

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

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

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 dose (0.5 ml) contains approximately:

Human Papillomavirus <sup>1</sup> Type 6 L1 protein <sup>2,3</sup>	30 micrograms
Human Papillomavirus <sup>1</sup> Type 11 L1 protein <sup>2,3</sup>	40 micrograms
Human Papillomavirus <sup>1</sup> Type 16 L1 protein <sup>2,3</sup>	60 micrograms
Human Papillomavirus <sup>1</sup> Type 18 L1 protein <sup>2,3</sup>	40 micrograms
Human Papillomavirus <sup>1</sup> Type 31 L1 protein <sup>2,3</sup>	20 micrograms
Human Papillomavirus <sup>1</sup> Type 33 L1 protein <sup>2,3</sup>	20 micrograms
Human Papillomavirus <sup>1</sup> Type 45 L1 protein <sup>2,3</sup>	20 micrograms
Human Papillomavirus <sup>1</sup> Type 52 L1 protein <sup>2,3</sup>	20 micrograms
Human Papillomavirus <sup>1</sup> Type 58 L1 protein <sup>2,3</sup>	20 micrograms

<sup>1</sup>Human Papillomavirus = HPV.

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

<sup>3</sup>Adsorbed on amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate adjuvant (0.5 milligrams Al).

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Suspension for injection.  
 Clear liquid with white precipitate.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Gardasil 9 is indicated for active immunisation of girls and women 9 to 26 years of age against the following HPV diseases:

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

Gardasil 9 is indicated for active immunisation of boys and men 9 to 26 years of age against the following HPV diseases:

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

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

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

#### **4.2 Posology and method of administration**

##### Posology

###### *Girls and Boys 9 to and including 14 years of age at time of first injection*

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

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

###### *Women and Men 15 years of age and older at time of first injection*

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

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

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

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

The need for a booster dose has not been established.

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

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

###### *Paediatric population (girls and boys <9 years of age)*

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

###### *Woman population ≥ 27 years of age*

The safety and efficacy of Gardasil 9 in women 27 years of age and older have not been studied (see section 5.1).

##### Method of administration

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

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

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

#### **4.3 Contraindications**

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

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

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

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

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

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

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

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

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

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

Gardasil 9 does not prevent lesions due to a vaccine HPV type in individuals infected with that HPV type at the time of vaccination (see section 5.1).

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

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

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

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

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

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

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

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

##### Use with other vaccines

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

##### Use with hormonal contraceptives

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

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### Pregnancy

A large amount of data on pregnant women (more than 1000 pregnancy outcomes) indicates no malformative nor foeto/ neonatal toxicity of Gardasil 9 (see section 5.1).

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

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

##### Breast-feeding

Gardasil 9 can be used during breast-feeding.

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

##### Fertility

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

## 4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

## 4.8 Undesirable effects

### A. Summary of the safety profile

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

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

### B. Tabulated summary of adverse reactions

#### Clinical Trials

Adverse reactions considered as being at least possibly related to vaccination have been categorised by frequency.

Frequencies are reported as:

- Very common ( $\geq 1/10$ )
- Common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

Table 1: Adverse reactions following administration of Gardasil 9 occurring with a frequency of at least 1.0% from clinical trials

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Common	Dizziness
Gastrointestinal disorders	Common	Nausea
General disorders and administration site conditions	Very common	At the injection-site: pain, swelling, erythema
	Common	Pyrexia, fatigue, At the injection-site: pruritus, bruising

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

#### Post-Marketing Experience

The following adverse experiences have been spontaneously reported during post-approval use of qHPV vaccine and may also be seen in post-marketing experience with Gardasil 9. The

post-marketing safety experience with qHPV vaccine is relevant to Gardasil 9 since the vaccines contain L1 HPV proteins of 4 of the same HPV types.

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

Infections and infestations: Injection-site cellulitis.

Blood and lymphatic system disorders: Idiopathic thrombocytopenic purpura, lymphadenopathy.

Immune system disorders: Hypersensitivity reactions including anaphylactic/anaphylactoid reactions, bronchospasm and urticaria.

Nervous system disorders: Acute disseminated encephalomyelitis, Guillain-Barré syndrome, syncope sometimes accompanied by tonic-clonic movements.

Gastrointestinal disorders: Vomiting.

Musculoskeletal and connective tissue disorders: Arthralgia, myalgia.

General disorders and administration site conditions: Asthenia, chills, malaise.

#### Reporting of suspected adverse reactions

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

#### **4.9 Overdose**

No cases of overdose have been reported.

