE* y PMIT2 de niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad**

Población	GARDASIL		Placebo		% Eficacia (IC 95%)
	n	Número de casos	n	Número de casos	
NIC 3 relacionada con el VPH 16 o 18					
Por protocolo	8493	2	8464	64	96,9 (88,4; 99,6)
PMIT-2	9346	3	9407	92	96,7 (90,2; 99,3)
AIS relacionado con el VPH 16 o 18					
Por protocolo	8493	0	8464	7	100,0 (30,6; 100,0)
PMIT-2	9346	0	9407	11	100,0 (60,0; 100,0)
NIV 2/3 o NIVa 2/3 relacionadas con el VPH 16 o 18					
Por protocolo	7772	0	7744	19	100,0 (78,6; 100,0)
PMIT-2	8642	1	8673	34	97,0 (82,4; 99,9)

*La población PPE consistió en personas que recibieron las 3 vacunaciones dentro del plazo de un año desde la inscripción, no presentaron desviaciones importantes con respecto al protocolo del estudio y no estuvieron expuestas (PCR negativo y seronegativas) a los tipos relevantes del VPH (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la primera dosis y hasta un mes después de la tercera dosis (mes 7).

**La PMIT-2 consistió en personas que no estuvieron expuestas al tipo o tipos correspondientes del VPH (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la primera dosis, que recibieron al menos una dosis de la vacuna/placebo y tuvieron al menos una visita de seguimiento después del día 30 (conteo de casos el día 31).

n = Número de personas con al menos una visita de seguimiento después del día 1

IC = Intervalo de confianza

Nota: Los cálculos y los intervalos de confianza están ajustados por persona y tiempo de seguimiento.

La eficacia profiláctica contra la infección persistente general o enfermedad en una fase de extensión del Protocolo 007, que incluyó datos desde el mes 60, fue del 95,8% (IC 95%: 83,8%, 99,5%). No se observaron casos por inmunidad decreciente en el grupo que recibió GARDASIL.

GARDASIL tuvo una eficacia similar contra la enfermedad por el VPH causada por los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18.

GARDASIL™

WHO-PI-V501-I-092022

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

Eficacia en niñas y mujeres de 16 a 26 años con infección previa o actual con el VPH tipos 6, 11, 16 o 18

Las personas que ya se habían infectado con uno o más tipos del VPH relacionados con la vacuna antes de la vacunación quedaron protegidas de la enfermedad clínica causada por los tipos restantes de VPH de la vacuna.

Las personas con evidencia de una infección previa que se había resuelto al inicio de la vacunación estaban protegidas de una readquisición o recurrencia de la infección que daría paso a enfermedad clínica.

Las personas que presentaron infección temprana por el VPH en el momento de la inscripción y que recibieron GARDASIL no mostraron una reducción estadísticamente significativa de NIC (NIC 1 or NIC 2/3) o AIS en comparación con placebo. La eficacia estimada de la vacuna fue 21,6% (IC 95%: <0,0%, 42,1%). La infección temprana se definió como una infección de un tipo del VPH de la vacuna en el momento de la inclusión, pero sin evidencia de respuesta inmunitaria a la misma.

Eficacia profiláctica en una población en general sin exposición previa al VPH y la población global del estudio (VPH tipos 31, 33, 45, 52, 56, 58 y 59 en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad)

La eficacia en protección cruzada de GARDASIL se evaluó en las bases de datos combinadas de los ensayos FUTURE I y FUTURE II (N = 17 599). La variable principal de este análisis fue la incidencia combinada de NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados con el VPH 31 y 45. La variable secundaria de este análisis fue la incidencia combinada de NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados con el VPH 31, 33, 45, 52 y 58. Los análisis también se llevaron a cabo para evaluar la eficacia con respecto a la NIC (grados 1, 2, 3) o AIS causados por tipos del VPH de manera individual, no incluidos en la vacuna. En personas que no fueron expuestas a los tipos del VPH correspondientes de la vacuna en el día 1 (población PMIT-2, n = 16 895 para la variable compuesta de 31/45 y n = 16 969 para la variable compuesta de 31/33/45/52/58), se observó una tendencia hacia una reducción en la incidencia de la NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados con el VPH 31 y 45, y VPH 31, 33, 45, 52 y 58. La administración de GARDASIL redujo la incidencia de NIC (grados 1, 2, 3) relacionada con el VPH 31 y 45 en un 37,3% (IC 95%: 17,0%, 52,8%) en comparación con placebo. La administración de GARDASIL redujo la incidencia de NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados con el VPH 31, 33, 45, 52 y 58 en un 26,4% (IC 95%: 12,9%, 37,8%), en comparación con placebo. La eficacia fue impulsada por reducciones en las variables relacionadas con el VPH 31, 33, 52 y 58. No hubo una evidencia clara de eficacia para el VPH 45. En un análisis post hoc, la administración profiláctica de GARDASIL también redujo la incidencia de la NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados con el VPH 56 y 59, en comparación con placebo en esta población.

Análisis post hoc posteriores consideraron la eficacia en 2 poblaciones clínicamente relevantes: (1) una población sin exposición previa al VPH (negativa a los 14 tipos frecuentes del VPH y con una prueba de Papanicolaou negativa para LIE [lesión intraepitelial escamosa] en el día 1), similar a una población de personas sin experiencia sexual más personas poco después de la iniciación sexual; y (2) la población global del estudio de personas independientemente del estado inicial del VPH, algunas de las cuales presentaron enfermedad relacionada con el VPH al inicio de la vacunación. La administración de GARDASIL en personas sin exposición previa al VPH redujo las incidencias de NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados con el VPH 31, 33, 52 y 58, NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados con el VPH 56 y NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados con el VPH 59. Asimismo, se observaron reducciones en las tasas de estas enfermedades en la población global del estudio (que incluyó personas no expuestas al VPH y personas con infección por el VPH).

Los análisis de eficacia en protección cruzada demuestran que la administración profiláctica de GARDASIL en las personas reduce el riesgo de desarrollar NIC 1, NIC 2/3 y AIS causados por el VPH de los tipos 31, 33, 52, 56, 58, y 59 (Tabla 5).

Tabla 5
Impacto de GARDASIL en las tasas de NIC (cualquier grado) o AIS para el conjunto de datos combinado de protección cruzada de la enfermedad en FUTURE I y FUTURE II en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad

Tipos del VPH	Población	% Reducción	IC 95%
relacionado con el VPH 31/45**	Sin exposición previa al VPH* (n = 9296)	43,6	12,9; 64,1
	Población global (incluidas las personas con infección por el VPH***) (n = 17 151)	23,2	5,6; 37,7
Relacionado con el VPH 31/33/45/52/58†	Sin exposición previa al VPH	29,2	8,3; 45,5
	Población global (incluidas las personas con infección por el VPH)	19,6	8,2; 29,6
Relacionado con el VPH 31/33/52/58	Sin exposición previa al VPH	33,8	13,4; 49,6
	Población global (incluidas las personas con infección por el VPH)	21,2	9,6; 31,3
Relacionado con el VPH 56	Sin exposición previa al VPH	27,6	<0,0; 49,3
	Población global (incluidas las personas con infección por el VPH)	16,8	<0,0; 32,8
Relacionado con el VPH 59	Sin exposición previa al VPH	22,3	<0,0; 58,9
	Población global (incluidas las personas con infección por el VPH)	39,2	8,1; 60,3

*La población sin exposición previa al VPH incluyó personas que, en el día 1, presentaron una prueba de Papanicolaou negativa para LIE [lesión intraepitelial escamosa] y fueron negativas para los siguientes tipos de VPH: VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59; y tuvieron seguimiento después del día 30 del estudio. Conteo de casos a partir del día 30.

**Variable primaria del análisis especificada previamente

***La población global incluyó a todas las personas con seguimiento después del día 30 del estudio. Conteo de casos a partir del día 30

†Variable secundaria del análisis especificada previamente

IC = Intervalo de confianza

Protección contra la carga global de enfermedad cervical, de vulva y vaginal por el VPH en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad

El impacto de GARDASIL contra el riesgo global de enfermedad cervical, de vulva y vaginal por el VPH (es decir, enfermedad causada por cualquier tipo del VPH) se evaluó en un análisis especificado previamente de 17 599 personas incluidas en FUTURE I y FUTURE II. De entre las personas sin exposición previa a al menos uno de los 14 tipos frecuentes del VPH o presentaron una prueba de Papanicolaou negativa para LIE [lesión intraepitelial escamosa] en el día 1 (población PMIT-2), la administración de GARDASIL redujo la incidencia de NIC 2/3 o AIS causados por los tipos del VPH incluidos o no en la vacuna en un 33,8% (IC 95%: 20,7%, 44,8%).

Se llevaron a cabo análisis de eficacia posteriores en 2 poblaciones clínicamente relevantes: (1) una población sin exposición previa al VPH (negativa a los 14 tipos frecuentes del VPH y con una prueba de Papanicolaou negativa para LIE [lesión intraepitelial escamosa] en el día 1), similar a una población de personas sin experiencia sexual más personas poco después de la iniciación sexual; y (2) la población global del estudio de personas independientemente del estado inicial del VPH, algunas de las cuales presentaron enfermedad relacionada con el VPH al inicio de la vacunación.

De entre las personas sin exposición previa al VPH y la población global del estudio (incluidas las personas con infección por el VPH al inicio de la vacunación), GARDASIL redujo la incidencia global de NIC 2/3 o AIS; de NIV 2/3 o NIVa 2/3; de NIC (cualquier grado) o AIS; y de verrugas genitales (Tabla 6). Estas reducciones se debieron principalmente a reducciones en lesiones causadas por el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18. De entre las personas sin exposición previa al VPH (figura 2) y la población global del estudio

GARDASIL™

WHO-PI-V501-I-092022

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

(figura 3), el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia global de NIC 2/3 o AIS (causados por cualquier tipo del VPH) fue más evidente con el tiempo. Esto se debe a que GARDASIL no afecta el curso de las infecciones presentes al inicio de la vacunación. Puede que las personas infectadas ya presenten NIC 2/3 o AIS al inicio de la vacunación y algunas desarrollarán NIC 2/3 o AIS durante el seguimiento. GARDASIL reduce la incidencia de NIC 2/3 o AIS causados por infecciones por el VPH de los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 52, 56, 58 y 59 que se producen después del inicio de la vacunación.

Tabla 6
Impacto de GARDASIL en la carga global de enfermedad por el VPH en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad, con o sin exposición previa al VPH

Criterios de valoración causados por los tipos del VPH incluidos o no en la vacuna	Análisis	GARDASIL		Placebo		% Reducción (IC 95%)
		n	Casos	n	Casos	
NIC 2/3 o AIS	Eficacia profiláctica*	4616	77	4680	136	42,7 (23,7; 57,3)
	Infección por el VPH en el día 1	--	344	--	380	--
	Impacto en la población global**	8559	421	8592	516	18,4 (7,0; 28,4)***
NIV 2/3 y NIVa 2/3	Eficacia profiláctica*	4688	7	4735	31	77,1 (47,1; 91,5)
	Infección por el VPH en el día 1	--	23	--	30	--
	Impacto en la población global**	8688	30	8701	61	50,7 (22,5; 69,3)***
NIC (cualquier grado) o AIS	Eficacia profiláctica*	4616	272	4680	390	29,7 (17,7; 40,0)
	Infección por el VPH en el día 1	--	695	--	799	--
	Impacto en la población global**	8559	967	8592	1189	19,1 (11,9; 25,8)***
Verrugas genitales	Eficacia profiláctica*	4688	29	4735	169	82,8 (74,3; 88,8)
	Infección por el VPH en el día 1	--	103	--	181	--
	Impacto en la población global**	8688	132	8701	350	62,5 (54,0; 69,5)***

*Incluye a todas las personas que recibieron al menos 1 vacunación y presentaron una prueba de Papanicolaou negativa para LIE [lesión intraepitelial escamosa] en el día 1, sin exposición previa a los 14 tipos frecuentes del VPH en el día 1. Conteo del caso a partir del mes 1 posterior a la primera dosis.

**Incluye a todas las personas que recibieron al menos 1 vacunación (independientemente del estado inicial del VPH o el resultado de la prueba de Papanicolaou en el día 1). Conteo del caso a partir del mes 1 posterior a la primera dosis

***El porcentaje de reducción incluye la eficacia profiláctica de GARDASIL así como el impacto de la misma en el curso de infecciones presentes al inicio de la vacunación

IC = Intervalo de confianza

Figura 2

Incidencia acumulada de lesiones de NIC 2/3 o AIS (causados por cualquier tipo del VPH) en una población en general sin exposición previa al VPH en los ensayos clínicos de fase III (FUTURE I y FUTURE II) en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad

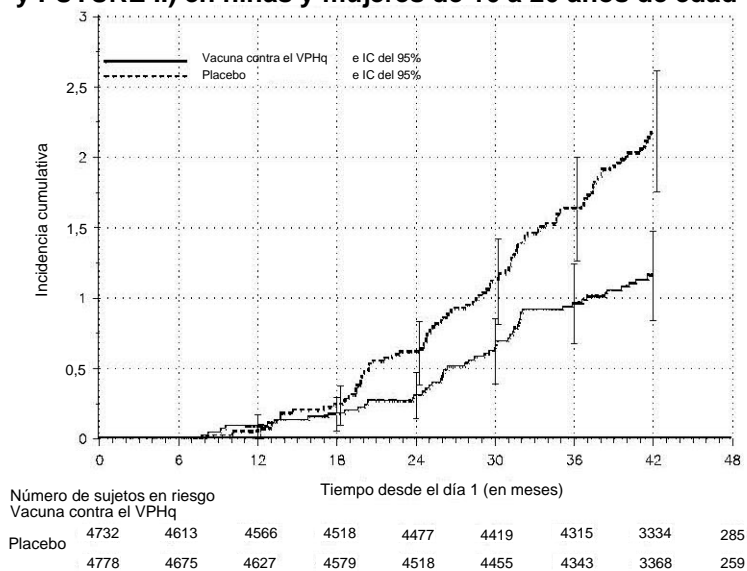
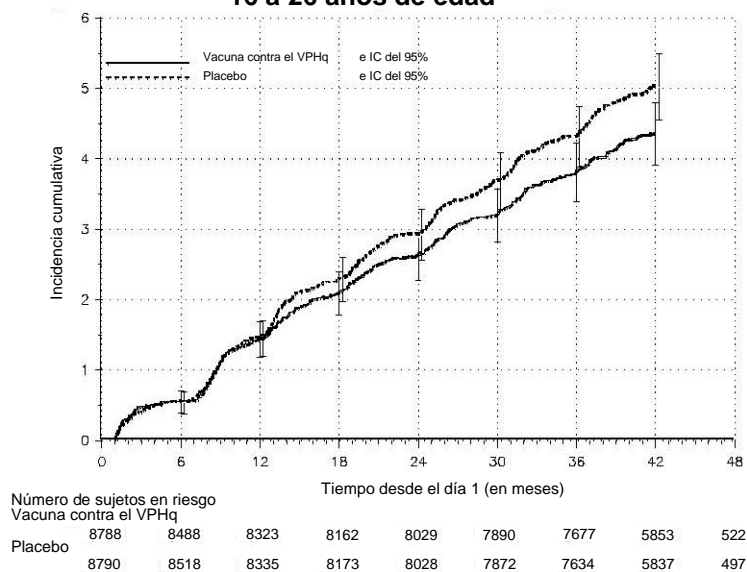


Figura 3

Incidencia acumulada de lesiones de NIC 2/3 o AIS (causados por cualquier tipo del VPH) en la población global del estudio que incluye los que presentan infección por el VPH y NIC 2/3 al inicio de la vacunación en los ensayos clínicos de fase III (FUTURE I y FUTURE II) en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad



No se ha demostrado la protección de GARDASIL contra las enfermedades causadas por todos los tipos del VPH y no tratará la enfermedad existente. La eficacia global de GARDASIL variará con la prevalencia inicial de la infección y enfermedad por el VPH, la incidencia de infecciones contra las cuales GARDASIL ha demostrado protección, y en aquellas infecciones contra las cuales GARDASIL no ha demostrado protección.

Impacto en las tasas de anomalías de la prueba de Papanicolaou y en procedimientos cervicales, de vulva y vaginales en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad

El impacto de GARDASIL en las tasas de pruebas de Papanicolaou anormales y en los procedimientos cervicales (biopsia colposcópica, tratamiento definitivo) independientemente de los tipos del VPH causales, se evaluó en 18 150 personas incluidas en el Protocolo 007, FUTURE I y FUTURE II. El impacto de GARDASIL en las tasas de procedimientos de extirpación genital para tratar lesiones causadas por cualquier tipo del VPH, se evaluó en 5442 personas incluidas en FUTURE I. Se consideraron dos poblaciones: (1) una población sin exposición previa al VPH (negativa a los 14 tipos frecuentes del VPH y con una prueba de Papanicolaou negativa para LIE [lesión intraepitelial escamosa] en el día 1), similar a una población de personas sin experiencia sexual más personas poco después de la iniciación sexual; y (2) la población global del estudio de personas independientemente del estado inicial del VPH, algunas de las cuales presentaron enfermedad relacionada con el VPH al inicio de la vacunación.

En ambas poblaciones, GARDASIL redujo las proporciones de personas que experimentaron una anomalía en la prueba de Papanicolaou indicativa de NIC, una biopsia colposcópica, un procedimiento definitivo de tratamiento cervical (procedimiento de escisión electroquirúrgica de asa o conización quirúrgica con bisturí tradicional), una biopsia de vulva o vaginal, o un procedimiento de escisión definitiva de la vagina o la vulva.

Además, la administración de GARDASIL en una población por lo general sin exposición previa al VPH de personas de 16 a 26 años de edad, redujo la incidencia de anomalías en la prueba de Papanicolaou relacionadas con el VPH 16 y 18 (ASC-US HR positivo, LSIL o peor) en un 92,4% (IC del 95%: 83,7%, 97,0%) y 96,9% (IC del 95%: 81,6%, 99,9%) en el estudio FUTURE I.

Inmunogenicidad*Ensayos para medir la respuesta inmunitaria*

Se utilizaron ensayos específicos de tipo con estándares específicos de tipo para evaluar la inmunogenicidad contra cada tipo de VPH de la vacuna. Este inmunoensayo múltiple competitivo basado en Luminex (cLIA) midió anticuerpos contra epítomos neutralizantes para cada tipo de VPH, en lugar de los anticuerpos totales dirigidos a las partículas similares al virus de la vacuna. Las escalas para estos ensayos son únicas para cada tipo de VPH; por tanto, las comparaciones entre tipos y con otros ensayos no son significativas. Se demostró que los ensayos utilizados para medir las respuestas inmunitarias a GARDASIL correlacionaron con la capacidad para neutralizar los viriones vivos del VPH.

Dada la eficacia tan alta de GARDASIL en los ensayos clínicos, no se pudieron establecer los niveles mínimos de anticuerpos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 que protegen contra la enfermedad clínica por el VPH.

La inmunogenicidad de GARDASIL se evaluó en 20 132 niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad (GARDASIL N = 10 723; placebo N = 9409) y 1346 niños (GARDASIL N = 1071; placebo N = 275) de 9 a 15 años de edad.

Los análisis primarios de inmunogenicidad se llevaron a cabo en una población por protocolo de inmunogenicidad (PPI). Esta población consistía en personas que eran seronegativas y tenían una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) negativa para el tipo o tipos correspondientes del VPH en el momento de la inclusión, que mantuvieron una PCR negativa al tipo o tipos correspondientes del VPH hasta 1 mes después de la tercera dosis (mes 7); recibieron las 3 dosis de vacuna y no se desviaron del protocolo del estudio de alguna forma que pudiera interferir con los efectos de la vacuna.

La inmunogenicidad se midió por (1) el porcentaje de personas que fueron seropositivas en anticuerpos contra el tipo correspondiente de VPH de la vacuna, y (2) los títulos medios geométricos (GMT, por sus siglas en inglés).

Respuesta inmunitaria a GARDASIL en el mes 7 (tiempo aproximado al pico máximo de inmunogenicidad)

GARDASIL™

WHO-PI-V501-I-092022

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

En todos los grupos de edad evaluados, GARDASIL indujo títulos medios geométricos (GMT) anti-VPH 1 mes después de la tercera dosis que fueron considerablemente superiores a los medidos en mujeres con evidencia de infección previa. En total, el 99,8%, 99,8%, 99,8% y 99,5% de las personas que recibieron GARDASIL se volvieron seropositivas para anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18, respectivamente, en el mes 1 después de la tercera dosis en todos los grupos de edad evaluados. Los niveles de anti-VPH inducidos por la vacuna fueron considerablemente superiores que los medidos en mujeres con evidencia de haber tenido una infección que luego montó una respuesta inmunitaria que llevó a la eliminación de la infección antes de la inclusión en el estudio.

En un estudio que midió las respuestas inmunitarias frente a un régimen de 2 dosis de GARDASIL durante el curso del esquema de vacunación, los niveles anti-VPH posteriores a la dosis 2 fueron superiores a los observados durante el seguimiento a largo plazo de los estudios de fase III. En total, entre el 97,6 y el 100% se volvieron seropositivas para anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el mes 1 posterior a la segunda dosis. Estos resultados respaldan la observación de que la eficacia protectora de GARDASIL comienza durante el curso del régimen de vacunación de 3 dosis.

Inmunogenicidad en adolescentes jóvenes

Vinculando la eficacia de GARDASIL de adultos a adolescentes

Un estudio clínico comparó las respuestas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en niños y niñas de 10 a 15 años de edad con respuestas en adolescentes y mujeres jóvenes adultas de 16 a 23 años de edad. De entre los sujetos que recibieron GARDASIL, entre el 99,1 al 100% se volvieron seropositivas para anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el mes 1 posterior a la tercera dosis. Las respuestas anti-VPH en niñas y niños de 10 a 15 años de edad fueron significativamente superiores a las observadas en los de 16 a 23 años de edad.

Se observaron resultados similares al comparar las respuestas anti-VPH en el mes 1 posterior a la tercera dosis en niñas de 9 a 15 años de edad con respuestas anti-VPH en adolescentes y mujeres jóvenes adultas de 16 a 26 años de edad en las bases de datos combinadas de estudios de inmunogenicidad para GARDASIL.

Según esta vinculación de inmunogenicidad, la eficacia de GARDASIL en niñas de 9 a 15 años de edad es comparable a la eficacia de GARDASIL observada en los estudios de fase III en adolescentes y mujeres jóvenes adultas de 16 a 26 años de edad.