### **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

#### **5.1 Pharmacodynamic properties**

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

#### Mechanism of action

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

Based on epidemiology studies, Gardasil 9 is anticipated to protect against the HPV types that cause approximately: 90% of cervical cancers, more than 95% of adenocarcinoma *in situ* (AIS), 75-85% of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3), 85-90% of HPV related vulvar cancers, 90-95% of HPV related high-grade vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3), 80-85% of HPV related vaginal cancers, 75-85% of HPV related high-grade vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN 2/3), 90-95% of HPV related anal cancer, 85-90% of HPV related high-grade anal intraepithelial neoplasia (AIN2/3), and 90% of genital warts.

The indication of Gardasil 9 is based on:

- non-inferior immunogenicity between Gardasil 9 and the qHPV vaccine for HPV Types 6, 11, 16 and 18 in girls and women 9 to 26 years of age; consequently, efficacy for Gardasil 9 against persistent infection and disease related to HPV Types 6, 11, 16, or 18 can be inferred to be comparable to that of the qHPV vaccine.
- demonstration of efficacy against persistent infection and disease related to HPV Types 31, 33, 45, 52 and 58 in girls and women 16 to 26 years of age, and
- demonstration of non-inferior immunogenicity against the Gardasil 9 HPV Types in boys and girls 9 to 15 years of age and men 16 to 26 years of age, compared to girls and women 16 to 26 years of age.

#### Clinical studies for qHPV vaccine

#### **Efficacy in 16-26 year-old women and men**

Efficacy was assessed in 6 placebo-controlled, double-blind, randomized Phase II and III clinical studies evaluating 28,413 individuals (20,541 girls and women 16 through 26 years of age, 4,055 boys and men 16 through 26 years of age, 3,817 women 24 through 45 years of age). The qHPV vaccine was efficacious in reducing the incidence of CIN (any grade including CIN 2/3); AIS; genital warts; VIN 2/3; and VaIN 2/3 related to vaccine HPV types 6, 11, 16, or 18 in those girls and women who were PCR negative and seronegative at baseline (Table 2). The qHPV vaccine was efficacious in reducing the incidence of genital warts related to vaccine HPV types 6 and 11 in boys and men who were PCR negative and seronegative at baseline. Efficacy against penile/perineal/perianal intraepithelial neoplasia (PIN) grades 1/2/3 or penile/perineal/perianal cancer was not demonstrated as the number of cases was too limited to reach statistical significance (Table 2). The qHPV vaccine was efficacious in reducing the incidence of anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 2 and 3 related to vaccine HPV types 6, 11, 16, and 18 in boys and men who were PCR negative and seronegative at baseline (Table 2).

Table 2: Analysis of Efficacy of qHPV vaccine in the PPE\* Population for Vaccine HPV Types

<b>Disease Endpoints</b>	<b>qHPV</b>		<b>Placebo Control</b>		<b>% Efficacy (95% CI)</b>
	N	Number of cases	N	Number of cases	
<b>16- Through 26-Year-Old Girls and Women<sup>†</sup></b>					
<b>HPV 16- or 18-related CIN 2/3 or AIS**</b>	8493	2	8464	112	98.2 (93.5, 99.8)
<b>HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related CIN (CIN 1, CIN 2/3) or AIS</b>	7864	9	7865	225	96.0 (92.3, 98.2)
<b>HPV 6-, 11-, 16- or 18-related VIN 2/3</b>	7772	0	7744	10	100.0 (67.2, 100.0)
<b>HPV 6-, 11-, 16- or 18-related VaIN 2/3</b>	7772	0	7744	9	100.0 (55.4, 100.0)
<b>HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related Genital Warts</b>	7900	2	7902	193	99.0 (96.2, 99.9)
<b>16- Through 26-Year-Old Boys and Men</b>					
<b>External HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related Genital Lesions***</b>	1394	3	1404	32	90.6 (70.1, 98.2)
<b>HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related Genital Warts***</b>	1394	3	1404	28	89.3 (65.3, 97.9)
<b>HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related PIN 1/2/3***</b>	1394	0	1404	4	100.0 (-52.1, 100.0)
<b>HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related AIN 2/3****</b>	194	3	208	13	74.9 (8.8, 95.4)

\*The PPE population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within 1 year of enrolment, did

not have major deviations from the study protocol, and were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1 and through 1 month postdose 3 (Month 7).