El Protocolo 018 evaluó la inmunogenicidad en niñas y niños de 9 a 15 años de edad. El estudio se prolongó para evaluar la inmunogenicidad y la eficacia a largo plazo. En la extensión a largo plazo del Protocolo 018, se realizó el seguimiento de 369 niñas y 326 niños de 9 a 15 años de edad durante la vacunación con GARDASIL en el estudio de base. En la población PPE:

- en niñas, no se observaron casos de enfermedades por VPH (VPH de los tipos 6/11/16/18 relacionados con NIC de cualquier grado y verrugas genitales) hasta 10,7 años (mediana de seguimiento de 10,0 años).
- en niños, no se observaron casos de enfermedades por VPH (VPH de los tipos 6/11/16/18 relacionados con lesiones genitales externas) hasta 10,6 años (mediana de seguimiento de 9,9 años).

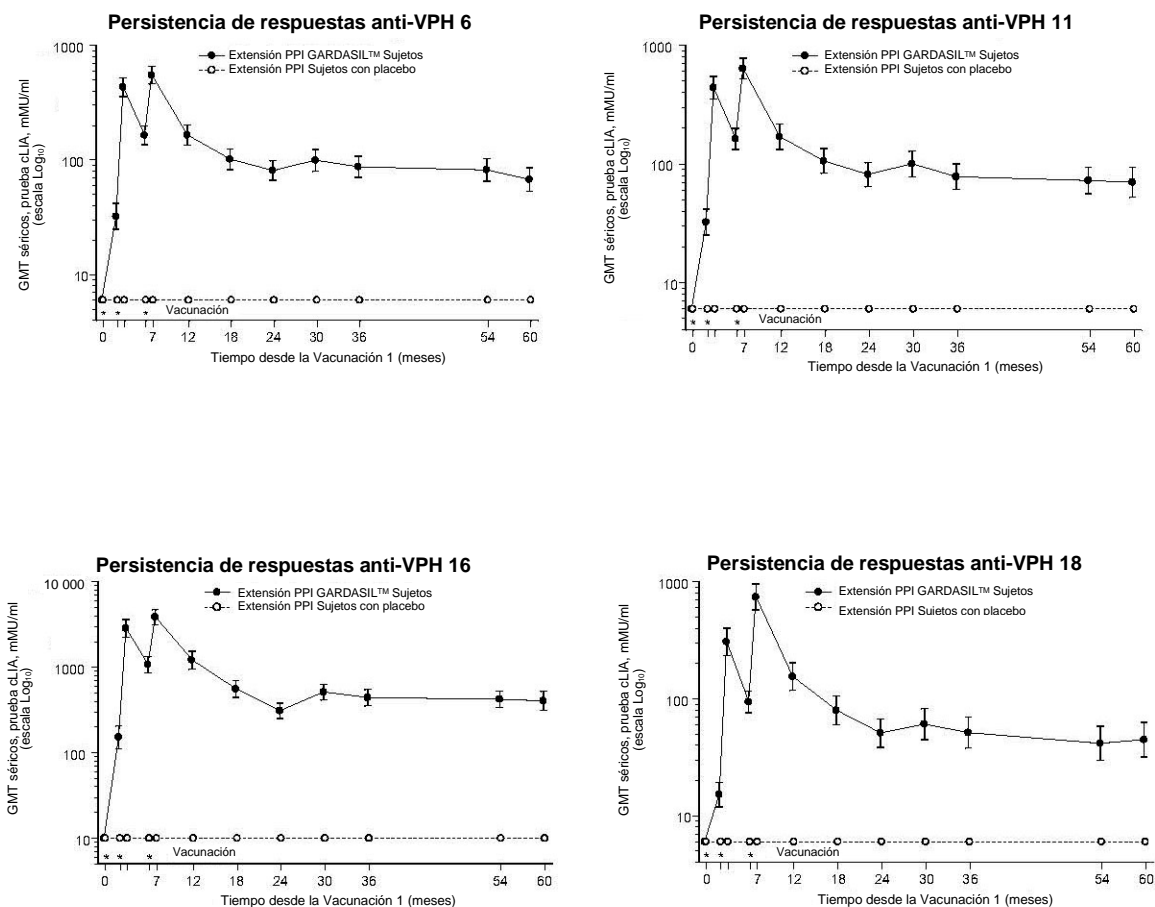
Persistencia de la respuesta inmunitaria a GARDASIL

No se ha establecido la duración de inmunidad después de un esquema completo de inmunización con GARDASIL. Después del pico máximo en el mes 7, hubo una disminución de los anti-GMT para todos los tipos de VPH hasta el mes 24 y luego se estabilizaron en niveles por encima del valor basal.

En el Protocolo 007, se observaron picos de los GMT anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el mes 7. Los GMT disminuyeron hasta el mes 24 y después se estabilizaron hasta por lo menos el mes 60 (véase la figura 4).

Figura 4

Persistencia de respuestas anti-VPH después de un esquema de 3 dosis de GARDASIL



Se realizó un seguimiento de subgrupos de personas incluidas en el Protocolo 018 y FUTURE II para la seguridad, inmunogenicidad y eficacia a largo plazo. Se utilizó el inmunoensayo de IgG total Luminex (IgG LIA) para evaluar la persistencia de la respuesta inmunitaria, además de cLIA.

En todas las poblaciones (niñas y mujeres de 9 a 23 años de edad, niños de 9 a 15 años de edad), se observaron picos de los GMT cLIA anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el mes 7. Después, los GMT disminuyeron hasta los meses 24-48 y luego por lo general se estabilizaron. Se ha observado la duración de la inmunidad después de una serie de 3 dosis hasta 14 años después de la vacunación.

Se realizó el seguimiento en un estudio de extensión de niñas y niños de 9 a 15 años de edad vacunados con GARDASIL en el estudio de base Protocolo 018. Según el tipo del VPH, el 60-96% y 78-98% de los sujetos fueron seropositivos por cLIA e IgG LIA respectivamente 10 años después de la vacunación.

Se realizó el seguimiento en un estudio de extensión de las mujeres vacunadas con GARDASIL a los 16-23 años de edad en el estudio de base FUTURE II. Catorce años después de la vacunación, el 91%, 91%, 98% y 52% eran seropositivas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en cLIA, respectivamente, y el 98%, 98%, 100% y 94% eran seropositivas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el IgG LIA, respectivamente.

GARDASIL™

WHO-PI-V501-I-092022

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

En estos estudios, las personas seronegativas para anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el cLIA seguían estando protegidas contra la enfermedad clínica después de un seguimiento de 14 años para mujeres de 16-23 años de edad.

Evidencia de respuesta anamnésica (memoria inmunitaria)

Se observó evidencia de una respuesta anamnésica en personas vacunadas seropositivas al tipo o tipos correspondientes del VPH antes de la vacunación.

En un estudio llevado a cabo para evaluar la capacidad de inducir la memoria inmunitaria, a las personas que recibieron una serie primaria de 3 dosis de la vacuna se les administró una dosis de exposición de GARDASIL, 5 años después del inicio de la vacunación. Estas personas mostraron una respuesta anamnésica rápida y potente que superó los GMT anti-VPH observados 1 mes después de la tercera dosis (mes 7). Los GMT 1 semana después de la dosis de exposición fueron 0,9, 2,2, 1,2 y 1,4 veces superiores a los GMT posteriores a la tercera dosis para los tipos 6, 11, 16 y 18, respectivamente. Los GMT 1 mes después de la dosis de exposición fueron 1,3, 4,2, 1,5 y 1,7 veces superiores a los GMT posteriores a la tercera dosis para los tipos 6, 11, 16 y 18, respectivamente. Una semana después de la dosis de exposición, el 87,2%, 94,9%, 86,4% y 95,2% de las personas presentaron GMTs anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 superiores a los detectados en el mes 60.

Además, un subgrupo de personas que recibió una serie primaria de 3 dosis de la vacuna se volvieron nominalmente seronegativos anti-VPH 18 en el mes 60. No se detectaron casos de enfermedad relacionada con el VPH 18 en estas personas a pesar de ser nominalmente seronegativas anti-VPH 18. Asimismo, mostraron memoria inmunitaria: cuando estas personas recibieron una dosis de exposición de GARDASIL (en el mes 60), el 93% y 97% se volvieron anti-VPH 18 seropositivas en la semana 1 y en el mes 1 posterior a la dosis de exposición, respectivamente; el 73% presentaron niveles de anti-VPH 18 al mes 1 posterior a la dosis de exposición, que fueron superiores a su nivel anti-VPH 18 en el mes 7 (1 mes después de la tercera dosis).

Persistencia de la respuesta inmunitaria en estudios de fase III de niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad para GARDASIL

La seropositividad anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 fue mayor en el mes 7 y después disminuyó en puntos temporales de persistencia.

La disminución en el porcentaje de seropositividad para respuestas anti-VPH 18 fue superior a la reducción en el porcentaje de seropositividad para respuestas anti-VPH 6, anti-VPH 11 y anti-VPH 16. La eficacia de la vacuna siguió siendo alta en todos los grupos de edad, a pesar de esta reducción. En la población PPE de los estudios FUTURE I y FUTURE II, la eficacia contra la NIC 2/3 o AIS relacionados con el VPH 18 fue del 100,0% (IC del 95%: 86,6%, 100,0%) y la eficacia contra la NIC (cualquier grado) o AIS relacionados con el VPH 18 fue del 98,4% (IC del 95%: 90,6%, 100,0%).

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

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

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

En el mes 36 de seguimiento, los GMT en niñas (2 dosis, n = 86) siguió siendo no inferior a los GMT en mujeres (3 dosis, n = 86) para los 4 tipos del VPH.

GARDASIL™

WHO-PI-V501-I-092022

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

Se ha observado la duración de la inmunidad después de un esquema de 2 dosis hasta 10 años después de la vacunación. En el mes 120 de seguimiento, los GMT en niñas (2 dosis, n = 35) siguieron siendo no inferiores a los GMT en mujeres (3 dosis, n =) para los 4 tipos del VPH. Entre las niñas con 2 dosis de la vacuna, las tasas de seropositividad fueron >95% para el VPH 6, 11 y 16, y >80% para el VPH 18, en el cLIA.

En el mismo estudio, en niñas de 9 a 13 años de edad, la respuesta inmunitaria después de un esquema de 2 dosis fue, por lo general, numéricamente menor que después de un esquema de 3 dosis (n = 248 en el mes 7; n = 82 en el mes 36; n = 51 en el mes 60). La importancia clínica de estos hallazgos se desconoce.

Flexibilidad del esquema

Todos los sujetos evaluados en las poblaciones PPE de los estudios de fase II y III recibieron el esquema de 3 dosis de GARDASIL en un periodo de 1 año, independientemente del intervalo entre dosis. Un análisis de datos sobre la respuesta inmunitaria indica que la flexibilidad de ± 1 mes para la dosis 2 (es decir, del mes 1 al mes 3 en el esquema de vacunación) y la flexibilidad de ± 2 meses para la dosis 3 (es decir, del mes 4 al mes 8 en el régimen de vacunación) no repercuten considerablemente en las respuestas inmunitarias a GARDASIL (véase Esquema de inmunización).

Estudios con otras vacunas

H-B-VAX II (vacuna contra la hepatitis B [recombinante])

La seguridad e inmunogenicidad de la coadministración de GARDASIL con H-B-VAX II (vacuna contra la hepatitis B [recombinante]) (misma visita, inyecciones en zonas y extremidades distintas) se evaluaron en un estudio aleatorio de 1871 mujeres de 16 a 24 años de edad en el momento de la inclusión. La respuesta inmunitaria y el perfil de seguridad a H-B-VAX II (vacuna contra la hepatitis B [recombinante]) y GARDASIL fueron similares tanto si se administraron en la misma visita o en otra diferente.

Repevax (vacuna contra la difteria, tétanos, tosferina [componente acelular] y poliomielitis [inactivada], [contenido de antígenos adsorbido, reducido])

La seguridad e inmunogenicidad de la coadministración de GARDASIL con Repevax (vacuna contra la difteria, tétanos, tosferina [componente acelular] y poliomielitis [inactivada], [contenido de antígenos adsorbido, reducido]) (misma visita, inyecciones en zonas y extremidades distintas) se evaluaron en un estudio aleatorio de 843 niños y niñas de 11 a 17 años de edad en el momento de la inclusión. La administración simultánea de GARDASIL con Repevax (vacuna contra la difteria, tétanos, tosferina [componente acelular] y poliomielitis [inactivada], [contenido de antígenos adsorbido, reducido]) no interfiere con la respuesta de anticuerpos a ninguno de los componentes de las vacunas. Además, el perfil de seguridad por lo general fue similar (véase Efectos secundarios, *Administración simultánea con otras vacunas*).

Menactra (vacuna de polisacáridos meningocócicos [serogrupos A, C, Y y W-135] conjugada con toxoide diftérico) y Adacel (toxoides tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna adsorbida de tosferina acelular [Tdap])

La seguridad e inmunogenicidad de la coadministración de GARDASIL con Menactra (vacuna de polisacáridos meningocócicos [serogrupos A, C, Y y W-135] conjugada con toxoide diftérico) y Adacel (toxoides tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna adsorbida de tosferina acelular [Tdap]) (misma visita, inyecciones en zonas y extremidades distintas) se evaluaron en un estudio aleatorio de 1040 niños y niñas de 11 a 17 años de edad en el momento de la inclusión. La coadministración simultánea de GARDASIL con Menactra (vacuna de polisacáridos meningocócicos [serogrupos A, C, Y y W-135] conjugada con toxoide diftérico) y Adacel (toxoides tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna adsorbida de tosferina acelular [Tdap]) no interfiere con la respuesta de anticuerpos a ninguno de los componentes de las vacunas. Además, el perfil de seguridad por lo general fue similar (véase Efectos secundarios, *Administración simultánea con otras vacunas*).

REVISADO septiembre de 2022

WHO-PI-V501-I-092022

GARDASIL™

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

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

DESCRIÇÃO

GARDASIL™ é uma vacina recombinante e quadrivalente.

A vacina quadrivalente de partículas tipo vírus contra o papilomavírus humano (vacina VLP HPV) consiste numa suspensão de líquido estéril, preparada a partir de partículas tipo vírus (VLP, Virus-Like Particles) altamente purificadas da proteína principal da cápside (L1) recombinante do HPV, tipos 6, 11, 16 e 18. As proteínas L1 são produzidas em fermentações separadas de *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 recombinante (estirpe 1895), ocorrendo estruturação autónoma em VLP. As VLP para cada tipo são purificadas e adsorvidas num adjuvante com alumínio (sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo). A vacina quadrivalente VLP HPV é preparada combinando as VLP adsorvidas de cada tipo de HPV, a formulação adjuvante com alumínio e um tampão.

COMPOSIÇÃO

GARDASIL é uma preparação estéril para administração por via intramuscular. Cada dose de 0,5 ml contém aproximadamente 20 µg da proteína L1 do HPV 6, 40 µg da proteína L1 do HPV 11, 40 µg da proteína L1 do HPV 16 e 20 µg da proteína L1 do HPV 18.

Cada dose de 0,5 ml da vacina contém aproximadamente 225 µg de alumínio (como adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo), 9,56 µg de cloreto de sódio, 0,78 mg de L-histidina, 50 µg de polissorbato 80, 35 µg de borato de sódio e água para preparações injetáveis. O medicamento não contém conservantes nem antibióticos.

ADMINISTRAÇÃO

GARDASIL é recomendada para indivíduos do sexo feminino e masculino com 9 a 15 anos de idade e para indivíduos do sexo feminino com 16 a 26 anos de idade (ver Indicações e utilização).

GARDASIL deve ser administrada por via intramuscular na região deltoide do braço ou na área ântero-lateral superior da coxa.

GARDASIL não pode ser injetada por via intravascular. A administração por via subcutânea ou intradérmica não foi estudada. Estes métodos de administração não são recomendados.

Os frascos para injetáveis destinam-se a uma única utilização, num único doente. Os frascos para injetáveis para uma única utilização exigem a utilização de uma agulha e seringa estéreis distintas para cada indivíduo.

A vacina deve ser utilizada conforme fornecida; não é necessária qualquer diluição ou reconstituição. Deve ser utilizada a dose recomendada completa da vacina.

Agite bem antes de utilizar. A agitação exaustiva, imediatamente antes da administração, é necessária para manter a suspensão da vacina.

Após a agitação exaustiva, GARDASIL apresenta-se como um líquido branco e turvo. Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente para detetar partículas e descoloração antes da administração. Elimine o medicamento se estiverem presentes partículas ou descoloração.

Utilização do frasco para injetáveis de dose unitária

Recolha a dose de 0,5 ml da vacina no frasco para injetáveis de dose unitária utilizando uma agulha e seringa estéreis, isentas de conservantes, antissépticos e detergentes. Depois de penetrar o frasco para injetáveis de dose unitária, a vacina recolhida deve ser utilizada imediatamente e o frasco para injetáveis tem de ser eliminado.

NOTA: Deve ser escolhida uma agulha que fique bem fixa na seringa.

ESQUEMA DE IMUNIZAÇÃO

Indivíduos dos 9 aos 13 anos (inclusive)

GARDASIL pode ser administrada de acordo com um esquema de 2 doses (0,5 ml nos Meses 0 e 6) (ver Estudos clínicos, Imunogenicidade).

Se a segunda dose da vacina for administrada antes de se atingir os 6 meses após a primeira dose, deve ser sempre administrada uma terceira dose.

Em alternativa, GARDASIL pode ser administrada de acordo com um esquema de 3 doses (0,5 ml nos Meses 0, 2 e 6). 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 14 anos

GARDASIL deve ser administrada por via intramuscular como 3 doses distintas de 0,5 ml, de acordo com o seguinte esquema:

Primeira dose: data escolhida

Segunda dose: 2 meses após a primeira dose

Terceira dose: 6 meses após a primeira dose

Os indivíduos são encorajados a cumprir o esquema de vacinação (Mês 0, 2 e 6). No entanto, nos estudos clínicos, a eficácia foi demonstrada em indivíduos que receberam todas as 3 doses dentro do período de 1 ano. Se for necessário utilizar outro esquema de vacinação, a segunda dose deve ser administrada pelo menos 1 mês após a primeira dose e a terceira dose deve ser administrada pelo menos 3 meses após a segunda dose (ver Estudos clínicos, Flexibilidade do esquema).

Interações medicamentosas

Utilização com outras vacinas

Os resultados dos estudos clínicos indicam que GARDASIL pode ser administrada concomitantemente (num local de injeção distinto e em membros distintos) com as vacinas H-B-VAX II™* (vacina contra a hepatite B [recombinante]), Menactra (vacina conjugada meningocócica [grupos A, C, Y e W-135] de polissacarídeo e toxoide diftérico), Adacel (vacina adsorvida de toxoide tetânico, toxoide diftérico reduzido e tosse convulsa acelular [Tdap]) e Repevax (vacina contra a difteria, tétano, tosse convulsa [componente acelular] e poliomielite [inativada], [adsorvida, com conteúdo reduzido de antígeno(s)]). GARDASIL não foi estudada em ensaios clínicos com vacinas além das supracitadas.

Utilização com medicamentos comuns

Nos estudos clínicos em raparigas e mulheres (entre os 16 e 26 anos), 11,9%, 9,5%, 6,9% e 4,3% utilizavam analgésicos, fármacos anti-inflamatórios, antibióticos e preparações vitamínicas, respetivamente. A eficácia, a imunogenicidade e a segurança da vacina não foram afetadas pela utilização destes medicamentos.

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

Utilização com contraceptivos hormonais

Nos estudos clínicos, 57,5% das mulheres (entre os 16 e 26 anos), que receberam GARDASIL, utilizavam contraceptivos hormonais. A utilização de contraceptivos hormonais não pareceu afetar as respostas imunitárias a GARDASIL.

Utilização com esteroides

Nos estudos clínicos em raparigas e mulheres (entre os 16 e 26 anos), 1,7% (n = 158), 0,6% (n = 56) e 1,0% (n = 89) utilizavam imunossuppressores inaláveis, tópicos e parenterais, respetivamente, os quais foram administrados por altura da administração de uma dose de GARDASIL. Estes medicamentos não pareceram afetar as respostas imunitárias a GARDASIL. Muito poucos indivíduos nos estudos clínicos estavam a tomar esteroides e presume-se que o efeito imunossupressor foi baixo.

Utilização com medicamentos imunossuppressores sistémicos

Não existem dados sobre a utilização concomitante de imunossuppressores potentes com GARDASIL. Os indivíduos em terapêutica com agentes imunossuppressores (doses sistémicas de corticosteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes, agentes citotóxicos) podem não ter uma resposta ideal à imunização ativa (ver Precauções, Gerais).

INDICAÇÕES E UTILIZAÇÃO

GARDASIL é indicada em indivíduos do sexo feminino com idades entre os 9 e 26 anos* para a prevenção do cancro cervical, vulvar e vaginal, lesões pré-cancerosas, verrugas genitais e infeção persistente causada pelo papilomavírus humano (HPV) tipos 6, 11, 16 e 18 (os quais estão incluídos na vacina).

GARDASIL é indicada em indivíduos do sexo masculino com idades entre os 9 e 15 anos para a prevenção da infeção causada pelo humano (HPV) tipos 6, 11, 16 e 18 (os quais estão incluídos na vacina).

GARDASIL também fornece proteção em raparigas e mulheres dos 9 aos 26 anos de idade contra AIS ou CIN (graus 1, 2, 3) relacionados com o HPV 31, 33, 52 e 58.

*Foram realizados estudos de imunogenicidade para ligar a eficácia em indivíduos do sexo feminino com 16 a 26 anos às populações mais jovens.

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes da vacina.

Os indivíduos que desenvolvam sintomas indicativos de hipersensibilidade depois de receber uma dose de GARDASIL não deverão receber doses subsequentes de GARDASIL.

PRECAUÇÕES

Gerais

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.

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

Esta vacina não se destina a ser utilizada para o tratamento de lesões genitais externas ativas; cancros cervicais, vulvares ou vaginais; CIN, VIN ou VaIN relacionados com os tipos na vacina contra o HPV ou serotipos não incluídos na vacina.

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

Esta vacina não concede proteção contra doenças que não são causadas pelo HPV. O rastreio cervical de rotina e a detecção e remoção de lesões cervicais devem ser continuados nos indivíduos que recebem a vacina.

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

Pode ocorrer síncope (desmaio) na sequência de qualquer vacinação, especialmente nos adolescentes e jovens adultos. Foi comunicada a ocorrência de síncope, por vezes associada a queda, após a vacinação com GARDASIL. Por este motivo, as pessoas vacinadas devem ficar sob observação cuidadosa durante aproximadamente 15 minutos após a administração de GARDASIL (ver Efeitos secundários, Notificações pós-comercialização).