<sup>†</sup>Analyses of the combined trials were prospectively planned and included the use of similar study entry criteria. N=Number of individuals with at least 1 follow-up visit after Month 7.

CI=Confidence Interval.

\*\*Patients were followed for up to 4 years (median 3.6 years)

\*\*\*Median duration of follow-up 2.4 years

\*\*\*\*Median duration of follow-up was 2.15 years

### **Efficacy in 24–45 year-old women**

The efficacy of qHPV vaccine in 24- through 45-year-old women was assessed in 1 placebo-controlled, double-blind, randomized Phase III clinical study (Protocol 019, FUTURE III) including a total of 3,817 women.

In the PPE population, the efficacy of qHPV vaccine against the combined incidence of HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related persistent infection, genital warts, vulvar and vaginal lesions, CIN of any grade, AIS, and cervical cancers was 88.7% (95% CI: 78.1, 94.8). The efficacy of qHPV vaccine against the combined incidence of HPV 16- or 18-related persistent infection, genital warts, vulvar and vaginal lesions, CIN of any grade, AIS, and cervical cancers was 84.7% (95% CI: 67.5, 93.7).

### **Long-term efficacy studies**

A subset of subjects is currently being followed up for 10 to 14 years after qHPV vaccination for safety, immunogenicity and protection against clinical diseases related to HPV types 6/11/16/18.

Persistence of antibody response (postdose 3) has been observed for 10 years in girls and boys who were 9-15 years of age at time of vaccination; 9 years in women, 16-23 years of age at time of vaccination; 6 years in men, 16-26 years of age at time of vaccination; and 8 years in women, 24-45 years of age at time of vaccination.

In the long-term extension registry study for 16-23 year-old women vaccinated with qHPV vaccine in the base study (n=1,984), no cases of HPV diseases (HPV types 6/11/16/18 related high-grade CIN) were observed up to approximately 10 years. In this study, a durable protection was statistically demonstrated to approximately 8 years.

In long-term extensions of clinical studies, protection has been observed postdose 3 in the PPE population. The PPE population consisted of individuals:

- who received all 3 vaccinations within 1 year of enrolment, did not have major deviations from the study protocol,
- were seronegative to the relevant HPV type(s) (types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1, and among subjects 16 years and older at enrolment in the base study, were PCR negative to the relevant HPV type(s) prior to dose 1 through one month postdose 3 (Month 7).

In these extensions clinical studies, no cases of high-grade intraepithelial neoplasia and no cases of genital warts were observed in subjects who received qHPV vaccine in the base study:

- through 10.7 years in girls (n=369) and 10.6 years in boys (n=326), 9-15 years of age at time of vaccination (median follow-up of 10.0 years and 9.9 years, respectively);
- through 9.6 years in men (n=918), 16-26 years of age at time of vaccination (median follow-up of 8.5 years); and
- through 8.4 years in women (n=684), 24-45 years of age at time of vaccination (median follow-up of 7.2 years).

### **Efficacy in HIV infected subjects**

A study documenting safety and immunogenicity of qHPV vaccine has been performed in 126 HIV infected subjects aged from 7-12 years with baseline CD4%  $\geq 15$  and at least 3 months of highly active

antiretroviral therapy (HAART) for subjects with a CD4% <25 (of which 96 received qHPV vaccine). Seroconversion to all four antigens occurred in more than 96% of the subjects. The Geometric Mean Titers (GMTs) were somewhat lower than reported in non-HIV infected subjects of the same age in other studies. The clinical relevance of the lower response is unknown. The safety profile was similar to non-HIV infected subjects in other studies. The CD4% or plasma HIV RNA was not affected by vaccination.

### Clinical studies for Gardasil 9

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

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

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

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

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

Protocol 003 evaluated immunogenicity of Gardasil 9 in men 16 through 26 years of age and women 16 through 26 years of age (1,103 Heterosexual Men [HM]; 313 Men Who Have Sex with Men [MSM]; and 1,099 women receiving Gardasil 9).

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

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

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

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

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

Comparison of Gardasil 9 with qHPV vaccine with respect to HPV types 6, 11, 16, and 18 were conducted in a population of 16- through 26-year-old women from Protocol 001 and 9- through 15-year-old girls from GDS01C/Protocol 009.

A statistical analysis of non-inferiority was performed at Month 7 comparing cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 GMTs between individuals administered Gardasil 9 and individuals administered Gardasil. Immune responses, measured by GMT, for Gardasil 9 were non-inferior to immune responses for Gardasil (Table 3). In clinical studies 99.6% to 100% who received

Gardasil 9 became seropositive for antibodies against all 9 vaccine types by Month 7 across all groups tested.

Table 3: Comparison of immune responses (based on cLIA) between Gardasil 9 and qHPV vaccine for HPV Types 6, 11, 16, and 18 in the PPI\* population of 9- through 26-year-old girls and women

POPULATION	Gardasil 9		qHPV Vaccine		Gardasil 9/ qHPV Vaccine	
	N (n)	GMT (95% CI) mMU <sup>§</sup> /mL	N (n)	GMT (95% CI) mMU <sup>§</sup> /mL	GMT Ratio	(95% CI) <sup>#</sup>
<b>Anti-HPV 6</b>						
9 to 15-years of age	300 (273)	1679.4 (1518.9, 1856.9)	300 (261)	1565.9 (1412.2, 1736.3)	1.07	(0.93, 1.23)
16 to 26-years of age	6792 (3993)	893.1 (871.7, 915.1)	6795 (3975)	875.2 (854.2, 896.8)	1.02	(0.99, 1.06) <sup>¶</sup>
<b>Anti-HPV 11</b>						
9 to 15-years of age	300 (273)	1315.6 (1183.8, 1462.0)	300 (261)	1417.3 (1274.2, 1576.5)	0.93	(0.80, 1.08)
16 to 26-years of age	6792 (3995)	666.3 (649.6, 683.4)	6795 (3982)	830.0 (809.2, 851.4)	0.80	(0.77, 0.83) <sup>¶</sup>
<b>Anti-HPV 16</b>						
9 to 15-years of age	300 (276)	6739.5 (6134.5, 7404.1)	300 (270)	6887.4 (6220.8, 7625.5)	0.97	(0.85, 1.11) <sup>¶</sup>
16 to 26-years of age	6792 (4032)	3131.1 (3057.1, 3206.9)	6795 (4062)	3156.6 (3082.3, 3232.7)	0.99	(0.96, 1.03) <sup>¶</sup>
<b>Anti-HPV 18</b>						
9 to 15-years of age	300 (276)	1956.6 (1737.3, 2203.7)	300 (269)	1795.6 (1567.2, 2057.3)	1.08	(0.91, 1.29) <sup>¶</sup>
16 to 26-years of age	6792 (4539)	804.6 (782.7, 827.1)	6795 (4541)	678.7 (660.2, 697.7)	1.19	(1.14, 1.23) <sup>¶</sup>

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

<sup>§</sup>mMU=milli-Merck units.

<sup>#</sup>p-value <0.001.

<sup>#</sup>Demonstration of non-inferiority required that the lower bound of the 95% CI of the GMT ratio be greater than 0.67.

CI=Confidence Interval.

GMT=Geometric Mean Titers.

cLIA= Competitive Luminex Immunoassay.

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

n= Number of individuals contributing to the analysis.

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

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

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

Table 4: Analysis of efficacy of Gardasil 9 against HPV Types 31, 33, 45, 52, and 58 in the PPE<sup>‡</sup> population 16- through 26-year-old women

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

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

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

n=Number of individuals contributing to the analysis

<sup>§</sup>Persistent infection detected in samples from two or more consecutive visits 6 months ( $\pm 1$  month visit windows) apart.

<sup>¶</sup>Persistent infection detected in samples from three or more consecutive visits 6 months ( $\pm 1$  month visit windows) apart.

<sup>#</sup>Papanicolaou test.

CI=Confidence Interval.

ASC-US=Atypical squamous cells of undetermined significance.

HR=High Risk.

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

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

<sup>a</sup> no cases of cervical cancer, VIN2/3, vulvar and vaginal cancer were diagnosed in the PPE population

<sup>†</sup> loop electrosurgical excision procedure (LEEP) or conisation

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

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

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

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

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

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

The efficacy of Gardasil 9 against cervical biopsy related to HPV Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 compared to qHPV vaccine was 95.9% (95% CI 92.7; 97.9) with 11/6016 versus 262/6018 cases. The efficacy of Gardasil 9 against cervical definitive therapy (including loop electrosurgical excision procedure [LEEP] or conisation) related to HPV Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 compared to qHPV vaccine was 90.7% (95% CI 76.3; 97.0) with 4/6016 versus 43/6018 cases.

### **Immunogenicity**

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

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

### **Immune response to Gardasil 9 at month 7 across all clinical studies**

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

Gardasil 9 induced robust anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52, and anti-HPV 58 responses measured at Month 7 (Table 5). In clinical studies 99.6% to 100% who received Gardasil 9 became seropositive for antibodies against all 9 vaccine types by Month 7 across all groups tested. GMTs were higher in girls and boys than in 16-through 26-year-old women, and higher in boys than in girls and women.