A decisão de administrar ou adiar a vacinação devido a uma doença febril concomitante ou recente depende sobretudo da gravidade dos sintomas e da respetiva etiologia. De um modo geral, febre baixa e uma infeção respiratória superior ligeira não são, por si só, contraindicações para a vacinação.

Os indivíduos com uma capacidade de resposta imunitária diminuída, devido a terapêutica imunossupressora, um defeito genético, infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), ou outras causas, podem apresentar uma resposta reduzida de anticorpos à imunização ativa (ver Administração, Interações medicamentosas).

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.

Sódio

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

Carcinogenicidade

GARDASIL não foi avaliada quanto ao seu potencial carcinogénico.

Genotoxicidade

GARDASIL não foi avaliada quanto ao seu potencial genotóxico.

Efeitos sobre a fertilidade

A dose clínica de GARDASIL (500 µl) foi administrada por via intramuscular a ratos do sexo feminino duas vezes (no início da gestação e uma semana após o parto) ou quatro vezes (cinco e duas semanas antes do acasalamento, no início da gestação e uma semana após o parto). O desempenho de acasalamento e a fertilidade das fêmeas ou da respetiva ninhada não foram afetados. O efeito da administração de GARDASIL sobre a fertilidade masculina não foi estudado.

Utilização durante a gravidez

Estudos em ratos do sexo feminino

A dose clínica de GARDASIL (500 µl) foi administrada por via intramuscular a ratos do sexo feminino duas vezes (no início da gestação e uma semana após o parto) ou quatro vezes (cinco e duas semanas antes do acasalamento, no início da gestação e uma semana após o parto). Não foi observada toxicidade materna nem efeitos adversos na ninhada. Foram detetados títulos elevados de anticorpos específicos contra os tipos de HPV no sangue materno durante a gestação, no sangue fetal pré-termo e no sangue da ninhada durante o desmame e 11 semanas após o parto, o que é indicativo da transferência de anticorpos através da placenta e do leite materno (ver Utilização durante a amamentação). O efeito da administração de GARDASIL, a indivíduos do sexo masculino tratados com a vacina, sobre a ninhada não foi estudado.

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

Estudos clínicos em seres humanos

Contudo, não existem estudos adequados e devidamente controlados em mulheres grávidas. Uma vez que os estudos da reprodução em animais não permitem sempre prever a resposta no ser humano, a gravidez deve ser evitada durante o regime de vacinação com GARDASIL.

Nos estudos clínicos, as mulheres realizaram testes da gravidez através da urina antes da administração de cada dose de GARDASIL. As mulheres que se apresentaram grávidas antes da conclusão de um regime de 3 doses de GARDASIL receberam instruções para adiar a conclusão do regime de vacinação até à resolução da gravidez. Estes regimes não padrão resultaram em respostas anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 após a dose 3 que foram comparáveis às observadas em mulheres que receberam o regime de vacinação padrão no Mês 0, 2 e 6 (ver Esquema de imunização).

Durante os ensaios clínicos, 3315 mulheres (vacina = 1657 vs. placebo = 1658) comunicaram pelo menos uma gravidez. As proporções globais de gravidezes que tiveram um resultado adverso, definidas como os números agrupados de casos de aborto espontâneo, morte fetal tardia e anomalia congênita entre o número total de resultados da gravidez em que foi determinado um resultado (e excluindo interrupções planejadas), foram de 23,2% (393/1693) em doentes que receberam GARDASIL e 23,8% (403/1692) em doentes que receberam placebo.

Foram realizadas subanálises adicionais para avaliar gravidezes com início estimado durante e após o período de 30 dias que se seguiu à administração de uma dose de GARDASIL ou placebo. Nas gravidezes com início estimado durante os 30 dias após a vacinação, foram observados 5 casos de anomalia congênita no grupo que recebeu GARDASIL em comparação com 0 casos de anomalia congênita no grupo que recebeu placebo. Por outro lado, nas gravidezes que tiveram início mais de 30 dias após a vacinação, foram observados 32 casos de anomalia congênita no grupo que recebeu GARDASIL em comparação com 27 casos de anomalia congênita no grupo que recebeu placebo. Os tipos de anomalias observadas foram consistentes (independentemente do período em que a gravidez teve início em relação à vacinação) com as que são geralmente observadas em gravidezes em mulheres com 16 a 26 anos de idade.

Deste modo, não existem evidências que sugiram que a administração de GARDASIL tenha um efeito adverso sobre a fertilidade, a gravidez ou o bebê.

Utilização durante a amamentação

A dose clínica de GARDASIL (500 µl) foi administrada por via intramuscular a ratos do sexo feminino duas vezes (no início da gestação e uma semana após o parto) ou quatro vezes (cinco e duas semanas antes do acasalamento, no início da gestação e uma semana após o parto). Não foi observada toxicidade materna nem efeitos adversos na ninhada. As ninhadas de fêmeas que receberam as duas doses apresentaram títulos séricos mais elevados de anticorpos específicos contra os tipos de HPV durante o período de desmame do que os fetos pré-termo, o que sugere a transferência de anticorpos através do leite materno, assim como através da placenta (ver Utilização durante a gravidez). Os anticorpos continuaram presentes nas ninhadas na semana 11 pós-parto, momento em que foram medidos pela última vez.

Não se sabe se os antígenos da vacina ou os anticorpos induzidos pela vacina são excretados no leite humano.

GARDASIL pode ser administrada a mulheres a amamentar.

No total, 995 mulheres a amamentar receberam GARDASIL ou placebo durante o período de vacinação dos ensaios clínicos. Nestes estudos, as taxas de acontecimentos adversos na mãe e no bebê foram comparáveis entre os grupos de vacinação. Adicionalmente, a imunogenicidade da vacina foi comparável entre as mães a amamentar e as mulheres que não amamentaram durante a administração da vacina.

Utilização pediátrica

A segurança e eficácia de GARDASIL não foram avaliadas em crianças com menos de 9 anos de idade.

Recomenda-se que os indivíduos que recebam a primeira dose de GARDASIL concluam o regime de vacinação com GARDASIL.

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

Utilização na população idosa

A segurança e eficácia de GARDASIL não foram avaliadas na população idosa.

Utilização noutras populações especiais

A segurança, imunogenicidade e eficácia de GARDASIL não foram avaliadas em indivíduos infetados pelo VIH.

EFEITOS SECUNDÁRIOS

Em 5 ensaios clínicos (4 deles controlados por placebo), os indivíduos receberam GARDASIL ou placebo no dia de admissão no ensaio e aproximadamente 2 e 6 meses depois. GARDASIL demonstrou um perfil de segurança favorável em comparação com o placebo (com ou sem alumínio). Poucos indivíduos (0,2%) descontinuaram a vacinação devido a acontecimentos adversos. Em todos os ensaios clínicos exceto um, a segurança foi avaliada através da vigilância auxiliada por um cartão de notificação da vacinação (VRC, Vaccination Report Card) durante o período de 14 dias após cada injeção de GARDASIL ou placebo. Os indivíduos monitorizados através da vigilância auxiliada por VRC incluíram 6160 indivíduos (5088 do sexo feminino entre os 9 e 26 anos de idade, 1072 do sexo masculino entre os 9 e 16 anos de idade no momento da admissão no estudo) que receberam GARDASIL e 4064 indivíduos que receberam placebo.

Os seguintes acontecimentos adversos relacionados com a vacina (Tabela 1) foram observados entre os indivíduos que receberam GARDASIL nos ensaios clínicos com uma frequência de pelo menos 1,0%, assim como a uma frequência superior à observada entre os indivíduos que receberam placebo.

Tabela 1
Acontecimentos adversos sistêmicos e no local de injeção relacionados com a vacina*

Acontecimento adverso (1 a 5 dias após a vacinação)	GARDASIL (N = 6160) %	Placebo com alumínio (N = 3470) %	Placebo de soro fisiológico (N = 594) %
<i>Local de injeção</i>			
Dor	81,3	75,4	45,4
Tumefação	24,2	15,8	7,7
Eritema	23,6	18,4	13,2
Contusão	2,6	3,2	2,2
Prurido	2,7	2,8	0,9
Acontecimento adverso (1 a 15 dias após a vacinação)	GARDASIL (N = 6160) %	Placebo (N = 4064) %	
<i>Sistêmico</i>			
Febre	10,1	8,4	

*Os acontecimentos adversos relacionados com a vacina observados entre os indivíduos que receberam GARDASIL com uma frequência de pelo menos 1,0%, assim como a uma frequência superior à observada entre os indivíduos que receberam placebo.

Acontecimentos adversos sistêmicos frequentes devido a todas as causas

Os acontecimentos adversos sistêmicos devido a todas as causas que foram observados nos indivíduos com uma frequência maior ou igual a 1%, em que a incidência no grupo da vacina foi maior ou igual à incidência no grupo de placebo, são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2
Acontecimentos adversos sistêmicos frequentes devido a todas as causas

Acontecimento adverso (1 a 15 dias após a vacinação)	GARDASIL (n = 6160) %	Placebo* (n = 4064) %
Pirexia	12,9	11,0
Diarreia	3,7	3,6
Vômito	2,4	2,1
Mialgia	2,0	2,0
Tosse	1,9	1,6
Infeção das vias respiratórias superiores	1,5	1,5
Dor de dentes	1,3	1,3
Mal-estar geral	1,2	1,2
Artralgia	1,2	1,0
Congestão nasal	1,1	1,0
Insónia	1,0	0,9

* Placebo com ou sem alumínio.

Adicionalmente, num ensaio clínico em mulheres com 24 a 45 anos de idade (GARDASIL N = 1908, Placebo N = 1902), 4,7% das participantes que receberam GARDASIL e 2,2% das participantes que receberam placebo comunicaram dor nas extremidades.

No geral, 94,4% dos indivíduos que receberam GARDASIL consideraram que os seus acontecimentos adversos no local de injeção foram de intensidade ligeira ou moderada.

Adicionalmente, foi comunicado broncoespasmo muito raramente como um acontecimento adverso grave.

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

Administração concomitante com outras vacinas

A segurança de GARDASIL quando administrada concomitantemente com outras vacinas foi avaliada em estudos clínicos.

A frequência de acontecimentos adversos observada com a administração concomitante da vacina contra a hepatite B (recombinante) foi semelhante à frequência observada durante a administração de apenas GARDASIL.

Foi observado um aumento da frequência de cefaleia e tumefação no local de injeção quando GARDASIL foi administrada concomitantemente com a vacina contra a difteria, tétano, tosse convulsa (componente acelular) e poliomielite (inativada) (adsorvida, com conteúdo reduzido de antígeno[s]).

Foi observado um aumento da frequência de tumefação no local de injeção quando GARDASIL foi administrada concomitantemente com a vacina conjugada meningocócica (grupos A, C, Y e W-135) de polissacarídeo e toxoide diftérico e a vacina adsorvida de toxoide tetânico, toxoide diftérico reduzido e tosse convulsa acelular (Tdap).

A maioria destes acontecimentos adversos observados com a administração concomitante de outras vacinadas foi comunicada como tendo intensidade ligeira a moderada.

Notificações pós-comercialização

Os seguintes acontecimentos adversos foram comunicados espontaneamente durante a utilização após aprovação de GARDASIL. 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 uma relação causal à exposição à vacina.

Infeções e infestações: inflamação do tecido celular no local de injeção

Doenças do sangue e do sistema linfático: púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatia.

Doenças do sistema nervoso: encefalomielite disseminada aguda, tonturas, síndrome de Guillain-Barré, cefaleia, síncope por vezes acompanhada de movimentos tonicoclónicos.

Doenças gastrointestinais: náuseas, vômito.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: artralgia, mialgia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração: astenia, arrepios, fadiga, mal-estar geral.

Doenças do sistema imunitário: reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, broncoespasmo e urticária.

Sobredosagem

Foram comunicados casos de administração superior às doses recomendadas de GARDASIL. De um modo geral, o perfil de acontecimentos adversos comunicado em casos de sobredosagem foi comparável ao observado com as doses unitárias de GARDASIL.

Armazenamento

Conserve no frigorífico a 2 °C–8 °C. Não congele. Proteja da luz.

Os dados dos estudos sobre a estabilidade demonstram que os componentes da vacina são estáveis durante 96 horas quando armazenados a temperaturas entre 8 °C e 40 °C. No final deste período, GARDASIL 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.

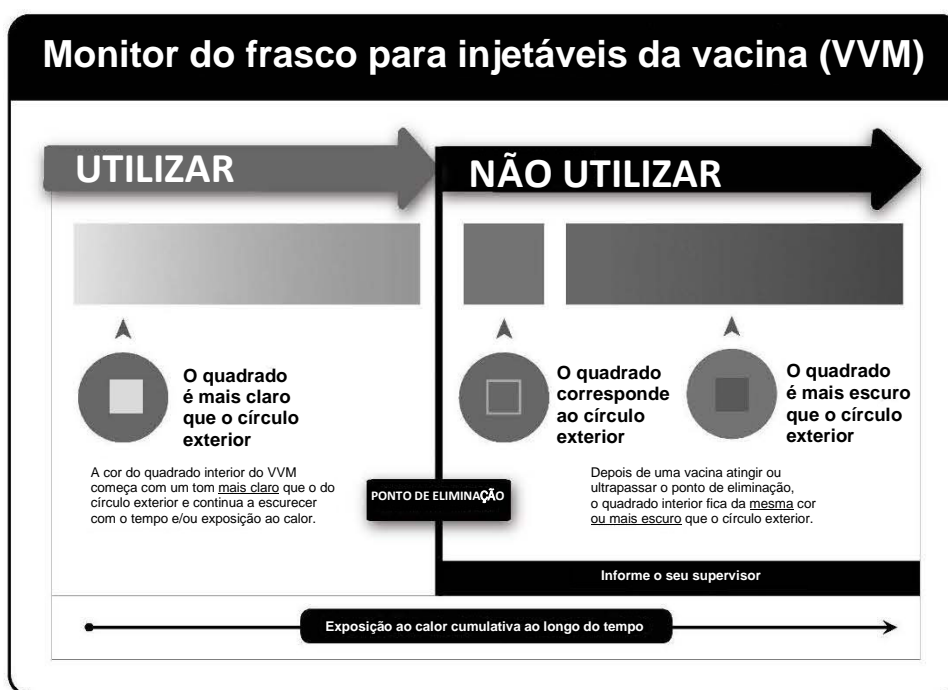
Prazo de validade

3 anos

APRESENTAÇÃOFrascos para injetáveis

GARDASIL é fornecida como uma caixa com um frasco para injetáveis com uma dose unitária de 0,5 ml.

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

Figura 1 O monitor do frasco para injetáveis da vacina

Os monitores do frasco para injetáveis da vacina (VVM, Vaccine Vial Monitor) são incorporados no rótulo do frasco para injetáveis de GARDASIL fabricado pela Merck Sharp & Dohme LLC. O ponto de cor que aparece no rótulo do frasco para injetáveis é um VVM. Trata-se de um ponto sensível ao tempo e à 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 VVM 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. Assim que a cor do quadrado central ficar igual à cor do anel ou mais escura, o frasco para injetáveis deve ser eliminado.

FARMACOLOGIA

Mecanismo de ação

GARDASIL contém VLP da L1 do HPV 6, 11, 16 e 18. Cada VLP é constituída por uma proteína principal da cápside L1 recombinante exclusiva para o respetivo tipo de HPV. Uma vez que as partículas tipo vírus não contêm ADN viral, não podem infetar células nem se reproduzir.

Os dados pré-clínicos sugerem que a eficácia das vacinas VLP L1 é mediada pelo desenvolvimento de respostas imunitárias humorais. A indução de anticorpos antipapilomavírus com vacinas VLP L1 resultou em proteção contra a infeção. A administração de soro de animais vacinados a animais não vacinados resultou na transferência da proteção contra o HPV para os animais não vacinados.

ESTUDOS CLÍNICOS

Em indivíduos do sexo feminino, os CIN 2/3 e AIS são os precursores imediatos do carcinoma pavimentocelular invasivo e do adenocarcinoma do colo do útero invasivo, respetivamente. A sua deteção e remoção tem demonstrado prevenir o cancro invasivo (prevenção secundária); deste modo, a prevenção primária dos mesmos através da vacinação tem o efeito de prevenir o cancro invasivo.

O cancro do colo do útero invasivo não pode ser utilizado como parâmetro de avaliação nos estudos de eficácia das vacinas contra o HPV, devido à importância da utilização das medidas de prevenção secundária. Consequentemente, os precursores imediatos, CIN 2 (displasia cervical de grau moderado), CIN 3 (displasia cervical de grau elevado incluindo carcinoma *in situ*) e AIS são os parâmetros de avaliação mais adequados para demonstrar a prevenção do cancro do colo do útero através das vacinas contra o HPV.

Os CIN 3 e AIS são classificados como cancros do colo do útero de estágio 0 de acordo com a FIGO (International Federation of Obstetrics and Gynaecology). Os VIN 2/3 e VaIN 2/3 são os precursores imediatos do cancro vulvar e vaginal, respetivamente, relacionado com o HPV.

A eficácia de GARDASIL ou do componente HPV de GARDASIL foi avaliada em 4 estudos clínicos de fase II e III aleatorizados, controlados por placebo e com dupla ocultação. Um estudo de fase II avaliou todos os quatro componentes (ou seja, HPV 6, 11, 16 e 18) de GARDASIL (Protocolo 007, N = 551 raparigas e mulheres). Um estudo de fase II adicional avaliou o componente HPV 16 de GARDASIL (Protocolo 005, N = 2391 raparigas e mulheres). Os estudos de fase III, designados FUTURE (Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease), avaliaram GARDASIL em 5442 (FUTURE I) e 12.157 (FUTURE II) raparigas e mulheres. Conjuntamente, estes estudos avaliaram 20.541 raparigas e mulheres com 16 a 26 anos de idade no momento da admissão, a maioria das quais era sexualmente ativa. A duração mediana do seguimento foi de 4,0; 3,0; 3,0 e 3,0 anos para os estudos de base do Protocolo 005, Protocolo 007, FUTURE I e FUTURE II, respetivamente. Os indivíduos receberam vacina ou placebo no dia da admissão e após 2 e 6 meses. A eficácia foi analisada em cada estudo individualmente e para todos os estudos combinados realizados com raparigas e mulheres.

Nos estudos clínicos, o estado de exposição ao HPV não foi avaliado antes da admissão dos indivíduos. Assim, os indivíduos que tinham sido expostos a um tipo de HPV da vacina, antes da admissão, foram incluídos nos estudos para avaliação. No geral, 73% dos indivíduos não tinham sido expostos a nenhum dos 4 tipos de HPV da vacina no momento da admissão. Estes indivíduos apresentavam-se em risco de infeção e doença causada por todos os 4 tipos de HPV da vacina.

Eficácia profilática – HPV tipos 6, 11, 16 e 18 em raparigas e mulheres com 16 a 26 anos de idade

As análises primárias da eficácia foram realizadas na população da eficácia de acordo com o protocolo (PPE), constituída por indivíduos que receberam todas as 3 vacinações no prazo de 1 ano após a admissão, não apresentaram desvios importantes em relação ao protocolo do estudo e não tinham sido expostos ao(s) tipo(s) de HPV relevante(s) antes da dose 1 e durante 1 Mês após a dose 3 (Mês 7). A eficácia começou a ser medida após a consulta do Mês 7 (Tabela 3).

Tabela 3

Análise da eficácia de GARDASIL na população PPE de raparigas e mulheres com 16 a 26 anos de idade

População	GARDASIL		Placebo		% Eficácia (IC de 95%)
	n	Número de casos	n	Número de casos	
CIN 2/3 ou AIS relacionados com HPV 16 ou 18					
Protocolo 005*	755	0	750	12	100,0 (65,1; 100,0)
Protocolo 007	231	0	230	1	100,0 (<0,0; 100,0)
FUTURE I	2201	0	2222	36	100,0 (89,2; 100,0)
FUTURE II	5306	2**	5262	63	96,9 (88,2; 99,6)
Protocolos combinados***	8493	2**	8464	112	98,2 (93,5; 99,8)
CIN 2/3 ou AIS relacionados com HPV 16					
Protocolos combinados***	7402	2	7205	93	97,9 (92,3; 99,8)
CIN 2/3 ou AIS relacionados com HPV 18					
Protocolos combinados***	7382	0	7316	29	100,0 (86,6; 100,0)
VIN 2/3 relacionada com HPV 16 ou 18					
Protocolo 007	231	0	230	0	Não calculado
FUTURE I	2219	0	2239	6	100,0 (14,4; 100,0)
FUTURE II	5322	0	5275	4	100,0 (<0,0; 100,0)
Protocolos combinados***	7772	0	7744	10	100,0 (55,5; 100,0)
ValN 2/3 relacionada com HPV 16 ou 18					
Protocolo 007	231	0	230	0	Não calculado
FUTURE I	2219	0	2239	5	100,0 (<0,0; 100,0)
FUTURE II	5322	0	5275	4	100,0 (<0,0; 100,0)
Protocolos combinados***	7772	0	7744	9	100,0 (49,5; 100,0)
CIN (CIN 1, CIN 2/3) ou AIS relacionados com HPV 6, 11, 16, 18					
Protocolo 007	235	0	233	3	100,0 (<0,0; 100,0)
FUTURE I	2241	0	2258	77	100,0 (95,1; 100,0)
FUTURE II	5388	9	5374	145	93,8 (88,0; 97,2)
Protocolos combinados***	7864	9	7865	225	96,0 (92,3; 98,2)
Lesões genitais (verrugas genitais, VIN, ValN, cancro vulvar, cancro vaginal) relacionadas com HPV 6, 11, 16 ou 18					
Protocolo 007	235	0	233	3	100,0 (<0,0; 100,0)
FUTURE I	2261	0	2279	74	100,0 (94,9; 100,0)
FUTURE II	5404	2	5390	150	98,7 (95,2; 99,8)
Protocolos combinados***	7900	2	7902	227	99,1 (96,8; 99,9)
Verrugas genitais relacionadas com HPV 6 ou 11					
Protocolos combinados***	6932	2	6856	189	99,0 (96,2; 99,9)

*Apenas avaliou o componente VLP L1 de HPV 16 de GARDASIL.

**Ocorreram dois casos de CIN 3 no grupo que recebeu GARDASIL. No primeiro caso, foram detetados HPV 16 e HPV 52. Este indivíduo estava cronicamente infetado com HPV 52 (infecção no Dia 1 e nos meses 32,5 e 33,6) em 8 de 11 amostras, incluindo tecido excisado durante um procedimento de excisão eletrocirúrgica em ansa (LEEP, Loop Electro-excision Procedure). Foi detetado HPV 16 em 1 de 11 amostras no Mês 32,5. Não foi detetado HPV 16 no tecido excisado durante a LEEP. No segundo caso, foram detetados HPV 16, HPV 51 e HPV 56. Este indivíduo estava infetado com HPV 51 (infecção detetada por PCR no Dia 1) em 2 de 9 amostras. Foi detetado HPV 56 (no tecido excisado durante a LEEP) em 3 de 9 amostras no Mês 52. Foi detetado HPV 16 em 1 de 9 amostras na biopsia do Mês 51. Uma vez que estes casos ocorreram no contexto de uma infecção mista, em que o tipo dominante não está incluído nesta vacina contra o HPV, é provável que o tipo de HPV da vacina não tenha sido o tipo de HPV causador. Com base nesta avaliação, pode inferir-se que a eficácia da vacina contra CIN 2/3 ou AIS relacionado com HPV 16/18 é de 100%.

***As análises dos ensaios combinados foram planeadas prospetivamente e incluíram a utilização de critérios semelhantes de inclusão no estudo.

n = Número de indivíduos com pelo menos uma consulta de seguimento após o Mês 7

IC = Intervalo de confiança

Nota 1: As estimativas de pontos e os intervalos de confiança são ajustados em função do tempo-pessoa de seguimento.

Nota 2: Os valores p foram calculados para testes de hipótese primária pré-especificados. Todos os valores p foram <0,001, o que suporta as seguintes conclusões: a eficácia contra CIN 2/3 relacionada com HPV 16/18 é >0% (FUTURE II); a eficácia contra CIN 2/3 relacionada com HPV 16/18 é >25% (Protocolos combinados); a eficácia contra CIN relacionada com HPV 6/11/16/18 é >20% (FUTURE I); e a eficácia contra lesões genitais externas (EGL, external genital lesions) relacionadas com HPV 6/11/16/18 é >20% (FUTURE I).

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

No estudo de extensão de longo prazo do FUTURE II, foram seguidas 2536 mulheres que tinham 16 a 23 anos de idade durante a vacinação com GARDASIL no estudo de base. Na população PPE, não foram observados casos de doença causada pelo HPV (CIN de grau elevado relacionada com HPV tipos 6/11/16/18) durante aproximadamente 14 anos (seguimento mediano de 11,9 anos). Neste estudo, foi estatisticamente demonstrada uma proteção duradoura de cerca de 12 anos.

Análise suplementar da eficácia para parâmetros de avaliação de cancro em raparigas e mulheres com 16 a 26 anos de idade

Numa análise suplementar, a eficácia de GARDASIL foi avaliada em relação ao cancro do colo do útero de estágio 0 (CIN 3 e AIS, de acordo com a FIGO) relacionado com HPV 16/18 e em relação aos precursores imediatos do cancro vulvar e vaginal (VIN 2/3 ou VaIN 2/3) na população da eficácia de acordo com o protocolo (PPE) e numa população com intenção de tratar modificada 2 (MITT-2). A população MITT-2 foi constituída por indivíduos sem exposição ao(s) tipos de HPV relevante(s) (tipos 6, 11, 16 e 18) antes da dose 1, que receberam pelo menos uma dose da vacina ou placebo e que tiveram pelo menos uma consulta de seguimento após o Dia 30. A população MITT-2 difere da população PPE na medida em que inclui indivíduos com desvios importantes em relação ao protocolo e que foram infetados por um tipo de HPV da vacina durante o período de vacinação. A eficácia começou a ser medida 30 dias após a dose 1 para a população MITT-2.

GARDASIL foi igualmente eficaz contra CIN 3, AIS, VIN 2/3 e VaIN 2/3 relacionado com HPV 16/18, tanto na população PPE como na população MITT-2 (Tabela 4).

Tabela 4

Análises suplementares de parâmetros de avaliação de cancro: eficácia contra precursores de cancro invasivo relacionados com HPV 16/18 para os protocolos combinados nas populações PPE* e MITT-2 de raparigas e mulheres com 16 a 26 anos de idade**

População	GARDASIL		Placebo		% Eficácia (IC de 95%)
	n	Número de casos	n	Número de casos	
CIN 3 relacionada com HPV 16 ou 18					
De acordo com o protocolo	8493	2	8464	64	96,9 (88,4; 99,6)
MITT-2	9346	3	9407	92	96,7 (90,2; 99,3)
AIS relacionado com HPV 16 ou 18					
De acordo com o protocolo	8493	0	8464	7	100,0 (30,6; 100,0)
MITT-2	9346	0	9407	11	100,0 (60,0; 100,0)
VIN 2/3 ou VaIN 2/3 relacionadas com HPV 16 ou 18					
De acordo com o protocolo	7772	0	7744	19	100,0 (78,6; 100,0)
MITT-2	8642	1	8673	34	97,0 (82,4; 99,9)

*A população PPE foi constituída por indivíduos que receberam todas as 3 vacinações no prazo de 1 ano após a admissão, não apresentaram desvios importantes em relação ao protocolo do estudo e não tinham sido expostos (PCR negativos e seronegativos) ao(s) tipo(s) de HPV relevante(s) (tipos 6, 11, 16 e 18) antes da dose 1 e durante 1 Mês após a dose 3 (Mês 7).

**A população MITT-2 foi constituída por indivíduos sem exposição ao(s) tipo(s) de HPV relevante(s) (tipos 6, 11, 16 e 18) antes da dose 1, que receberam pelo menos uma dose da vacina/placebo e que tiveram pelo menos uma consulta de seguimento após o Dia 30 (contagem de casos no Dia 31).

n = Número de indivíduos com pelo menos uma consulta de seguimento após o Dia 1

IC = Intervalo de confiança

Nota: As estimativas de pontos e os intervalos de confiança são ajustados em função do tempo-pessoa de seguimento.

A eficácia profilática contra a infeção ou doença persistente global numa fase de extensão do Protocolo 007, que incluiu dados até ao Mês 60, foi de 95,8% (IC de 95%: 83,8%, 99,5%). No grupo que recebeu GARDASIL, não foram observados casos devido a diminuição da imunidade.

GARDASIL foi igualmente eficaz contra a doença por HPV causada pelos tipos 6, 11, 16 e 18.

Eficácia em raparigas e mulheres com 16 a 26 anos de idade com infeção atual ou prévia pelo HPV tipos 6, 11, 16 ou 18

Os indivíduos que já estavam infetados com um ou mais tipos de HPV relacionados com a vacina, antes da vacinação, estavam protegidos contra a doença clínica causada pelos restantes tipos de HPV da vacina.

Os indivíduos com evidências de uma infeção prévia com resolução anterior ao início da vacinação estavam protegidos contra a reaquisição ou recorrência de infeção com progressão para doença clínica.

Os indivíduos que apresentaram uma infeção inicial por HPV no momento da admissão no estudo e que receberam GARDASIL não mostraram uma redução estatisticamente significativa de CIN (CIN 1 ou CIN 2/3) ou de AIS em comparação com o placebo. A vacina teve uma eficácia estimada de 21,6% (IC de 95%: <0,0%; 42,1%). A infeção inicial foi definida como uma infeção por um tipo de HPV da vacina no momento da admissão, mas sem evidências de resposta imunitária à mesma.

Eficácia profilática numa população geralmente sem exposição ao HPV e na população de estudo geral – HPV tipos 31, 33, 45, 52, 56, 58 e 59 em raparigas e mulheres com 16 a 26 anos de idade

A eficácia da proteção cruzada de GARDASIL foi avaliada na base de dados combinada dos ensaios FUTURE I e FUTURE II (N = 17.599). O parâmetro de avaliação primário desta análise foi a incidência combinada de CIN (graus 1, 2, 3) ou AIS relacionados com HPV 31 e HPV 45. O parâmetro de avaliação secundário desta análise foi a incidência combinada de CIN (graus 1, 2, 3) ou AIS relacionados com HPV 31, 33, 45, 52 e 58. Também foram realizadas análises para avaliar a eficácia relativamente a CIN (graus 1, 2, 3) ou AIS causados por tipos de HPV não incluídos na vacina, individualmente. Nos indivíduos sem exposição aos tipos de HPV da vacina relevantes no Dia 1 (população MITT-2, n = 16.895 para o parâmetro de avaliação composto 31/45 e n = 16.969 para o parâmetro de avaliação composto 31/33/45/52/58), foi observada uma tendência de redução na incidência de CIN (graus 1, 2, 3) e AIS relacionados com HPV 31 e 45 e com HPV 31, 33, 45, 52 e 58. A administração de GARDASIL reduziu a incidência de CIN (graus 1, 2, 3) relacionada com HPV 31 e HPV 45 em 37,3% (IC de 95%: 17,0%; 52,8%) em comparação com o placebo. A administração de GARDASIL reduziu a incidência de CIN (graus 1, 2, 3) ou AIS relacionados com HPV 31, 33, 45, 52 e 58 em 26,4% (IC de 95%: 12,9%; 37,8%) em comparação com o placebo. A eficácia foi impulsionada por reduções nos parâmetros de avaliação relacionados com o HPV 31, 33, 52 e 58. Não foram observadas evidências claras de eficácia contra o HPV 45. Numa análise post-hoc, a administração profilática de GARDASIL também reduziu a incidência de CIN (graus 1, 2, 3) ou AIS relacionados com HPV 56 e HPV 59, em comparação com o placebo nesta população.

As análises post-hoc subsequentes consideraram a eficácia em 2 populações clinicamente relevantes: (1) uma população sem exposição ao HPV (negativa para 14 tipos frequentes de HPV e com citologia negativa para SIL [lesão intraepitelial pavimentocelular] no Dia 1), representando uma aproximação de uma população pré-início da atividade sexual mais indivíduos que iniciaram recentemente a atividade sexual; e (2) a população de estudo geral constituída por indivíduos independentemente do estado de exposição ao HPV no início do estudo e em que alguns indivíduos apresentavam doença relacionada com o HPV ao iniciar a vacinação. A administração de GARDASIL a indivíduos sem exposição ao HPV reduziu as incidências de CIN (graus 1, 2, 3) ou AIS relacionados com HPV 31, 33, 52 e 58, de CIN (graus 1, 2, 3) ou AIS relacionados com HPV 56 e de CIN (graus 1, 2, 3) ou AIS relacionados com HPV 59. As reduções nas incidências destas doenças também foram observadas na população de estudo geral (que incluiu indivíduos sem exposição ao HPV e indivíduos infetados com HPV).

As análises da eficácia de proteção cruzada demonstram que a administração profilática de GARDASIL a indivíduos reduz o risco de aquisição de CIN 1, CIN 2/3 e AIS causados pelo HPV tipos 31, 33, 52, 56, 58 e 59 (Tabela 5).

Tabela 5

Impacto de GARDASIL sobre as incidências de CIN (qualquer grau) ou AIS para o conjunto de dados combinado sobre a proteção cruzada contra a doença dos ensaios FUTURE I e FUTURE II em raparigas e mulheres com 16 a 26 anos de idade

Tipos de HPV	População	% de redução	IC de 95%
Relacionado com HPV 31/45**	Sem exposição a HPV* (n = 9296)	43,6	12,9; 64,1
	População geral (incluindo indivíduos infetados por HPV***) (n = 17.151)	23,2	5,6; 37,7
Relacionado com HPV 31/33/45/52/58†	Sem exposição a HPV	29,2	8,3; 45,5
	População geral (incluindo indivíduos infetados por HPV)	19,6	8,2; 29,6
Relacionado com HPV 31/33/52/58	Sem exposição a HPV	33,8	13,4; 49,6
	População geral (incluindo indivíduos infetados por HPV)	21,2	9,6; 31,3
Relacionado com HPV 56	Sem exposição a HPV	27,6	<0,0; 49,3
	População geral (incluindo indivíduos infetados por HPV)	16,8	<0,0; 32,8
Relacionado com HPV 59	Sem exposição a HPV	22,3	<0,0; 58,9
	População geral (incluindo indivíduos infetados por HPV)	39,2	8,1; 60,3

*A população sem exposição a HPV incluiu indivíduos que, no Dia 1, apresentaram citologia negativa para SIL (lesão intraepitelial pavimentocelular) e que estavam negativos para todos os seguintes tipos de HPV: HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59; e que tiveram seguimento após o Dia 30 do estudo. A contagem de casos teve início no Dia 30.

**Parâmetro de avaliação primário pré-especificado da análise

***A população geral incluiu todos os indivíduos com seguimento após o Dia 30 do estudo. A contagem de casos teve início no Dia 30.

†Parâmetro de avaliação secundário pré-especificado da análise
IC = Intervalo de confiança

Proteção contra a incidência global de doença cervical, vulvar e vaginal causada por HPV em raparigas e mulheres com 16 a 26 anos de idade

O impacto de GARDASIL contra o risco global de doença cervical, vulvar e vaginal causada pelo HPV (ou seja, doença causada por qualquer tipo de HPV) foi avaliado numa análise pré-especificada de 17.599 indivíduos admitidos nos ensaios FUTURE I e FUTURE II. Entre os indivíduos sem exposição a pelo menos um dos 14 tipos frequentes de HPV e/ou que apresentavam citologia negativa para SIL (lesão intraepitelial pavimentocelular) no Dia 1 (população MITT-2), a administração de GARDASIL reduziu a incidência de CIN 2/3 ou AIS causados por tipos de HPV incluídos ou não incluídos na vacina em 33,8% (IC de 95%: 20,7%, 44,8%).

Foram realizadas análises de eficácia subsequentes em 2 populações clinicamente relevantes: (1) uma população sem exposição ao HPV (negativa para 14 tipos frequentes de HPV e com citologia negativa para SIL [lesão intraepitelial pavimentocelular] no Dia 1), representando uma aproximação de uma população pré-início da atividade sexual mais indivíduos que iniciaram recentemente a atividade sexual; e (2) a população de estudo geral constituída por indivíduos independentemente do estado de exposição ao HPV no início do estudo e em que alguns indivíduos apresentavam doença relacionada com o HPV ao iniciar a vacinação.

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

Entre os indivíduos sem exposição ao HPV e entre a população de estudo geral (incluindo indivíduos com infecção por HPV ao iniciar a vacinação), GARDASIL reduziu a incidência global de CIN 2/3 ou AIS; de VIN 2/3 ou VaIN 2/3; de CIN (qualquer grau) ou AIS; e de verrugas genitais (Tabela 6). Estas reduções deveram-se principalmente a reduções nas lesões causadas pelo HPV tipos 6, 11, 16 e 18. Entre os indivíduos sem exposição ao HPV (Figura 2) e a população de estudo geral (Figura 3), o benefício da vacina no que diz respeito à incidência global de CIN 2/3 ou AIS (causados por qualquer tipo de HPV) tornou-se mais aparente ao longo do tempo. Isto deve-se ao facto de GARDASIL não ter impacto sobre a progressão de infeções que já estão presentes ao iniciar a vacinação. Estes indivíduos infetados poderão já ter CIN 2/3 ou AIS ao iniciar a vacinação e alguns desenvolvem CIN 2/3 ou AIS durante o seguimento. GARDASIL reduz a incidência de CIN 2/3 ou AIS causados por infeções pelo HPV tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 52, 56, 58 e 59 que ocorrem após o início da vacinação.

Tabela 6
Impacto de GARDASIL na incidência global de doença causada por HPV em raparigas e mulheres com 16 a 26 anos de idade sem e com exposição ao HPV

Parâmetros de avaliação causados por tipos de HPV incluídos ou não incluídos na vacina	Análise	GARDASIL		Placebo		% de redução (IC de 95%)
		n	Casos	n	Casos	
CIN 2/3 ou AIS	Eficácia profilática*	4616	77	4680	136	42,7 (23,7; 57,3)
	Infeção com HPV no Dia 1	--	344	--	380	--
	Impacto na população geral**	8559	421	8592	516	18,4 (7,0; 28,4)***
VIN 2/3 e VaIN 2/3	Eficácia profilática*	4688	7	4735	31	77,1 (47,1; 91,5)
	Infeção com HPV no Dia 1	--	23	--	30	--
	Impacto na população geral**	8688	30	8701	61	50,7 (22,5; 69,3)***
CIN (qualquer grau) ou AIS	Eficácia profilática*	4616	272	4680	390	29,7 (17,7; 40,0)
	Infeção com HPV no Dia 1	--	695	--	799	--
	Impacto na população geral**	8559	967	8592	1189	19,1 (11,9; 25,8)***
Verrugas genitais	Eficácia profilática*	4688	29	4735	169	82,8 (74,3; 88,8)
	Infeção com HPV no Dia 1	--	103	--	181	--
	Impacto na população geral**	8688	132	8701	350	62,5 (54,0; 69,5)***

*Inclui todos os indivíduos que receberam pelo menos 1 vacinação e que apresentaram citologia negativa para SIL (lesão intraepitelial pavimentocelular) no Dia 1 e que não tinham exposição a 14 tipos frequentes de HPV no Dia 1. A contagem de casos teve início 1 mês após a dose 1.

**Inclui todos os indivíduos que receberam pelo menos 1 vacinação (independentemente do estado de exposição a HPV no início do estudo ou do resultado da citologia no Dia 1). A contagem de casos teve início 1 mês após a dose 1.

***A redução percentual inclui a eficácia profilática de GARDASIL, assim como o impacto de GARDASIL na progressão das infeções que estavam presentes ao iniciar a vacinação.

IC = Intervalo de confiança

Figura 2
Incidência cumulativa de lesões CIN 2/3 ou AIS (causadas por qualquer tipo de HPV)
entre uma população geralmente sem exposição ao HPV nos ensaios clínicos de fase III
(FUTURE I e FUTURE II) em raparigas e mulheres com 16 a 26 anos de idade

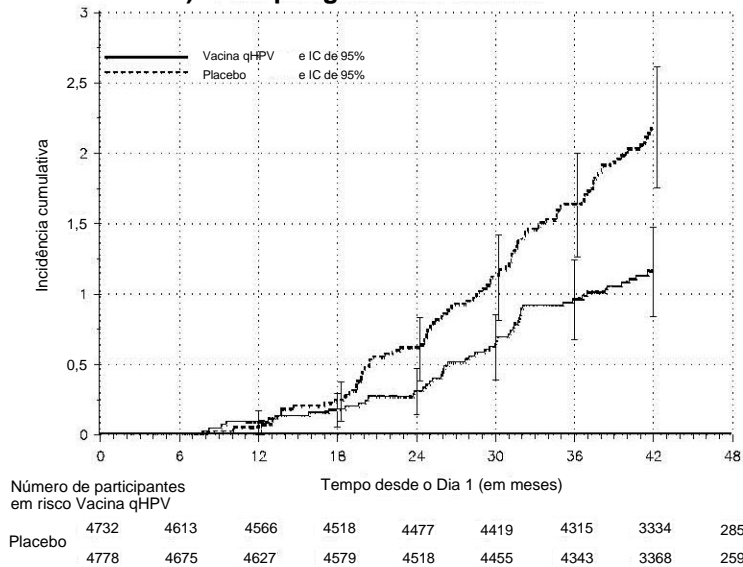
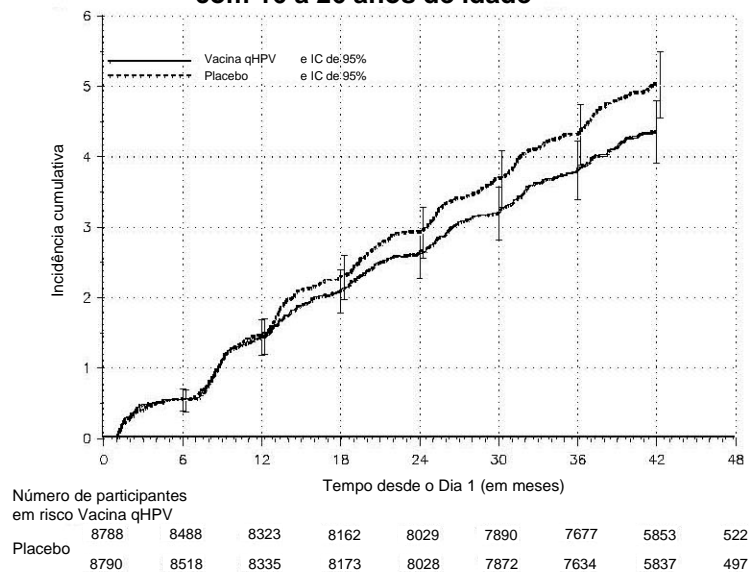


Figura 3
Incidência cumulativa de lesões CIN 2/3 ou AIS (causadas por qualquer tipo de HPV) entre
a população de estudo geral, incluindo indivíduos com infecção por HPV e CIN 2/3 no início da
vacinação, nos ensaios clínicos de fase III (FUTURE I e FUTURE II) em raparigas e mulheres
com 16 a 26 anos de idade



GARDASIL não demonstrou conferir proteção contra as doenças causadas por todos os tipos de HPV e não trata a doença existente. A eficácia global de GARDASIL será variável de acordo com a prevalência inicial da infecção e doença causadas por HPV, a incidência de infecções contra as quais GARDASIL demonstrou conferir proteção e de infecções contra as quais GARDASIL não demonstrou conferir proteção.

Impacto nas incidências de anomalias citológicas e em procedimentos cervicais, vulvares e vaginais em raparigas e mulheres com 16 a 26 anos de idade

O impacto de GARDASIL nas incidências de anomalias citológicas e em procedimentos cervicais (biopsia colposcópica, terapêutica definitiva), independentemente dos tipos de HPV causadores, foi avaliado em 18.150 indivíduos admitidos nos ensaios Protocolo 007, FUTURE I e FUTURE II. O impacto de GARDASIL nas incidências em procedimentos excisionais genitais para tratamento de lesões causadas por qualquer tipo de HPV foi avaliado em 5442 indivíduos admitidos no ensaio FUTURE I. Foram consideradas duas populações: (1) uma população sem exposição ao HPV (negativa para 14 tipos frequentes de HPV e com citologia negativa para SIL [lesão intraepitelial pavimentocelular] no Dia 1), representando uma aproximação de uma população pré-início da atividade sexual mais indivíduos que iniciaram recentemente a atividade sexual; e (2) a população de estudo geral constituída por indivíduos independentemente do estado de exposição ao HPV no início do estudo e em que alguns indivíduos apresentavam doença relacionada com o HPV ao iniciar a vacinação.

Em ambas as populações, GARDASIL reduziu as proporções de indivíduos que apresentaram anomalias citológicas sugestivas de CIN, uma biopsia colposcópica, um procedimento terapêutico cervical definitivo (excisão eletrocirúrgica em ansa ou conização com bisturi a frio), uma biopsia vulvar ou vaginal, ou um procedimento excisional definitivo da vagina ou da vulva.

Adicionalmente, a administração de GARDASIL a uma população geralmente sem exposição a HPV, constituída por indivíduos com 16 a 26 anos de idade, reduziu a incidência de anomalias citológicas (ASC-US HR positivo, LSIL ou pior) relacionadas com HPV 16 e HPV 18 em 92,4% (IC de 95%: 83,7%; 97,0%) e 96,9% (IC de 95%: 81,6%; 99,9%) no estudo FUTURE I.

Imunogenicidade*Ensaio para medir a resposta imunitária*

Foram utilizados ensaios específicos para o tipo, com padrões específicos para o tipo, para avaliar a imunogenicidade relativamente a cada tipo de HPV da vacina. Este imunoensaio Luminex competitivo (cLIA) multiplexado mediu anticorpos contra epítomos neutralizantes para cada tipo de HPV, em vez do total de anticorpos contra as VLP na vacina. As escalas destes ensaios são exclusivas para cada tipo de HPV. Deste modo, as comparações entre tipos e com outros ensaios não têm muito significado. Os ensaios utilizados para medir as respostas imunitárias a GARDASIL demonstraram estar correlacionados com a capacidade de neutralizar viriões do HPV vivo.

Devido à eficácia muito elevada de GARDASIL nos ensaios clínicos, não foi possível estabelecer níveis mínimos de anticorpos anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 que conferem proteção contra doença clínica causada pelo HPV.

A imunogenicidade de GARDASIL foi avaliada em 20.132 raparigas e mulheres com 9 a 26 anos de idade (GARDASIL N = 10.723; placebo N = 9409) e 1346 rapazes (GARDASIL N = 1071; placebo N = 275) com 9 a 15 anos de idade.

As análises primárias da imunogenicidade foram realizadas numa população de imunogenicidade de acordo com o protocolo (PPI, Per-Protocol Immunogenicity). Esta população foi constituída por indivíduos que estavam seronegativos e negativos na reação em cadeia da polimerase (PCR) para o(s) tipo(s) de HPV relevante(s) no momento da admissão, mantiveram PCR negativo para o(s) tipo(s) de HPV relevante(s) 1 mês após a dose 3 (Mês 7), receberam todas as 3 vacinações e não apresentaram desvios em relação ao protocolo que pudessem interferir com os efeitos da vacina.

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

Resposta imunitária a GARDASIL no Mês 7 (ponto temporal que se aproxima da imunogenicidade máxima)

Em todos os grupos etários testados, GARDASIL induziu títulos médios geométricos (GMT) anti-HPV 1 mês após a dose 3, os quais foram substancialmente superiores aos medidos em mulheres com evidências de infecção anterior. Globalmente, 99,8%; 99,8%; 99,8% e 99,5% dos indivíduos que receberam GARDASIL tornaram-se seropositivos para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, respetivamente, 1 mês após a dose 3 em todos os grupos etários testados. Os níveis anti-HPV induzidos pela vacina foram substancialmente superiores aos medidos em mulheres com evidências de infecção prévia e que produziram uma resposta imunitária que resultou na eliminação da infecção antes da admissão.

Num estudo que mediu as respostas imunitárias a um regime de 3 doses de GARDASIL no decurso de um regime de vacinação, os níveis anti-HPV após a dose 2 foram superiores aos observados durante o seguimento de longo prazo dos estudos de fase III. Globalmente, 97,6% a 100% tornaram-se seropositivos para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 1 mês após a dose 2. Estes resultados corroboram a observação de que a eficácia da proteção de GARDASIL tem início no decurso do regime de vacinação de 3 doses.

Imunogenicidade em jovens adolescentes*Concordância da eficácia de GARDASIL de adultos para adolescentes*

Um estudo clínico comparou as respostas anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 em rapazes e raparigas com 10 a 15 anos de idade com as respostas em adolescentes e jovens mulheres adultas com 16 a 23 anos de idade. Entre os indivíduos que receberam GARDASIL, 99,1% a 100% tornaram-se seropositivos para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 1 mês após a dose 3. As respostas anti-HPV, tanto nas raparigas com 10 a 15 anos de idade como nos rapazes com 10 a 15 anos de idade, foram significativamente superiores às observadas nos indivíduos com 16 a 23 anos de idade.

Foram observados resultados semelhantes numa comparação entre as respostas anti-HPV 1 mês após a dose 3 entre raparigas com 9 a 15 anos de idade e as respostas anti-HPV em adolescentes e jovens mulheres adultas com 16 a 26 anos de idade na base de dados combinada dos estudos de imunogenicidade para GARDASIL.

Com base nesta concordância da imunogenicidade, a eficácia de GARDASIL em raparigas com 9 a 15 anos de idade é comparável à eficácia de GARDASIL observada nos estudos de fase III em adolescentes e jovens mulheres adultas com 16 a 26 anos de idade.

O Protocolo 018 avaliou a imunogenicidade em raparigas e rapazes com 9 a 15 anos de idade. O estudo foi alargado para avaliar a imunogenicidade e a eficácia a longo prazo. No estudo de extensão de longo prazo do Protocolo 018, foram seguidos 369 raparigas e 326 rapazes que tinham 9 a 15 anos de idade durante a vacinação com GARDASIL no estudo de base. Na população PPE:

- nas raparigas, não foram observados casos de doença causada pelo HPV (CIN de qualquer grau e verrugas genitais relacionadas com HPV tipos 6/11/16/18) ao longo de 10,7 anos (seguimento mediano de 10,0 anos);
- nos rapazes, não foram observados casos de doença causada pelo HPV (lesões genitais externas relacionadas com HPV tipos 6/11/16/18) ao longo de 10,6 anos (seguimento mediano de 9,9 anos).

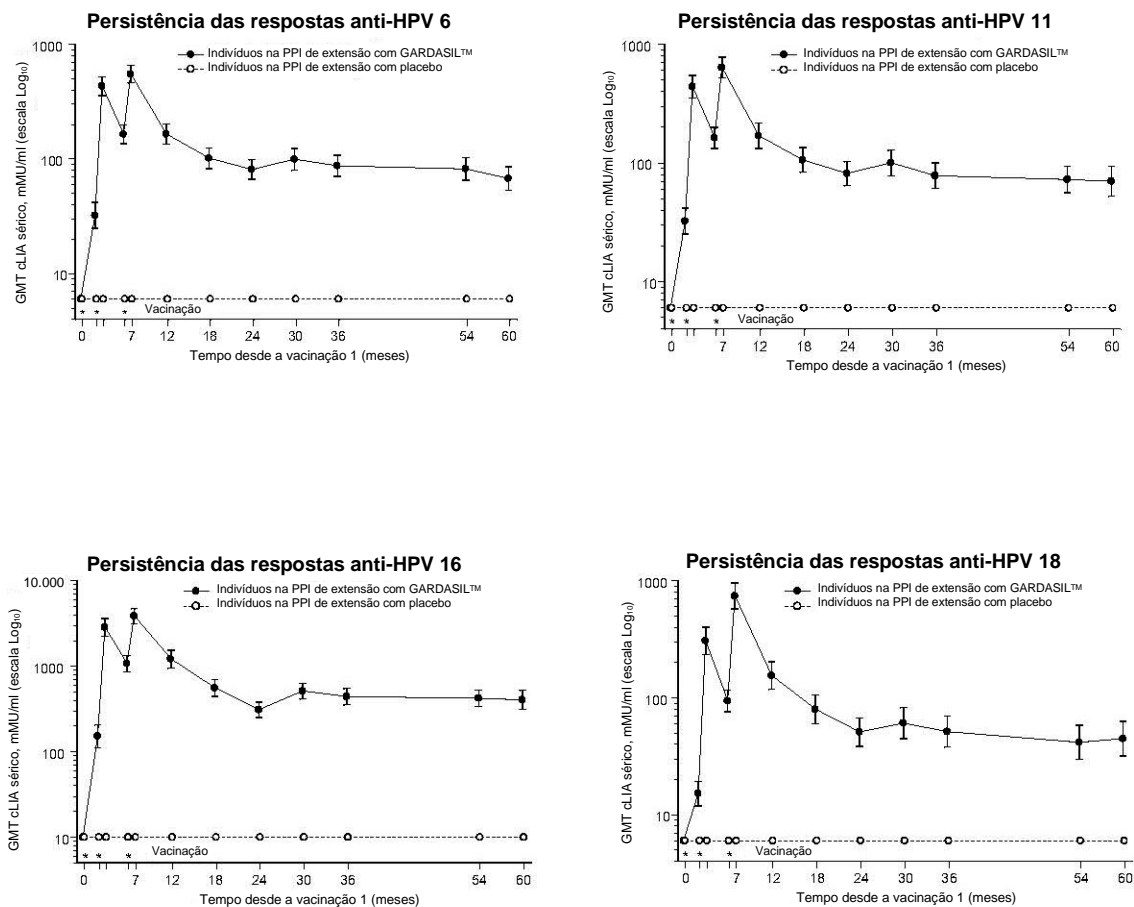
Persistência da resposta imunitária a GARDASIL

A duração da imunidade após um esquema de imunização completo com GARDASIL não foi estabelecida. Depois de atingir o valor máximo no Mês 7, os anti-GMT para todos os tipos de HPV diminuíram até ao Mês 24 e estabilizaram subsequentemente a níveis superiores aos observados no início.

No Protocolo 007, o nível máximo de GMT anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 foi observado no Mês 7. Os GMT diminuíram até ao Mês 24 e permaneceram estáveis subsequentemente até, pelo menos, ao Mês 60 (ver Figura 4).

Figura 4

Persistência das respostas anti-HPV após um regime de 3 doses de GARDASIL



Foram seguidos subconjuntos de indivíduos admitidos no Protocolo 018 e FUTURE II para avaliar a segurança, a imunogenicidade e a eficácia de longo prazo. O imunoensaio Luminex IgG (IgG LIA) total foi utilizado para avaliar a persistência da resposta imunitária, para além do imunoensaio cLIA.

Em todas as populações (raparigas e mulheres com 9 a 23 anos de idade, rapazes com 9 a 15 anos de idade), o cLIA apresentou GMT máximos para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 no Mês 7. Subsequentemente, os GMT diminuíram ao longo dos Meses 24 a 48, estabilizando-se em seguida de um modo geral. A duração da imunidade após uma série de 3 doses foi observada durante até 14 anos após a vacinação.

As raparigas e os rapazes vacinados com GARDASIL, que tinham 9 a 15 anos de idade no estudo de base do Protocolo 018, foram seguidos num estudo de extensão. Dependendo do tipo de HPV, 60–96% e 78–98% dos indivíduos estavam seropositivos de acordo com o cLIA e o IgG LIA, respetivamente, 10 anos após a vacinação.

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

As mulheres vacinadas com GARDASIL, que tinham 16 a 23 anos de idade no estudo de base FUTURE II, foram seguidas num estudo de extensão. Catorze anos após a vacinação, 91%, 91%, 98% e 52% estavam seropositivas para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 no cLIA, respetivamente, e 98%, 98%, 100% e 94% estavam seropositivas para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 no IgG LIA, respetivamente.

Nestes estudos, os indivíduos que estavam seronegativos para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 no cLIA continuavam a estar protegidos contra a doença clínica após um seguimento de 14 anos das mulheres com 16 a 23 anos de idade.

Evidência de resposta anamnésica (memória imunológica)

Foi observada evidência de resposta anamnésica em indivíduos vacinados que estavam seropositivos para o(s) tipo(s) de HPV relevante(s) antes da vacinação.

Num estudo para avaliar a capacidade de indução de memória imunológica, aos indivíduos que receberam uma série primária de 3 doses da vacina foi administrada uma dose de desafio de GARDASIL 5 anos após o início da vacinação. Estes indivíduos exibiram uma resposta anamnésica rápida e forte, a qual excedeu os GMT anti-HPV observados 1 mês após a dose 3 (Mês 7). Uma semana após a dose de desafio, os GMT foram 0,9; 2,2; 1,2 e 1,4 vezes superiores aos GMT após a dose 3 para os tipos 6, 11, 16 e 18, respetivamente. Um mês após a dose de desafio, os GMT foram 1,3; 4,2; 1,5 e 1,7 vezes superiores aos GMT após a dose 3 para os tipos 6, 11, 16 e 18, respetivamente. Uma semana após a dose de desafio, 87,2%; 94,9%; 86,4% e 95,2% dos indivíduos apresentaram GMT para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 superiores aos detetados no Mês 60.

Adicionalmente, um subconjunto de indivíduos que receberam uma série primária de 3 doses da vacina tornaram-se nominalmente seronegativos para anti-HPV 18 ao Mês 60. Apesar de estes indivíduos serem nominalmente seronegativos para anti-HPV 18, não foram detetados casos de doença relacionada com o HPV 18 entre estes indivíduos. Também mostraram memória imunológica: quando estes indivíduos receberam uma dose de desafio de GARDASIL (no Mês 60), 93% e 97% tornaram-se seropositivos para anti-HPV 18 1 semana e 1 mês após o desafio, respetivamente; 73% apresentaram níveis anti-HPV 18 1 mês após o desafio superiores ao nível anti-HPV 18 que tinha sido observado no Mês 7 (1 mês após a dose 3) por estes indivíduos.

Persistência da resposta imunitária nos estudos de fase III em raparigas e mulheres com 9 a 26 anos de idade para GARDASIL

A seropositividade para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 atingiu o nível máximo no Mês 7, diminuindo subseqüentemente nos pontos temporais de persistência.

A diminuição na seropositividade percentual para respostas anti-HPV 18 foi maior do que a diminuição na seropositividade percentual para respostas anti-HPV 6, anti-HPV 11 e anti-HPV 16. Apesar desta diminuição, a eficácia da vacina permaneceu alta, em todos os grupos etários. Na população PPE dos estudos FUTURE I e FUTURE II, a eficácia contra CIN 2/3 ou AIS relacionados com HPV 18 foi de 100,0% (IC de 95%: 86,6%; 100,0%) e a eficácia contra CIN (qualquer grau) ou AIS relacionados com HPV 18 foi de 98,4% (IC de 95%: 90,6%, 100,0%).

Respostas imunitárias a GARDASIL utilizando um esquema de 2 doses em indivíduos com 9 a 13 anos de idade

Um ensaio clínico demonstrou que, entre raparigas que receberam 2 doses da vacina contra o HPV com um intervalo de 6 meses, as respostas dos anticorpos aos 4 tipos de HPV um mês após a última dose foram não inferiores às observadas em jovens mulheres que receberam 3 doses da vacina no espaço de 6 meses.

No Mês 7, na população de acordo com o protocolo, a resposta imunitária em raparigas com 9 a 13 anos de idade (n = 241) que receberam 2 doses de GARDASIL (no Mês 0 e 6) foram não inferiores e numericamente superiores à resposta imunitária observada em mulheres com 16 a 26 anos de idade (n = 246) que receberam 3 doses de GARDASIL (no Mês 0, 2 e 6).

No seguimento que ocorreu no Mês 36, o GMT nas raparigas (2 doses, n = 86) permaneceu não inferior

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

ao GMT nas mulheres (3 doses, n = 86) para todos os 4 tipos de HPV.

A duração da imunidade após um esquema de 2 doses foi observada durante até 10 anos após a vacinação. No seguimento que ocorreu no Mês 120, o GMT nas raparigas (2 doses, n = 35) permaneceu não inferior ao GMT nas mulheres (3 doses, n = 30) para todos os 4 tipos de HPV. Entre as raparigas que receberam 2 doses da vacina, as taxas de seropositividade foram >95% para o HPV 6, 11 e 16 e >80% para o HPV 18, de acordo com o cLIA.

No mesmo estudo, nas raparigas com 9 a 13 anos de idade, a resposta imunitária após um esquema de 2 doses foi geralmente numericamente inferior à observada após um esquema de 3 doses (n = 248 no Mês 7; n = 82 no Mês 36; n = 51 no Mês 60). A relevância clínica destas observações é desconhecida.

Flexibilidade do esquema

Todos os indivíduos avaliados nas populações PPE dos estudos de fase II e III receberam o regime de 3 doses de GARDASIL durante o período de 1 ano, independentemente do intervalo entre as doses. Uma análise dos dados sobre a resposta imunitária sugerem que uma flexibilidade de ± 1 mês para a dose 2 (ou seja, entre o Mês 1 e o Mês 3 no regime de vacinação) e uma flexibilidade de ± 2 meses para a dose 3 (ou seja, entre o Mês 4 e o Mês 8 no regime de vacinação) não têm um impacto significativo nas respostas imunitárias a GARDASIL (ver Esquema de imunização).

Estudos com outras vacinas

H-B-VAX II (vacina contra a hepatite B [recombinante])

A segurança e a imunogenicidade da coadministração de GARDASIL com H-B-VAX II (vacina contra a hepatite B [recombinante]) (na mesma consulta, injeções em locais distintos e em membros distintos) foram avaliadas num estudo aleatorizado em 1871 mulheres com 16 a 24 anos de idade no momento da admissão. A resposta imunitária e o perfil de segurança, tanto para H-B-VAX II (vacina contra a hepatite B [recombinante]) como para GARDASIL, foram semelhantes quando foram administradas na mesma consulta ou em consultas diferentes.

Repevax (vacina contra a difteria, tétano, tosse convulsa [componente acelular] e poliomielite [inativada], [adsorvida, com conteúdo reduzido de antigénio(s)])

A segurança e a imunogenicidade da coadministração de GARDASIL com Repevax (vacina contra a difteria, tétano, tosse convulsa [componente acelular] e poliomielite [inativada], [adsorvida, com conteúdo reduzido de antigénio(s)]) (na mesma consulta, injeções em locais distintos) foram avaliadas num estudo aleatorizado em 843 rapazes e raparigas com 11 a 17 anos de idade no momento da admissão. A administração concomitante de GARDASIL com Repevax (vacina contra a difteria, tétano, tosse convulsa [componente acelular] e poliomielite [inativada], [adsorvida, com conteúdo reduzido de antigénio(s)]) não interfere com a resposta dos anticorpos a qualquer um dos componentes de ambas as vacinas. Adicionalmente, o perfil de segurança foi geralmente semelhante (ver Efeitos secundários, *Administração concomitante com outras vacinas*).

Menactra (vacina conjugada meningocócica [grupos A, C, Y e W-135] de polissacarídeo e toxoide diftérico) e Adacel (vacina adsorvida de toxoide tetânico, toxoide diftérico reduzido e tosse convulsa acelular [Tdap])

A segurança e a imunogenicidade da coadministração de GARDASIL com Menactra (vacina conjugada meningocócica [grupos A, C, Y e W-135] de polissacarídeo e toxoide diftérico) e Adacel (vacina adsorvida de toxoide tetânico, toxoide diftérico reduzido e tosse convulsa acelular [Tdap]) (na mesma consulta, injeções em locais distintos) foram avaliadas num estudo aleatorizado em 1040 rapazes e raparigas com 11 a 17 anos de idade no momento da admissão. A administração concomitante de GARDASIL com Menactra (vacina conjugada meningocócica [grupos A, C, Y e W-135] de polissacarídeo e toxoide diftérico) e Adacel (vacina adsorvida de toxoide tetânico, toxoide diftérico reduzido e tosse convulsa acelular [Tdap]) não interfere com a resposta dos anticorpos a qualquer um dos componentes destas vacinas. Adicionalmente, o perfil de segurança foi geralmente semelhante (ver Efeitos secundários, *Administração concomitante com outras vacinas*).

REVISTO: setembro de 2022

WHO-PI-V501-I-092022

RUSSIAN

ГАРДАСИЛ™ НО-PI-V501W-092022 [Четырехвалентная рекомбинантная вакцина против вируса папилломы человека (типов 6, 11, 16, 18)]

ГАРДАСИЛ™

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

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

ОПИСАНИЕ

ГАРДАСИЛ™ — это четырехвалентная рекомбинантная вакцина.

Четырехвалентная вакцина на основе вирусоподобных частиц папилломавируса человека (вакцина ВПЧ) представляет собой стерильную жидкую суспензию, приготовленную из высокоочищенных вирусоподобных частиц рекомбинантного белка главного капсида (L1) ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18. Белки L1 производятся путем отдельных реакций ферментативного расщепления в рекомбинантных *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (штамм 1895) и самоорганизуются в вирусоподобные частицы. Вирусоподобные частицы для каждого типа очищаются и адсорбируются на алюминий-содержащем адъюванте (аморфный гидроксифосфат сульфат алюминия). Четырехвалентная вакцина на основе вирусоподобных частиц ВПЧ приготовлена путем объединения адсорбированных вирусоподобных частиц каждого типа ВПЧ, алюминий-содержащего адъюванта и буферного раствора.

СОСТАВ

ГАРДАСИЛ — стерильный препарат для внутримышечного введения. Каждая доза объемом 0,5 мл содержит приблизительно 20 мкг белка L1 ВПЧ типа 6, 40 мкг белка L1 ВПЧ типа 11, 40 мкг белка L1 ВПЧ типа 16 и 20 мкг белка L1 ВПЧ типа 18.

Каждая доза вакцины объемом 0,5 мл содержит приблизительно 225 мкг алюминия (в качестве аморфного адъюванта гидроксифосфат сульфата алюминия), 9,56 мг хлорида натрия, 0,78 мг L-гистидина, 50 мкг полисорбата 80, 35 мкг бората натрия и воду для инъекций. Препарат не содержит консервантов и антибиотиков.

СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ

ГАРДАСИЛ рекомендуется для женщин и мужчин в возрасте от 9 до 15 лет и женщин в возрасте от 16 до 26 лет (см. «Показания и применение»).

ГАРДАСИЛ следует вводить внутримышечно в дельтовидную область плеча или в верхнюю переднелатеральную область бедра.

ГАРДАСИЛ нельзя вводить внутрисосудисто. Подкожное или внутрикожное введение препарата не изучалось. Эти методы введения не рекомендуются.

Флаконы предназначены для одноразового использования только у одного пациента. Для одноразовых флаконов необходимо использовать отдельный стерильный шприц и иглу для каждого человека.

Вакцину следует использовать в том виде, в каком она поставляется. Дополнительное разбавление или восстановление не требуется. Следует использовать полную рекомендуемую дозу вакцины.

Хорошо встряхнуть перед использованием. Тщательное встряхивание непосредственно перед введением необходимо для поддержания состояния вакцины в форме суспензии.

После тщательного перемешивания ГАРДАСИЛ представляет собой белую мутную жидкость. Перед введением парентеральные лекарственные препараты следует визуально проверить на наличие механических включений и изменение цвета. Утилизируйте препарат в случае наличия частиц или изменения цвета.

Использование флакона с разовой дозой

Из флакона с разовой дозой вакцины наберите 0,5 мл суспензии стерильной иглой в шприц, не содержащий консервантов, антисептиков и детергентов. После того, как флакон с разовой дозой вскрыт, отобранную вакцину следует немедленно использовать, а флакон — выбросить.

ПРИМЕЧАНИЕ. При выборе иглы она должна надежно сидеть на шприце.

ГРАФИК ИММУНИЗАЦИИ

Лица в возрасте от 9 до 13 лет включительно

ГАРДАСИЛ можно вводить по 2-дозовой схеме (0,5 мл в месяцах 0 и 6) (см. «Клинические исследования», «Иммуногенность»).

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

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

Лица в возрасте 14 лет и старше

ГАРДАСИЛ следует вводить внутримышечно в виде 3 отдельных доз по 0,5 мл в соответствии со следующей схемой:

Первая доза: в выбранную дату

Вторая доза: через 2 месяца после выбранной даты

Третья доза: через 6 месяцев после выбранной даты

Рекомендуется придерживаться графика проведения вакцинации в 0, 2 и 6 месяцев. Тем не менее, в клинических исследованиях эффективность была продемонстрирована у лиц, получивших все 3 дозы в течение 1 года. Если необходим альтернативный график проведения вакцинации, вторую дозу следует вводить как минимум через 1 месяц после первой дозы, а третью дозу следует вводить как минимум через 3 месяца после второй дозы (см. «Клинические исследования», «Гибкость графика»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Применение с другими вакцинами

Результаты клинических исследований показывают, что ГАРДАСИЛ можно вводить одновременно (в отдельное место инъекции и в разные конечности) с препаратами Н-В-VAX II™* [вакцина против гепатита В (рекомбинантная)], Менактра (менингококковая (группы А, С, Y и W-135) полисахаридная конъюгированная вакцина против дифтерийного анатоксина), Адасель [вакцина для профилактики столбняка, дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена) и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная (Tdap)] и Репевакс [вакцина против дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная, компонентная) и полиомиелита (инактивированная) (адсорбированная, с уменьшенным содержанием антигенов)]. ГАРДАСИЛ не изучался в клинических исследованиях вакцин, отличных от перечисленных.

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

Применение с обычными лекарственными средствами

В клинических исследованиях у девушек и женщин (в возрасте от 16 до 26 лет) анальгетики, противовоспалительные препараты, антибиотики и витаминные препараты применяли 11,9 %, 9,5 %, 6,9 % и 4,3 % лиц соответственно. Использование этих лекарственных препаратов не повлияло на эффективность, иммуногенность и безопасность этой вакцины.

Применение с гормональными контрацептивами

В клинических исследованиях 57,5 % женщин (в возрасте от 16 до 26 лет), получавших ГАРДАСИЛ, использовали гормональные контрацептивы. Использование гормональных контрацептивов, по-видимому, не влияло на иммунный ответ на ГАРДАСИЛ.

Применение со стероидными препаратами

В клинических исследованиях у девушек и женщин (в возрасте от 16 до 26 лет) 1,7 % (n = 158), 0,6 % (n = 56) и 1,0 % (n = 89) использовали ингаляционные, местные и парентеральные иммунодепрессанты соответственно, которые вводят незадолго до времени введения дозы препарата ГАРДАСИЛ. Эти лекарственные препараты, по-видимому, не влияли на иммунный ответ на ГАРДАСИЛ. Очень немногие участники клинических исследований принимали стероиды, и предполагается, что степень иммуносупрессии была низкой.

Применение с системными иммунодепрессантами

Данные об одновременном применении сильнодействующих иммунодепрессантов с препаратом ГАРДАСИЛ отсутствуют. Лица, получающие терапию иммунодепрессантами (системные дозы кортикостероидов, антимаболитов, алкилирующих препаратов, цитотоксических препаратов), могут не дать оптимального ответа на активную иммунизацию (см. «Меры предосторожности», «Общие сведения»).

ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

ГАРДАСИЛ показан лицам женского пола в возрасте от 9 до 26 лет* для профилактического лечения рака шейки матки, вульвы и влагалища, предраковых или диспластических поражений, генитальных кондилом и персистирующей инфекции, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ) типов 6, 11, 16 и 18 (которые входят в состав этой вакцины).

ГАРДАСИЛ показан мальчикам в возрасте от 9 до 15 лет для профилактики инфекции, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ) типов 6, 11, 16 и 18 (которые входят в состав вакцины).

ГАРДАСИЛ также обеспечивает защиту девочек и женщин в возрасте от 9 до 26 лет от ЦИН (классы 1, 2, 3), вызванных ВПЧ типов 31, 33, 52 и 58 или AIS.

* Были проведены исследования иммуногенности, чтобы связать эффективность у женщин в возрасте от 16 до 26 лет с более молодыми группами населения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ вакцины.

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

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Общие сведения

Отслеживаемость

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

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

Эта вакцина не предназначена для лечения активных очагов поражений в области гениталий, раков шейки матки, вульвы или влагалища, ЦИН, ИНВ или ИНВл, связанным с вакцинными типами ВПЧ или невакцинными серотипами.

Данная вакцина не защитит от болезней, которые не вызваны ВПЧ. У лиц, получающих вакцину, следует продолжать рутинный скрининг шейки матки, а также выявление и удаление поражений шейки матки.

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

Синкопе (состояние обморока) может произойти после проведения любой вакцинации, особенно у подростков и молодых людей. Синкопе, иногда сопровождающееся синдромом падений, возникало после проведения вакцинации препаратом ГАРДАСИЛ. В связи с этим, вакцинированные должны находиться под тщательным наблюдением в течение приблизительно 15 минут после введения препарата ГАРДАСИЛ (см. раздел «Побочные эффекты», «Пострегистрационные сообщения»).

Решение о введении вакцины или отсрочке проведения вакцинации по причине текущего или недавнего лихорадочного заболевания зависит преимущественно от степени тяжести симптомов и их этиологии. Субфебрилитет сам по себе и легкая инфекция в верхних дыхательных путях, как правило, не являются противопоказаниями к проведению вакцинации.

У лиц с ослабленной иммунологической реактивностью по причине иммунодепрессивной терапии, наличия генетического дефекта, инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или по другим причинам может наблюдаться ослабленный гуморальный ответ на активную иммунизацию (см. разделы «Введение», «Межлекарственные взаимодействия»).

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

Натрий

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

Канцерогенность

Канцерогенный потенциал препарата ГАРДАСИЛ не оценивался.

Генотоксичность

Генотоксический потенциал препарата ГАРДАСИЛ не оценивался.

Влияние на репродуктивную функцию

Самкам крысы вводили клиническую дозу препарата ГАРДАСИЛ (500 мкл) внутримышечно двукратно (на ранних сроках беременности и через одну неделю после родов) или четырехкратно (за пять и две недели до спаривания, на ранних сроках беременности и через одну неделю после родов). На способность к спариванию и репродуктивную функцию самок или их потомства это не повлияло. Влияние введения препарата ГАРДАСИЛ на мужскую фертильность не изучалось.

Применение при беременностиИсследования на самках крыс

Самкам крысы вводили клиническую дозу препарата ГАРДАСИЛ (500 мкл) внутримышечно двукратно (на ранних сроках беременности и через одну неделю после родов) или четырехкратно (за пять и две недели до спаривания, на ранних сроках беременности и через одну неделю после родов). Токсичности для беременной самки или нежелательных эффектов на потомство не наблюдалось. Высокие титры антител, специфических к типу ВПЧ, были обнаружены в материнской крови во время беременности, в крови слегка недоношенного плода и в крови потомства при отъеме и через 11 недель после рождения, что свидетельствует о трансплацентарном и лактационном переносе антител (см. раздел «Применение в период лактации»). Влияние введения препарата ГАРДАСИЛ самцам, получавшим вакцину, на потомство не изучалось.

Клинические исследования у человека

Тем не менее, надлежащих и строго контролируемых исследований применения препарата у беременных женщин не проводилось. Поскольку результаты исследований влияния на репродуктивную функцию на животных не всегда позволяют предсказать влияние на репродуктивную функцию у человека, во время проведения вакцинации препаратом ГАРДАСИЛ следует избегать беременности.

В клинических исследованиях перед введением каждой дозы препарата ГАРДАСИЛ женщины сдавали анализ мочи на беременность. Женщинам, у которых была обнаружена беременность до завершения схемы введения 3 доз препарата ГАРДАСИЛ, было рекомендовано отложить завершение схемы проведения вакцинации до завершения беременности. Такие нестандартные схемы приводили к ответам против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 после введения дозы 3, которые были сопоставимы с наблюдавшимися у женщин, прошедших проведение вакцинации по стандартной схеме — 0, 2 и 6 месяцев (см. раздел «График иммунизации»).

Во время клинических исследований у 3315 женщин (1657 получивших вакцину по сравнению с 1658 получивших плацебо) был зарегистрирован как минимум один случай беременности. Общая процентная доля беременностей, завершившихся нежелательным исходом, который определялся как совокупное число самопроизвольных абортов, гибели плода на поздних сроках беременности и врожденных аномалий от общего числа исходов беременности, исход которых был известен (за исключением плановых абортов), составляла 23,2 % (393/1693) у участниц, получивших ГАРДАСИЛ, и 23,8 % (403/1692) у участниц, получивших плацебо.

Дальнейшие субанализы были проведены для оценки беременностей с расчетным началом в течение 30 дней или более 30 дней после введения дозы препарата ГАРДАСИЛ или плацебо. Для беременностей с расчетным началом в течение 30 дней после проведения вакцинации в группе, получавшей ГАРДАСИЛ, было зарегистрировано 5 случаев врожденных аномалий по сравнению с 0 случаев врожденных аномалий в группе, получавшей плацебо. И наоборот, при беременности с началом более чем через 30 дней после проведения вакцинации в группе, получавшей ГАРДАСИЛ, было зарегистрировано 32 случая врожденных аномалий по сравнению с 27 случаями врожденных аномалий в группе, получавшей плацебо. Типы наблюдаемых отклонений от нормы соответствовали (независимо от того, когда наступила беременность относительно проведения вакцинации) тем, которые обычно наблюдаются при беременности у женщин в возрасте от 16 до 26 лет.

Таким образом, нет никаких доказательств того, что введение препарата ГАРДАСИЛ неблагоприятно влияет на фертильность, беременность или исходы у детей младенческого возраста.

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

Применение во время лактации

Самкам крысы вводили клиническую дозу препарата ГАРДАСИЛ (500 мкл) внутримышечно двукратно (на ранних сроках беременности и через одну неделю после родов) или четырехкратно (за пять и две недели до спаривания, на ранних сроках беременности и через одну неделю после родов). Токсичности для беременной самки или нежелательных эффектов на потомство не наблюдалось. Потомство самок, получивших две дозы, имело более высокие титры специфических антител к типу ВПЧ в сыворотке крови при отъеме, чем у слегка недоношенных плодов, свидетельствуя о переносе антител с молоком, а также через плаценту (см. «Применение во время беременности»). Антитела все еще присутствовали у потомства на 11-й неделе после рождения, когда их измеряли в последний раз.

Выделяются ли антигены вакцины или антитела, индуцированные вакциной, в женское грудное молоко неизвестно.

ГАРДАСИЛ можно вводить женщинам, кормящим грудью.

В общей сложности 995 кормящих матерей получали ГАРДАСИЛ или плацебо в период проведения вакцинации в клинических исследованиях. В этих исследованиях частота нежелательных явлений у матери и грудного ребенка была сопоставима между группами проведения вакцинации. Кроме того, иммуногенность вакцины была сопоставима у кормящих матерей и женщин, которые не кормили грудью во время введения вакцины.

Применение у пациентов детского возраста

Безопасность и эффективность препарата ГАРДАСИЛ у детей в возрасте младше 9 лет не оценивалась.

Рекомендуется, чтобы лица, которые получают первую дозу препарата ГАРДАСИЛ, завершали курс проведения вакцинации препаратом ГАРДАСИЛ.

Необходимость введения бустерной дозы установлена не была.

Применение у пациентов пожилого возраста

Безопасность и эффективность препарата ГАРДАСИЛ у пациентов пожилого возраста не оценивались.

Применение в особых группах пациентов

Безопасность, иммуногенность и эффективность препарата ГАРДАСИЛ у ВИЧ-инфицированных лиц не оценивались.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В 5 клинических исследованиях (4 плацебо-контролируемых) участникам вводили ГАРДАСИЛ или плацебо в день включения в исследование и примерно через 2 и 6 месяцев после этого. ГАРДАСИЛ продемонстрировал благоприятный профиль безопасности по сравнению с плацебо (содержащим алюминий или не содержащим алюминия). Несколько участников (0,2 %) прекратили участие в исследовании из-за нежелательных явлений. Во всех клинических исследованиях, кроме одного, безопасность оценивали с помощью карты проведения вакцинации (VRC) в течение 14 дней после каждой инъекции препарата ГАРДАСИЛ или плацебо. К участникам, за которыми наблюдали с помощью VRC, относились 6160 участников (5088 лиц женского пола в возрасте от 9 до 26 лет, и 1072 лиц мужского пола в возрасте от 9 до 16 лет на момент включения), которые получали препарат ГАРДАСИЛ, и 4064 участника, которые получали плацебо.

Следующие нежелательные явления, связанные с вакциной, регистрировались у реципиентов препарата ГАРДАСИЛ в клинических исследованиях с частотой как минимум 1,0 %, а также с большей частотой, чем среди реципиентов плацебо, как показано в таблице 1.

Таблица 1.
Связанное с вакциной место инъекции и системные нежелательные явления*

Нежелательные явления (через 1–5 дней после проведения вакцинации)	ГАРДАСИЛ (N = 6160) %	Алюминий-содержащее плацебо (N = 3470) %	Плацебо на основе физиологического раствора (N = 594) %
<i>Боль в</i>			
месте инъекции	81,3	75,4	45,4
Отечность	24,2	15,8	7,7
Эритема	23,6	18,4	13,2
Кровоподтёк	2,6	3,2	2,2
Зуд	2,7	2,8	0,9
	ГАРДАСИЛ (N = 6160) %	Плацебо (N = 4064) %	
Нежелательные явления (через 1–15 дней после проведения вакцинации)			
<i>Системная лихорадка</i>	10,1	8,4	

* Связанные с вакциной нежелательные явления, которые наблюдались у реципиентов препарата ГАРДАСИЛ с частотой как минимум 1,0 %, а также с большей частотой, чем среди реципиентов плацебо.

Частые системные нежелательные явления по любой причине

Системные нежелательные явления по любой причине у участников, которые наблюдались с частотой, превышающей или равной 1 %, когда частота в группе вакцинации была выше или равна частоте в группе плацебо, показаны в таблице 2.

Таблица 2.
Частые системные нежелательные явления по любой причине

Нежелательные явления (через 1–15 дней после проведения вакцинации)	ГАРДАСИЛ (n = 6160) %	Плацебо* (n = 4064) %
Пирексия	12,9	11,0
Диарея	3,7	3,6
Рвота	2,4	2,1
Миалгия	2,0	2,0
Кашель	1,9	1,6
Инфекция верхних дыхательных путей	1,5	1,5
Зубная боль	1,3	1,3
Недомогание	1,2	1,2
Артралгия	1,2	1,0
Заложенность носа	1,1	1,0
Бессонница	1,0	0,9

* Плацебо, содержащее алюминий и (или) не содержащее алюминия.

Кроме того, в клиническом исследовании у женщин в возрасте от 24 до 45 лет (ГАРДАСИЛ (N = 1908), плацебо (N = 1902)) о боли в конечностях сообщили 4,7 % реципиентов препарата ГАРДАСИЛ и 2,2 % реципиентов плацебо.

В целом, 94,4 % участников, получавших ГАРДАСИЛ, оценили свои побочные эффекты в месте инъекции как легкие или умеренные по интенсивности.

Кроме того, о бронхоспазме как о серьезном нежелательном явлении сообщалось очень редко.

Одновременное введение с другими вакцинами

Безопасность препарата ГАРДАСИЛ при одновременном введении с другими вакцинами оценивалась в клинических исследованиях.

Частота нежелательных явлений, наблюдаемых при одновременном введении вакцины против гепатита В (рекомбинантной), была аналогична частоте, наблюдаемой при отдельном введении препарата ГАРДАСИЛ.

Наблюдалось усиление головной боли и отечность в месте инъекции, когда препарат ГАРДАСИЛ вводили одновременно с вакциной против дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная, компонентная) и вакциной против полиомиелита (инактивированная) (адсорбированная, сниженное содержание антигена(ов)).

Наблюдалось усиление отечности в месте инъекции, когда препарат ГАРДАСИЛ вводили одновременно с менингококковой (группы А, С, Y и W-135) полисахаридной вакциной, конъюгированной с дифтерийным анатоксином и столбнячным анатоксином, редуцированным дифтерийным анатоксином и бесклеточной коклюшной адсорбированной вакциной (Tdap).

Сообщалось, что большинство этих нежелательных явлений, наблюдаемых при одновременном введении с другими вакцинами, были легкой или умеренной степени тяжести.

Пострегистрационные сообщения

Во время пострегистрационного применения препарата ГАРДАСИЛ были получены следующие спонтанные сообщения о нежелательных явлениях. В связи с тем, что сообщения об этих явлениях поступают на добровольной основе из популяции неопределенного размера, достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с исследуемым препаратом невозможно.

Инфекции и инвазии: флегмона в месте инъекции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, лимфаденопатия.

Нарушения со стороны нервной системы: острый диссеминированный энцефаломиелит, головокружение, синдром Гийена — Барре, головная боль, синкопе, иногда сопровождающиеся тонико-клоническими движениями.

Желудочно-кишечные нарушения: тошнота, рвота.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: артралгия, миалгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: астения, озноб, повышенная усталость и недомогание.

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая анафилактические/анафилактоидные реакции, бронхоспазм и крапивницу.

Передозировка

Поступали сообщения об использовании препарата ГАРДАСИЛ в дозах, превышающих рекомендованные. В целом, профиль нежелательных явлений, регистрируемых при передозировке, был сопоставим с рекомендуемыми однократными дозами препарата ГАРДАСИЛ.

Хранение

Хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Хранить в защищенном от света месте.

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

Срок годности

3 года

ФОРМА ВЫПУСКА

Флаконы

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

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

Рисунок 1. Индикатор для контроля качества вакцины



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

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

ФАРМАКОЛОГИЯ

Механизм действия

Препарат ГАРДАСИЛ содержит вирусоподобные частицы на основе белка L1 вируса ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18. Каждая вирусоподобная частица состоит из уникального рекомбинантного основного капсидного белка L1 для соответствующего типа ВПЧ. Поскольку вирусоподобные частицы не содержат вирусной ДНК, они не могут инфицировать клетки или воспроизводиться.

Доклинические данные свидетельствуют, что эффективность вакцин на основе белка L1 вирусоподобных частиц опосредована развитием гуморального иммунного ответа. Индукция выработки антител против белка L1 вирусоподобных частиц папилломавируса приводила к защите от инфекции. Введение сыворотки от вакцинированных невакцинированным животным приводило к переносу защиты от ВПЧ невакцинированным животным.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

У лиц женского пола ЦИН 2/3 и AIS являются непосредственными предшественниками инвазивной плоскоклеточной карциномы и инвазивной аденокарциномы шейки матки соответственно. Было показано, что их обнаружение и удаление предотвращают инвазивный рак (вторичная профилактика); таким образом, их первичная профилактика путем проведения вакцинации предотвратит инвазивный рак.

Инвазивный рак шейки матки нельзя использовать в качестве конечной точки исследований эффективности вакцин против ВПЧ из-за важности применения мер вторичной профилактики. Следовательно, непосредственные предшественники — ЦИН класса 2 (цервикальная дисплазия умеренной степени), ЦИН класса 3 (дисплазия шейки матки высокой степени, включая карциному *in situ*) и AIS — являются наиболее подходящими конечными точками для демонстрации профилактического лечения рака шейки матки вакцинами против ВПЧ.

ЦИН класса 3 и AIS классифицируются как рак шейки матки стадии 0 согласно FIGO (Международной федерации акушерства и гинекологии). ИНВ класса 2/3 и ИНВл класса 2/3 являются соответственно непосредственными предшественниками рака вульвы и влагалища, связанных с ВПЧ.

Эффективность препарата ГАРДАСИЛ или компонента препарата ГАРДАСИЛ, содержащего ВПЧ, оценивали в 4 плацебо-контролируемых, двойных слепых, рандомизированных клинических исследованиях фаз II и III. В одном исследовании фазы II оценивались все четыре компонента (т. е. ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18) препарата ГАРДАСИЛ (Протокол 007, N = 551 девочек и женщин). В дополнительном исследовании фазы II оценивали компонент ВПЧ типа 16 препарата ГАРДАСИЛ (Протокол 005, N = 2391 девочек и женщин). В исследованиях фазы III под названием FUTURE (Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease; женщины, объединенные для одностороннего снижения эндо-/эктоцервикального заболевания) препарат ГАРДАСИЛ оценивали у 5442 (исследование FUTURE I) и 12 157 (исследование FUTURE II) девушек и женщин. В совокупности в этих исследованиях приняли участие 20 541 девушка и женщина в возрасте от 16 до 26 лет на момент включения в исследование, большинство из которых вели активную половую жизнь. Медиана продолжительности наблюдения составила 4,0, 3,0, 3,0 и 3,0 года для протоколов 005, 007, FUTURE I и FUTURE II базовых исследований соответственно. Участники получали вакцину или плацебо в день включения в исследование, а также через 2 и 6 месяцев после этого. Эффективность анализировали для каждого исследования отдельно и для всех исследований с участием девушек и женщин в совокупности.

В клинических исследованиях статус ВПЧ не оценивался до включения участников в исследование. Таким образом, лица, подвергшиеся воздействию вакцинного типа ВПЧ до включения в исследование, были включены в эти исследования для оценки. В целом, 73 % лиц не были вакцинированы всеми 4 вакцинными типами ВПЧ при включении в исследование. Эти лица подвергались риску заражения и заболевания, вызванного всеми 4 вакцинными типами ВПЧ.

Профилактическая эффективность — ВПЧ типа 6, 11, 16 и 18 у девушек и женщин в возрасте от 16 до 26 лет

Первичные анализы эффективности были проведены в популяции пациентов, выполнивших условия протокола и завершивших участие в исследовании для оценки эффективности (per-protocol efficacy, PPE), состоящей из лиц, получивших все 3 прививки в течение 1 года после включения в исследование, не имевших значительных отклонений от протокола исследования и не иммунизированных против соответствующего(-их) типа(-ов) ВПЧ до первой дозы и в течение периода до 1 месяца после получения дозы 3 (месяц 7). Эффективность измеряли, начиная с визита в месяце 7 (таблица 3).

Таблица 3.
Анализ эффективности препарата ГАРДАСИЛ в популяции PPE у девушек и женщин
в возрасте от 16 до 26 лет

Популяция	ГАРДАСИЛ		Плацебо		% эффективности (95 % ДИ)
	n	Количество случаев	n	Количество случаев	
ЦИН класса 2/3 или AIS, связанные с ВПЧ типа 16 или 18					
Протокол 005*	755	0	750	12	100,0 (65,1; 100,0)
Протокол 007	231	0	230	1	100,0 (< 0,0; 100,0)
FUTURE I	2201	0	2222	36	100,0 (89,2; 100,0)
FUTURE II	5306	2**	5262	63	96,9 (88,2; 99,6)
Объединенные протоколы***	8493	2**	8464	112	98,2 (93,5; 99,8)
ЦИН класса 2/3 или AIS, связанные с ВПЧ типа 16					
Объединенные протоколы***	7402	2	7205	93	97,9 (92,3; 99,8)
ЦИН класса 2/3 или AIS, связанные с ВПЧ типа 18					
Объединенные протоколы***	7382	0	7316	29	100,0 (86,6; 100,0)
ИНВ класса 2/3, связанные с ВПЧ типа 16 или 18					
Протокол 007	231	0	230	0	Не рассчитывалось
FUTURE I	2219	0	2239	6	100,0 (14,4; 100,0)
FUTURE II	5322	0	5275	4	100,0 (< 0,0; 100,0)
Объединенные протоколы***	7772	0	7744	10	100,0 (55,5; 100,0)
ИНВл 2/3, связанные с ВПЧ типа 16- или 18					
Протокол 007	231	0	230	0	Не рассчитывалось
FUTURE I	2219	0	2239	5	100,0 (< 0,0; 100,0)
FUTURE II	5322	0	5275	4	100,0 (< 0,0; 100,0)
Объединенные протоколы***	7772	0	7744	9	100,0 (49,5; 100,0)
ЦИН (ЦИН класса 1, ЦИН класса 2/3) или AIS, связанная с ВПЧ типа 6, 11, 16 или 18					
Протокол 007	235	0	233	3	100,0 (< 0,0; 100,0)
FUTURE I	2241	0	2258	77	100,0 (95,1; 100,0)
FUTURE II	5388	9	5374	145	93,8 (88,0; 97,2)
Объединенные протоколы***	7864	9	7865	225	96,0 (92,3; 98,2)
Очаги поражения в области гениталий, связанные с ВПЧ типа 6, 11, 16 или 18 (генитальные кондиломы, ИНВ, ИНВл, рак вульвы и рак влагалища)					
Протокол 007	235	0	233	3	100,0 (< 0,0; 100,0)
FUTURE I	2261	0	2279	74	100,0 (94,9; 100,0)
FUTURE II	5404	2	5390	150	98,7 (95,2; 99,8)
Объединенные протоколы***	7900	2	7902	227	99,1 (96,8; 99,9)
Генитальные кондиломы, вызванные ВПЧ типа 6 или 11					
Объединенные протоколы***	6932	2	6856	189	99,0 (96,2; 99,9)

*Оценивали только компонент вакцины ГАРДАСИЛ, представляющий собой вирусоподобную частицу из белка L1 вируса ВПЧ типа 16.

**В группе, получавшей ГАРДАСИЛ, было зарегистрировано 2 случая ЦИН класса 3. В первом случае были обнаружены ВПЧ типа 16 и ВПЧ типа 52. Это лицо было хронически инфицировано ВПЧ типа 52 (инфекция в день 1 и месяцы 32,5 и 33,6) в 8 из 11 образцов, включая ткань, иссеченную во время процедуры электрохирургического петлевого иссечения (Loop Electro-excision Procedure, LEEP). ВПЧ типа 16 был обнаружен в 1 из 11 образцов в месяце 32,5. ВПЧ типа 16 не был обнаружен в ткани, которая была удалена при LEEP. Во втором случае были обнаружены ВПЧ типов 16, 51 и 56. Это лицо было инфицировано ВПЧ типа 51 (инфекция обнаружена методом ПЦР в день 1) в 2 из 9 образцов. ВПЧ типа 56 был обнаружен (в ткани, иссеченной во время LEEP) в 3 из 9 образцов в месяце 52. ВПЧ типа 16 был обнаружен в 1 из 9 образцов при биопсии в месяце 51. Учитывая, что эти случаи произошли в контексте смешанной инфекции, когда доминирующим типом был невакцинный тип ВПЧ, вероятно, что соответствующий вакцинный тип ВПЧ не был причинным типом ВПЧ. На основании этой оценки можно сделать вывод, что эффективность вакцины против ЦИН 2/3 или AIS, вызванных ВПЧ типов 16/18, составляла 100 %.

Анализ объединенных исследований планировался проспективно и включал использование аналогичных критериев включения в исследование.

n — количество лиц, осуществивших как минимум один визит последующего наблюдения после месяца 7

ДИ — доверительный интервал

Примечание 1. Точечные оценки и доверительные интервалы скорректированы с учетом человеко-времени последующего наблюдения.

Примечание 2. p-значения были рассчитаны для предварительно заданных тестов первичной гипотезы. Все p-значения были < 0,001, что подтверждает следующие выводы: эффективность против ЦИН класса 2/3, связанной с ВПЧ типа 16/18, составляет > 0 % (FUTURE II); эффективность против ЦИН класса 2/3, связанной с ВПЧ типа 16/18, составляет > 25 % (комбинированные протоколы); эффективность против ЦИН, связанной с ВПЧ типов 6/11/16/18, составляет > 20 % (FUTURE I); и эффективность против очагов поражений в области гениталий, связанных с ВПЧ типов 6/11/16/18, составляет > 20 % (FUTURE I).

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

Дополнительный анализ эффективности в отношении конечных точек рака у девушек и женщин в возрасте от 16 до 26 лет

В дополнительном анализе эффективности препарата ГАРДАСИЛ оценивалась в отношении связанного с ВПЧ типа 16/18 рака шейки матки стадии 0 по шкале Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO) (ЦИН класса 3 и AIS) и в отношении непосредственных предшественников рака вульвы и влагалища (ИНВ класса 2/3 или ИНВл класса 2/3) в популяции пациентов, выполнивших условия протокола и завершивших участие в исследовании для оценки эффективности (PPE) и модифицированной популяции пациентов, которым назначено лечение-2 (MITT-2). Популяция MITT-2 состояла из лиц, не инфицированных соответствующим(-и) типом(-ами) ВПЧ (типы 6, 11, 16 и 18) до получения дозы 1, получивших по крайней мере одну дозу вакцины или плацебо и осуществивших как минимум один визит последующего наблюдения после дня 30. Популяция MITT-2 отличается от популяции PPE тем, что включает лиц со значительными нарушениями протокола и заразившихся вакцинным типом ВПЧ в течение периода вакцинации. Эффективность измеряли, начиная через 30 дней после введения дозы 1 в популяции MITT-2.

ГАРДАСИЛ был одинаково эффективен против ЦИН класса 3, AIS, ИНВ 2/3 и ИНВл 2/3, связанных с ВПЧ типа 16/18, как в популяции PPE, так и в популяции MITT-2 (таблица 4).

Таблица 4.

Дополнительные анализы конечных точек, связанных с раком: Эффективность против связанных с ВПЧ типа 16/18 инвазивных предшественников рака для комбинированных протоколов в популяциях PPE* и MITT-2 у девушек и женщин в возрасте от 16 до 26 лет**

Популяция	ГАРДАСИЛ		Плацебо		% эффективности (95 % ДИ)
	n	Количество случаев	n	Количество случаев	
ЦИН класса 3, связанная с ВПЧ типа 16 или 18					
PPE	8493	2	8464	64	96,9 (88,4; 99,6)
MITT-2	9346	3	9407	92	96,7 (90,2; 99,3)
AIS, связанная с ВПЧ типа 16 или 18					
PPE	8493	0	8464	7	100,0 (30,6; 100,0)
MITT-2	9346	0	9407	11	100,0 (60,0; 100,0)
ИНВ 2/3 или ИНВл 2/3, связанные с ВПЧ типа 16 или 18					
PPE	7772	0	7744	19	100,0 (78,6; 100,0)
MITT-2	8642	1	8673	34	97,0 (82,4; 99,9)

* 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 6, 11, 16 и 18) до введения дозы 1 и в течение 1 месяца после дозы 3 (месяц 7).

** Популяция MITT-2 состояла из лиц, не инфицированных соответствующим(-и) типом(-ами) ВПЧ (типы 6, 11, 16 и 18) до получения дозы 1, получивших по крайней мере одну дозу вакцины/плацебо и осуществивших как минимум один визит последующего наблюдения после дня 30 (подсчет случаев в день 31).

n — количество лиц, осуществивших как минимум один визит при последующем наблюдении после дня 1

ДИ — доверительный интервал

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

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

Профилактическая эффективность против общей персистирующей инфекции или заболевания в дополнительной фазе Протокола 007, которая включала данные за период до 60-го месяца, составляла 95,8 % (95 % ДИ: 83,8 %, 99,5 %). В группе, получавшей ГАРДАСИЛ, случаев на фоне ослабления иммунитета не наблюдалось.

ГАРДАСИЛ был одинаково эффективен против инфекции, вызванной ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18.

Эффективность у девушек и женщин в возрасте от 16 до 26 лет с текущей или предшествующей инфекцией ВПЧ типа 6, 11, 16 или 18

Лица, которые уже были инфицированы одним или несколькими вакцинными типами ВПЧ до проведения вакцинации, были защищены от клинического заболевания, вызванного остальными вакцинными типами ВПЧ.

Лица с признаками предшествующей инфекции, которая была разрешена к началу проведения вакцинации, были защищены от повторного заражения или рецидива инфекции, приводящего к клиническому заболеванию.

У лиц, у которых была ранняя ВПЧ инфекция на момент включения в исследование и которые получали ГАРДАСИЛ, не наблюдалось статистически значимого снижения ЦИН (ЦИН 1 или ЦИН 2/3) или AIS по сравнению с плацебо. Расчетная эффективность вакцины составила 21,6 % (95 % ДИ: < 0,0 %, 42,1 %). Ранняя инфекция определялась как наличие инфекции вакцинным типом ВПЧ при включении в исследование, но без признаков иммунного ответа на него.

Профилактическая эффективность в общей популяции, ранее не инфицированной ВПЧ, и в общей популяции исследования — ВПЧ типов 31, 33, 45, 52, 56, 58 и 59 у девушек и женщин в возрасте от 16 до 26 лет

Перекрестно-защитную эффективность препарата ГАРДАСИЛ оценивали в объединенной базе данных исследований FUTURE I и FUTURE II (N = 17 599). Первичной конечной точкой этого анализа была комбинированная частота случаев ЦИН (класса 1, 2, 3) или AIS, связанной с ВПЧ типов 31 и 45. Вторичной конечной точкой этого анализа была комбинированная частота случаев ЦИН (класса 1, 2, 3) или AIS, связанной с ВПЧ типов 31, 33, 45, 52 и 58. Также были проведены анализы для оценки эффективности в отношении ЦИН (класса 1, 2, 3) или AIS, вызванных невакцинными типами ВПЧ по отдельности. У лиц, ранее не получавших соответствующие типы вакцины против ВПЧ в день 1 (популяция MITT-2, n = 16 895 для комбинированной конечной точки типов 31/45 и n = 16 969 для комбинированной конечной точки типов 31/33/45/52/58), наблюдалась тенденция к снижению частоты случаев ЦИН (1, 2, 3 степени) или AIS, обусловленной ВПЧ типов 31 и 45 и ВПЧ типов 31, 33, 45, 52 и 58. Введение препарата ГАРДАСИЛ

снижало частоту случаев ЦИН (класса 1, 2, 3), связанных с ВПЧ типов 31 и 45, на 37,3 % (95 % ДИ: 17,0 %, 52,8 %) по сравнению с плацебо. Введение препарата ГАРДАСИЛ снижало частоту случаев ЦИН (степени 1, 2, 3), связанных с ВПЧ типа 31, 33, 45, 52 и 58 или AIS на 26,4 % (95 % ДИ: 12,9 %, 37,8 %) по сравнению с плацебо. Эффективность была обусловлена снижением частоты конечных точек, связанных с ВПЧ типов 31, 33, 52 и 58. Явные доказательства эффективности в отношении ВПЧ типа 45 отсутствовали. В ретроспективном анализе профилактическое введение препарата ГАРДАСИЛ также снижало частоту ЦИН (класса 1, 2, 3) или AIS, связанной с ВПЧ типов 56 и 59, по сравнению с плацебо в этой популяции.

В дальнейших ретроспективных анализах рассматривали эффективность в 2 клинически значимых популяциях: (1) популяция, ранее не инфицированная ВПЧ (с отсутствием инфекции 14 распространенными типами ВПЧ и отрицательным результатом теста Папаниколау на плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение (ПВП) на день 1), которая приблизительно соответствует популяции не вступивших в половую жизнь лиц, а также лиц недавно начавших половую жизнь; и (2) общая исследуемая популяция лиц, независимо от исходного статуса ВПЧ-инфекции, у некоторых из которых было заболевание, связанное с ВПЧ, на момент начала проведения вакцинации. Введение препарата ГАРДАСИЛ лицам, ранее не инфицированным ВПЧ,

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

снижало частоту возникновения ЦИН (класса 1, 2, 3) или AIS, связанного с ВПЧ типов 31, 33, 52 и 58, или ЦИН (класса 1, 2, 3) или AIS, связанного с ВПЧ типа 56 (класса 1, 2, 3) или AIS, или ЦИН (класса 1, 2, 3) или AIS, связанного с ВПЧ типа 59. Снижение показателей частоты этих заболеваний также наблюдалось в общей популяции исследования (в которую входили лица, ранее не инфицированные ВПЧ, и лица, инфицированные ВПЧ).

Анализ эффективности перекрестной защиты показывает, что профилактическое введение препарата ГАРДАСИЛ лицам снижает риск развития ЦИН класса 1, ЦИН класса 2/3 и AIS, вызванных ВПЧ типов 31, 33, 52, 56, 58 и 59 (таблица 5).

Таблица 5.

Влияние препарата ГАРДАСИЛ на частоту случаев ЦИН (любой степени) или AIS в комбинированном наборе данных исследований FUTURE I и FUTURE II о перекрестной защите от болезней у девушек и женщин в возрасте от 16 до 26 лет.

Типы ВПЧ	Популяция	% снижения	95 % ДИ
Связанные с инфекцией ВПЧ типа 31/45**	Лица, не инфицированные ВПЧ* (n = 9296)	43,6	12,9; 64,1
	Общая популяция (включая лиц, инфицированных ВПЧ***) (n = 17 151)	23,2	5,6; 37,7
Связанные с инфекцией ВПЧ типа 31/33/45/52/58†	Ранее не инфицированные ВПЧ	29,2	8,3; 45,5
	Общая популяция (включая лиц, инфицированных ВПЧ)	19,6	8,2; 29,6
Связанные с инфекцией ВПЧ типа 31/33/52/58	Ранее не инфицированные ВПЧ	33,8	13,4; 49,6
	Общая популяция (включая лиц, инфицированных ВПЧ)	21,2	9,6; 31,3
Связанные с инфекцией ВПЧ типа 56	Ранее не инфицированные ВПЧ	27,6	< 0,0; 49,3
	Общая популяция (включая лиц, инфицированных ВПЧ)	16,8	< 0,0; 32,8
Связанные с инфекцией ВПЧ типа 59	Ранее не инфицированные ВПЧ	22,3	< 0,0; 58,9
	Общая популяция (включая лиц, инфицированных ВПЧ)	39,2	8,1; 60,3

* Популяция, не инфицированная ВПЧ, включала лиц, у которых на день 1 в результате теста Папаниколау не обнаруживалось плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение (ПВП) и отсутствовали все следующие типы ВПЧ: ВПЧ типа 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59; и которые участвовали в последующем наблюдении после дня 30 этого исследования. Подсчет случаев начался на 30-й день.

** Первичная заранее заданная конечная точка анализа.

*** Общая популяция включала всех лиц с последующим наблюдением после 30-го дня исследования.

Подсчет случаев начался на 30-й день.

† Вторичная заранее заданная конечная точка анализа

ДИ — доверительный интервал

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

Влияние препарата ГАРДАСИЛ на общий риск заболеваний шейки матки, вульвы и влагалища, вызванных ВПЧ (т. е. заболеваний, вызванных любым типом ВПЧ), оценивалось в предварительно заданном анализе 17 599 лиц, включенных в исследования FUTURE I и FUTURE II. Среди лиц, ранее не инфицированных по крайней мере 1 из 14 распространенных типов ВПЧ и (или) имеющих отрицательный результат теста Папаниколау на плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение (ПВП) на день 1 (популяция MITT-2), введение препарата ГАРДАСИЛ снижало частоту ЦИН 2/3 или AIS, вызванной вакцинными или невакцинными типами ВПЧ, на 33,8 % (95 % ДИ: 20,7 %, 44,8 %).

Дальнейшие анализы эффективности проводились в 2 клинически значимых популяциях: (1) популяция, ранее не инфицированная ВПЧ (с отсутствием инфекции 14 распространенными типами ВПЧ и отрицательным результатом теста Папаниколау на плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение (ПВП) на день 1), которая приблизительно соответствует популяции не вступивших в половую жизнь лиц, а также лиц недавно начавших половую жизнь; и (2) общая исследуемая популяция лиц, независимо от исходного статуса ВПЧ-инфекции, у некоторых из которых было заболевание, связанное с ВПЧ, на момент начала проведения вакцинации.

Среди лиц, ранее не инфицированных ВПЧ, и в общей популяции исследования (включая лиц с ВПЧ инфекцией на момент начала проведения вакцинации) ГАРДАСИЛ снижал общую частоту случаев ЦИН класса 2/3 или AIS; ИНВ 2/3 или ИНВл 2/3; ЦИН (любого класса) или AIS; и генитальных кондилом (таблица 6). Эти снижения были в основном связаны с уменьшением поражений, вызванных ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18. Среди лиц, ранее не инфицированных ВПЧ (рисунок 2), и в общей популяции исследования (рисунок 3) польза вакцины в отношении частоты случаев CIN 2/3 или AIS (вызванной любым типом ВПЧ) со временем стала более очевидной. Это связано с тем, что препарат ГАРДАСИЛ не влияет на течение инфекций, присутствующих в начале проведения вакцинации. Такие инфицированные лица могут уже иметь ЦИН 2/3 или AIS в начале проведения вакцинации, а у некоторых ЦИН 2/3 или AIS разовьется в ходе последующего наблюдения. Препарат ГАРДАСИЛ снижает частоту случаев ЦИН 2/3 или AIS, обусловленных инфекцией ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 52, 56, 58 и 59, регистрируемых после начала проведения вакцинации.

Таблица 6.

Влияние препарата ГАРДАСИЛ на общее бремя ВПЧ-инфекции у девушек и женщин в возрасте от 16 до 26 лет, ранее не инфицированных и инфицированных ВПЧ

Конечные точки, обусловленные вакцинами или невакцинами типами ВПЧ	Анализ	ГАРДАСИЛ		Плацебо		% снижения (95 % ДИ)
		n	Случаи	n	Случаи	
ЦИН 2/3 или AIS	Профилактическая эффективность*	4616	77	4680	136	42,7 (23,7; 57,3)
	Инфекция ВПЧ в день 1	--	344	--	380	--
	Общепопуляционное воздействие**	8559	421	8592	516	18,4 (7,0; 28,4)***
ИНВ 2/3 и ИНВл 2/3	Профилактическая эффективность*	4688	7	4735	31	77,1 (47,1; 91,5)
	Инфекция ВПЧ в день 1	--	23	--	30	--
	Общепопуляционное воздействие**	8688	30	8701	61	50,7 (22,5; 69,3)***
ЦИН (любой степени) или AIS	Профилактическая эффективность*	4616	272	4680	390	29,7 (17,7; 40,0)
	Инфекция ВПЧ в день 1	--	695	--	799	--
	Общепопуляционное воздействие**	8559	967	8592	1189	19,1 (11,9; 25,8)***
Генитальные кондиломы	Профилактическая эффективность*	4688	29	4735	169	82,8 (74,3; 88,8)
	Инфекция ВПЧ в день 1	--	103	--	181	--
	Общепопуляционное воздействие**	8688	132	8701	350	62,5 (54,0; 69,5)***

* Включает всех лиц, которые получили как минимум 1 дозу вакцины и у которых был отрицательный результат теста Папаниколау на плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение (ПВП) в день 1, и у которых не были инфицированы 14 распространенными типами ВПЧ в день 1. Подсчет случаев начался через 1 месяц после введения дозы 1.

** Включает всех лиц, получивших хотя бы 1 вакцинацию (независимо от исходного статуса инфекции ВПЧ или результата теста Папаниколау в день 1). Подсчет случаев начался через 1 месяц после введения дозы 1.

*** Процентное снижение включает профилактическую эффективность препарата ГАРДАСИЛ, а также влияние препарата ГАРДАСИЛ на течение инфекций, присутствующих в начале проведения вакцинации.

ДИ — доверительный интервал

Рисунок 2.

Совокупная частота случаев ЦИН 2/3 или AIS (вызванных любым типом ВПЧ) в общей популяции, не инфицированной ВПЧ, в клинических исследованиях фазы III (FUTURE I и FUTURE II) у девушек и женщин в возрасте от 16 до 26 лет.

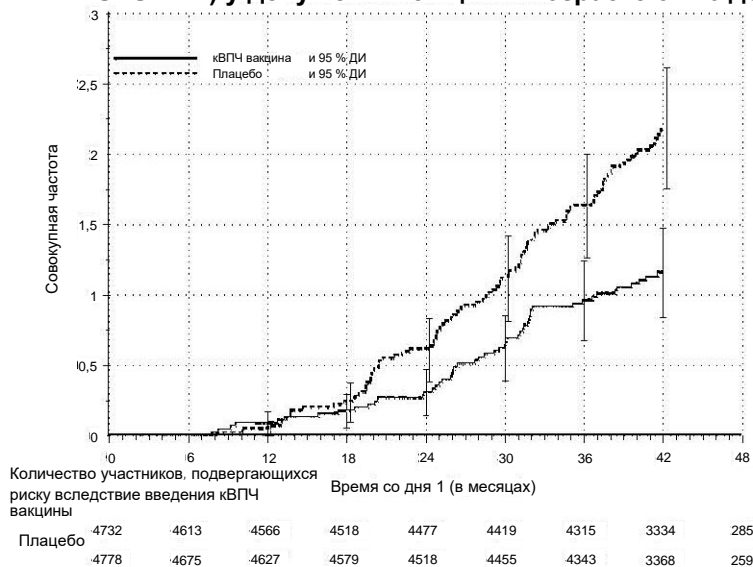
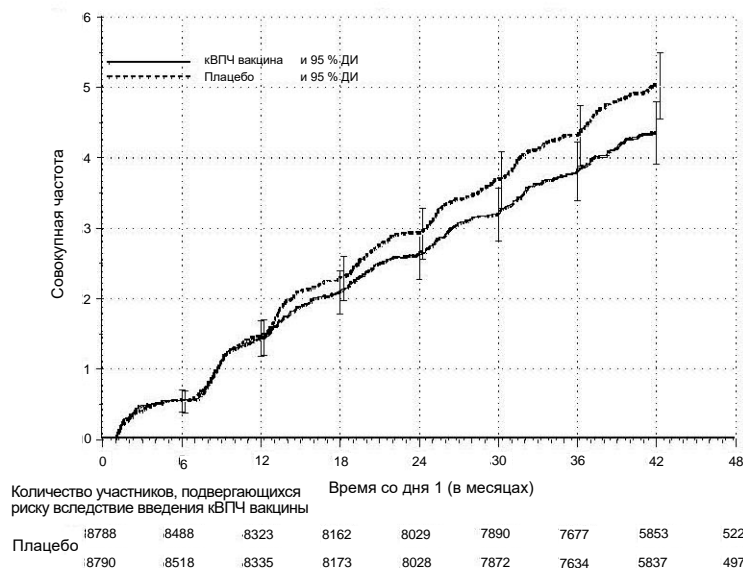


Рисунок 3.

Совокупная частота случаев ЦИН 2/3 или AIS (вызванных любым типом ВПЧ) в общей популяции исследования, включающей лиц с ВПЧ инфекцией и ЦИН 2/3 в начале проведения вакцинации, в клинических исследованиях фазы III (FUTURE I и FUTURE II) у девушек и женщин в возрасте от 16 до 26 лет



Не было показано, что препарат ГАРДАСИЛ защищает от заболеваний, вызванных каждым типом ВПЧ, и лечит существующие заболевания. Общая эффективность препарата ГАРДАСИЛ будет варьироваться в зависимости от исходной распространенности ВПЧ инфекции и заболевания, заболеваемости инфекциями, против которых ГАРДАСИЛ продемонстрировал защиту, и теми инфекциями, от которых ГАРДАСИЛ не защищал.

Влияние на частоту отклонений от нормы результатов теста Папаниколау и операций на шейке матки, вульве и влагалище у девушек и женщин в возрасте от 16 до 26 лет

Влияние препарата ГАРДАСИЛ на частоту отклонений от нормы результатов теста Папаниколау и процедур на шейке матки (кольпоскопическая биопсия, радикальная терапия) независимо от причинного типа ВПЧ оценивали у 18 150 лиц, включенных в Протокол 007, исследования FUTURE I и FUTURE II. Влияние препарата ГАРДАСИЛ на частоту процедур генитальной эксцизии для лечения поражений, вызванных любым типом ВПЧ, оценивали у 5442 лиц, включенных в исследование FUTURE I. Были рассмотрены две популяции пациентов: (1) популяция, ранее не инфицированная ВПЧ (с отсутствием инфекции 14 распространенными типами ВПЧ и отрицательным результатом теста Папаниколау на плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение (ПВП) на день 1), которая приблизительно соответствует популяции не вступивших в половую жизнь лиц, а также лиц недавно начавших половую жизнь; и (2) общая исследуемая популяция лиц, независимо от исходного статуса ВПЧ-инфекции, у некоторых из которых было заболевание, связанное с ВПЧ, на момент начала проведения вакцинации.

В обеих популяциях ГАРДАСИЛ уменьшал процентную долю лиц, у которых были обнаружены отклонения от нормы результатов теста Папаниколау, свидетельствующие о ЦИН, которым выполнялась кольпоскопическая биопсия, радикальную процедуру лечения шейки матки (процедура петлевой электроэксцизии или конизация холодным ножом), биопсия тканей вульвы или влагалища, или радикальное иссечение влагалища или вульвы.

Кроме того, введение препарата ГАРДАСИЛ лицам общей популяции в возрасте от 16 до 26 лет, ранее не инфицированным ВПЧ, снижало частоту отклонений от нормы теста Папаниколау, связанных с ВПЧ типа 16 и ВПЧ типа 18 (положительный результат анализа на атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (atypical squamous cells undertermined significance, ASC-US) высокой степени риска, внутриэпителиальное поражение плоского эпителия легкой степени (LSIL) или хуже) на 92,4 % (95 % ДИ: 83,7 %, 97,0 %) и 96,9 % (95 % ДИ: 81,6 %, 99,9 %) в исследовании FUTURE I.

Иммуногенность***Анализ для измерения иммунного ответа***

Для оценки иммуногенности по отношению к каждому вакцинному типу ВПЧ использовали типоспецифические анализы с типоспецифическими стандартами. Этот мультиплексный конкурентный иммуноанализ Luminex (cLIA) обеспечивал измерение уровни антител против нейтрализующих эпитопов для каждого типа ВПЧ, а не общее количество антител, направленных против вирусоподобных частиц в вакцине. Шкалы для этих анализов уникальны для каждого типа ВПЧ; таким образом, сравнения между типами и с другими анализами нецелесообразны. Было показано, что результаты анализов, используемых для измерения иммунных ответов на ГАРДАСИЛ, коррелируют со способностью нейтрализовать живые вирионы ВПЧ.

Из-за очень высокой эффективности препарата ГАРДАСИЛ в клинических исследованиях не удалось установить минимальные уровни антител к ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18, которые защищают от клинических проявлений инфекции ВПЧ.

Иммуногенность препарата ГАРДАСИЛ оценивали у 20 132 девочек и женщин в возрасте от 9 до 26 лет (ГАРДАСИЛ (N = 10 723); плацебо (N = 9409)) и 1346 мальчиков (ГАРДАСИЛ (N = 1071); плацебо (N = 275)) в возрасте от 9 до 15 лет.

Первичные анализы иммуногенности проводились в протокольной популяции оценки иммуногенности (PPI). Эта популяция состояла из лиц, которые были серонегативными и имели отрицательный результат анализа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на соответствующий тип(-ы) ВПЧ на момент включения в исследование, сохраняли отрицательный результат ПЦР на соответствующий(-ие) тип(-ы) ВПЧ в течение 1 месяца после введения дозы 3 (месяц 7), получали все 3 дозы вакцины и не допускали отклонений от протокола исследования таким образом, чтобы это могло повлиять на действие вакцины.

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

Иммунный ответ на препарат ГАРДАСИЛ в месяце 7 (момент времени, приближающийся к пиковой иммуногенности)

Во всех протестированных возрастных группах препарат ГАРДАСИЛ индуцировал средние геометрические титры (СГТ) антител против ВПЧ через 1 месяц после введения дозы 3, которые были значительно выше, чем у женщин с признаками предшествующей инфекции. В целом, 99,8 %, 99,8 %, 99,8 % и 99,5 % лиц, получавших препарат ГАРДАСИЛ, стали серопозитивными на антитела против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 соответственно через 1 месяц после введения дозы 3 во всех протестированных возрастных группах. Уровни антител против ВПЧ, индуцированные вакциной, были значительно выше, чем определяемые у женщин с признаками предыдущей инфекции, у которых затем развился иммунный ответ, приведший к элиминации инфекции до включения в исследование.

В исследовании, в котором измеряли иммунный ответ на 3-дозовый режим введения препарата ГАРДАСИЛ в ходе курса проведения вакцинации, уровни антител против ВПЧ после введения дозы 2 были выше, чем те, которые наблюдались во время долгосрочного последующего наблюдения в исследованиях фазы III. В целом, от 97,6 до 100 % участников стали серопозитивными на антитела против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 через 1 месяц после получения дозы 2. Эти результаты подтверждают наблюдение о том, что защитная эффективность препарата ГАРДАСИЛ начинается во время курса 3-дозовой вакцинации.

Иммуногенность у подростков младшего возраста

Связывание эффективности препарата ГАРДАСИЛ у взрослых с подростками

В клиническом исследовании сравнивали ответы против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 у мальчиков и девочек в возрасте от 10 до 15 лет с таковыми у подростков старшего возраста и молодых взрослых женщин от 16 до 23 лет. Среди участников, получавших ГАРДАСИЛ, от 99,1 до 100 % стали серопозитивными против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 через 1 месяц после получения дозы 3. Ответы против ВПЧ как у девочек старшего возраста от 10 до 15 лет, так и у мальчиков старшего возраста от 10 до 15 лет были значительно выше, чем у лиц в возрасте от 16 до 23 лет.

Аналогичные результаты наблюдались при сравнении ответов против ВПЧ через 1 месяц после введения дозы 3 среди девочек в возрасте от 9 до 15 лет с ответами против ВПЧ у подростков в возрасте от 16 до 26 лет и молодых взрослых женщин в объединенной базе данных исследований иммуногенности для препарата ГАРДАСИЛ.

На основании этой связи иммуногенности эффективность препарата ГАРДАСИЛ у девочек в возрасте от 9 до 15 лет сопоставима с эффективностью препарата ГАРДАСИЛ, наблюдаемой в исследованиях фазы III у подростков и взрослых женщин младшего возраста от 16 до 26 лет.

Протокол 018 оценивал иммуногенность у девочек и мальчиков в возрасте от 9 до 15 лет. Исследование было расширено для оценки долгосрочной иммуногенности и эффективности. В долгосрочном дополнительном исследовании по Протоколу 018 наблюдались 369 девочек и 326 мальчиков в возрасте от 9 до 15 лет во время проведения вакцинации препаратом ГАРДАСИЛ в основном исследовании. В популяции PPE:

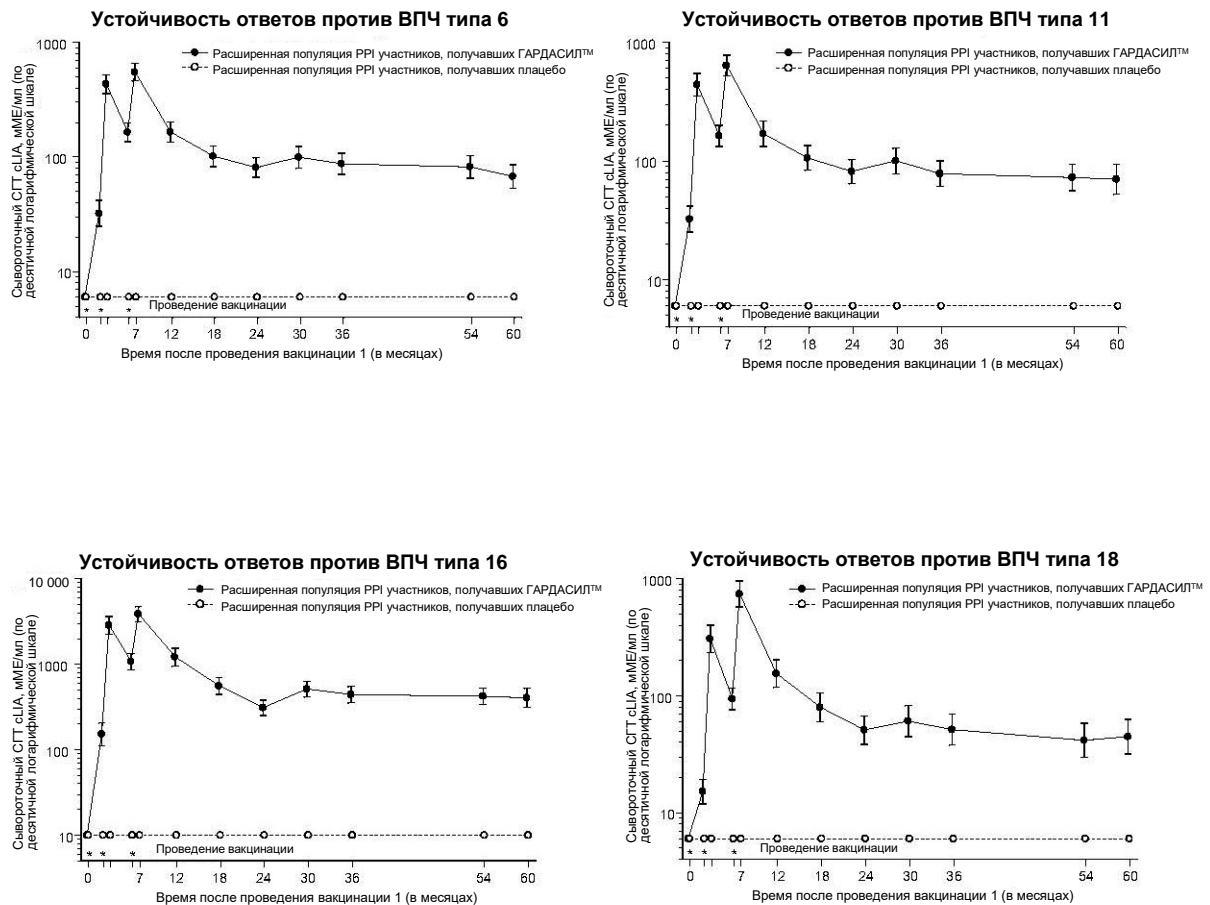
- у девочек в течение 10,7 лет (медиана наблюдения 10,0 лет) случаев заболеваний, связанных с ВПЧ (ЦИН любого класса и генитальные кондиломы, связанные с ВПЧ типов 6/11/16/18), не наблюдалось;
- у мальчиков в течение 10,6 лет (медиана наблюдения 9,9 лет) случаев заболеваний, связанных с ВПЧ (очаги поражения в области гениталий, связанные с ВПЧ типов 6/11/16/18), не наблюдалось.

Устойчивость иммунного ответа на ГАРДАСИЛ

Продолжительность иммунитета после полного графика иммунизации препаратом ГАРДАСИЛ не установлена. После пика в месяце 7 СГТ против всех типов ВПЧ снижались вплоть до месяца 24, а затем стабилизировались на уровнях выше исходного.

В протоколе 007 пиковые СГТ антител против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 наблюдались в месяце 7. СГТ снижались вплоть до месяца 24, а затем стабилизировались как минимум до месяца 60 (см. рисунок 4).

Рисунок 4.
Устойчивость ответов против ВПЧ после трехдозового режима введения препарата ГАРДАСИЛ



Подгруппы лиц, включенных в Протокол 018 и FUTURE II, наблюдались на предмет долгосрочной безопасности, иммуногенности и эффективности. Иммуноанализ Lumiplex на общее содержание IgG (IgG LIA) использовали для оценки стойкости иммунного ответа в дополнение к cLIA.

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

Во всех популяциях (девушки и женщины в возрасте от 9 до 23 лет, мальчики в возрасте от 9 до 15 лет) пиковые СГТ сLIA антител против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 наблюдались в месяце 7. После этого СГТ снижались с 24 по 48 месяц включительно, а затем в целом стабилизировались. Иммуитет после 3-дозовой схемы вакцинации наблюдался в течение периода до 14 лет после проведения вакцинации.

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

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

В этих исследованиях лица, которые были серонегативными по антителам против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 в сLIA, все еще были защищены от клинического заболевания после последующего наблюдения продолжительностью 14 лет у женщин в возрасте 16–23 лет.

Доказательства анamnестической реакции (иммунной памяти)

Доказательства анamnестического ответа наблюдались у вакцинированных лиц, которые были серопозитивны к соответствующему(-им) типу(-ам) ВПЧ до проведения вакцинации.

В исследовании по оценке способности индуцировать иммунную память лицам, получившим первичную серию вакцин из 3 доз, через 5 лет после начала проведения вакцинации была введена контрольная доза препарата ГАРДАСИЛ. Эти лица демонстрировали быстрый и сильный анamnестический ответ, который превышал СГТ антител против ВПЧ, наблюдаемые через 1 месяц после введения дозы 3 (месяц 7). СГТ через 1 неделю после введения провокационной дозы были в 0,9, 2,2, 1,2 и 1,4 раза выше, чем СГТ после дозы 3 для типов 6, 11, 16 и 18 соответственно. СГТ через 1 месяц после введения провокационной дозы были в 1,3, 4,2, 1,5 и 1,7 раза выше, чем СГТ после дозы 3 для типов 6, 11, 16 и 18 соответственно. Через 1 неделю после введения провокационной дозы у 87,2 %, 94,9 %, 86,4 % и 95,2 % лиц СГТ антител против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 были выше, чем те, которые были обнаружены в месяце 60.

Кроме того, подгруппа лиц, получивших 3 дозы первичной серии вакцины, стала номинально серонегативной по антителам против ВПЧ типа 18 к месяцу 60. Хотя эти лица были номинально серонегативными по антителам против ВПЧ типа 18, среди них не было обнаружено ни одного случая заболевания, связанного с ВПЧ типа 18. Они также показали иммунную память: когда этим лицам вводили провокационную дозу препарата ГАРДАСИЛ (в месяце 60), 93 % и 97 % стали серопозитивными по антителам против ВПЧ типа 18 через 1 неделю и 1 месяц после введения провокационной дозы соответственно; 73 % имели уровни антител против ВПЧ типа 18 через 1 месяц после заражения, которые были выше, чем уровень таковых через 7 месяцев (1 месяц после введения дозы 3).

Устойчивость иммунного ответа в исследованиях фазы III у девушек и женщин в возрасте от 9 до 26 лет препарата ГАРДАСИЛ

Серопозитивность по антителам против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 была самой высокой в месяце 7, а затем снижалась во временных точках персистенции.

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

Снижение процента серопозитивности для ответов против ВПЧ типа 18 превышало снижение процента серопозитивности для ответов против ВПЧ типов 6, 11 и 16. Несмотря на это снижение, эффективность вакцины оставалась высокой во всех возрастных группах. В популяции PPE в исследованиях FUTURE I и FUTURE II эффективность против ЦИН класса 2/3 или AIS, обусловленной ВПЧ типа 18, составляла 100,0 % (95 % ДИ: 86,6 %, 100,0 %), а эффективность в отношении ЦИН (любого класса) или AIS, связанной с ВПЧ типа 18, составляла 98,4 % (95 % ДИ: 90,6 %, 100,0 %).

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

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

В месяце 7 в популяции участников, выполнивших требования протокола, иммунный ответ у девочек в возрасте 9–13 лет (n = 241), получивших 2 дозы препарата ГАРДАСИЛ (в 0, 6 месяцев), не уступал и количественно превышал иммунный ответ у женщин в возрасте 16–26 лет (n = 246), получивших 3 дозы препарата ГАРДАСИЛ (в 0, 2, 6 месяцев).

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

Иммунитет после двухдозового режима наблюдался в течение 10 лет после проведения вакцинации. При 120-месячном последующем наблюдении СГТ у девочек (2 дозы, n = 35) не уступали СГТ у женщин (3 дозы, n = 30) для всех 4 типов ВПЧ. Среди девочек, получающих 2 дозы вакцины, уровни серопозитивности были > 95 % для ВПЧ типов 6, 11 и 16, а также > 80 % для ВПЧ типа 18 в cLIA.

В том же исследовании у девочек в возрасте 9–13 лет иммунный ответ после 2-дозового режима в целом был численно ниже, чем после 3-дозового (n = 248 в месяце 7; n = 82 в месяце 36; n = 51 в месяце 60). Клиническая значимость этих результатов неизвестна.

Гибкость графика

Все участники, оцениваемые в популяциях PPE в исследованиях фазы II и III, получали 3-дозовый режим введения препарата ГАРДАСИЛ в течение 1 года, независимо от интервала между дозами. Анализ данных об иммунном ответе показывает, что гибкость ± 1 месяц при введении дозы 2 (т. е. с месяца 1 по месяц 3 в схеме проведения вакцинации) и гибкость ± 2 месяца при введении дозы 3 (т. е. с 4 по 8 месяц в схеме вакцинации) не оказывают существенного влияния на иммунный ответ на ГАРДАСИЛ (см. раздел «График иммунизации»).

Исследования с другими вакцинами

Н-В-VAX II (вакцина против гепатита В (рекомбинантная))

Безопасность и иммуногенность одновременного введения препарата ГАРДАСИЛ с Н-В-VAX II (вакцина против гепатита В (рекомбинантная)) (один и тот же визит, инъекции в разные места и в разные конечности) оценивали в рандомизированном исследовании у 1871 женщины в возрасте от 16 до 24 лет на момент включения в исследование. Иммунный ответ и профиль безопасности как для Н-В-VAX II [вакцина против гепатита В (рекомбинантная)], так и препарата ГАРДАСИЛ были одинаковыми независимо от того, вводились ли они во время одного и того же визита или во время разных визитов.

Репевакс (вакцина против дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная, компонентная))

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

и полиомиелита (инактивированная) (адсорбированная, с уменьшенным содержанием антигенов)
Безопасность и иммуногенность одновременного введения препарата ГАРДАСИЛ с Репеваксом [вакцина против дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная, компонентная) и полиомиелита (инактивированная) (адсорбированная, с уменьшенным содержанием антигенов)] (один и тот же визит, инъекции в разные места) оценивались в рандомизированном исследовании у 843 мальчиков и девочек в возрасте от 11 до 17 лет на момент включения в исследование. Одновременное введение препарата ГАРДАСИЛ с препаратом Репевакс [вакцина против дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная, компонентная) и полиомиелитная (инактивированная) вакцина (адсорбированная, с пониженным содержанием антигенов)] не влияет на гуморальный ответ на любой из компонентов любой вакцины. Кроме того, профиль безопасности в целом был аналогичным (см. разделы «Побочные эффекты», «Одновременное введение с другими вакцинами»).

Менактра [менингококковая (группы А, С, Y и W-135) полисахаридная конъюгированная вакцина против дифтерийного анатоксина) и Адасель (вакцина для профилактики столбняка, дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена) и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная (Tdap)]

Безопасность и иммуногенность одновременного введения препарата ГАРДАСИЛ с препаратами Менактра [менингококковая (группы А, С, Y и W-135) полисахаридная конъюгированная вакцина против дифтерийного анатоксина) и Адасель (вакцина для профилактики столбняка, дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена) и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная (Tdap)] (один и тот же визит, инъекции в разные места) были оценены в ходе рандомизированного исследования у 1040 мальчиков и девочек в возрасте от 11 до 17 лет на момент включения в исследование. Одновременное введение препарата ГАРДАСИЛ с препаратами Менактра [менингококковая (группы А, С, Y и W-135) полисахаридная конъюгированная вакцина против дифтерийного анатоксина) и Адасель (вакцина для профилактики столбняка, дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена) и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная (Tdap)] не влияет на гуморальный ответ на любой из компонентов любой из вакцин. Кроме того, профиль безопасности в целом был аналогичным (см. разделы «Побочные эффекты», «Одновременное введение с другими вакцинами»).

ДАТА ПЕРЕСМОТРА сентябрь 2022 г.

WHO-PI-V501-I-092022