Table 5: Summary of month 7 Anti-HPV cLIA Geometric Mean Titers in the PPI\* population

<b>Population</b>	<b>N</b>	<b>n</b>	<b>GMT (95% CI) mMU<sup>§</sup>/mL</b>
<b>Anti-HPV 6</b>			
9 to 15-year-old girls	2805	2349	1744.6 (1684.7, 1806.7)
9 to 15-year-old boys	1239	1055	2085.3 (1984.2, 2191.6)
16 to 26-year-old women	7260	4321	893.7 (873.5, 914.3)
<b>Anti-HPV 11</b>			
9 to 15-year-old girls	2805	2350	1289.7 (1244.3, 1336.8)
9 to 15-year-old boys	1239	1055	1469.2 (1397.7, 1544.4)
16 to 26-year-old women	7260	4327	669.3 (653.6, 685.4)
<b>Anti-HPV 16</b>			
9 to 15-year-old girls	2805	2405	7159.9 (6919.7, 7408.5)
9 to 15-year-old boys	1239	1076	8444.9 (8054.2, 8854.5)
16 to 26-year-old women	7260	4361	3159.0 (3088.6, 3231.1)
<b>Anti-HPV 18</b>			
9 to 15-year-old girls	2805	2420	2085.5 (2002.2, 2172.3)
9 to 15-year-old boys	1239	1074	2620.4 (2474.3, 2775.2)
16 to 26-year-old women	7260	4884	809.9 (789.2, 831.1)
<b>Anti-HPV 31</b>			
9 to 15-year-old girls	2805	2397	1883.3 (1811.3, 1958.1)
9 to 15-year-old boys	1239	1069	2173.5 (2057.0, 2296.6)
16 to 26-year-old women	7260	4806	664.8 (647.4, 682.6)
<b>Anti-HPV 33</b>			
9 to 15-year-old girls	2805	2418	960.6 (927.5, 994.9)
9 to 15-year-old boys	1239	1076	1178.6 (1120.9, 1239.4)
16 to 26-year-old women	7260	5056	419.2 (409.6, 429.1)
<b>Anti-HPV 45</b>			
9 to 15-year-old girls	2805	2430	728.7 (697.6, 761.2)
9 to 15-year-old boys	1239	1079	841.7 (790.0, 896.7)
16 to 26-year-old women	7260	5160	254.1 (247.0, 261.5)
<b>Anti-HPV 52</b>			
9 to 15-year-old girls	2805	2426	978.2 (942.8, 1015.0)
9 to 15-year-old boys	1239	1077	1062.2 (1007.2, 1120.2)
16 to 26-year-old women	7260	4792	382.4 (373.0, 392.0)
<b>Anti-HPV 58</b>			
9 to 15-year-old girls	2805	2397	1306.0 (1259.8, 1354.0)
9 to 15-year-old boys	1239	1072	1545.8 (1470.6, 1624.8)
16 to 26-year-old women	7260	4818	489.2 (477.5, 501.2)

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

<sup>§</sup>mMU=milli-Merck Units.

cLIA=Competitive Luminex Immunoassay.

CI=Confidence Interval.

GMT=Geometric Mean Titers.

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

n= Number of individuals contributing to the analysis.

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

On the basis of this immunogenicity bridging, the efficacy of Gardasil 9 in 9- through 15-year-old girls and boys is inferred.

Anti-HPV antibody GMTs at Month 7 among 16- through 26-year-old boys and men (HM) were comparable to anti-HPV antibody GMTs among 16- through 26-year-old girls and women. High immunogenicity in 16- through 26-year-old MSM was also observed, although lower than in HM, similarly to qHPV vaccine. These results support the efficacy of Gardasil 9 in the male population.

No studies have been conducted in women older than 26 years of age. In women 27- through 45 years of age, efficacy of Gardasil 9 for the 4 original types is expected based on (1) high efficacy of qHPV vaccine in women 16- through 45 years of age and (2) comparable immunogenicity of Gardasil 9 and qHPV vaccine in girls and women 9- through 26 years of age.

### **Persistence of immune response to Gardasil 9 using a 3-dose schedule**

The persistence of antibody response following a 3-dose schedule of vaccination with Gardasil 9 is being studied in a subset of individuals who will be followed up for at least 10 years after vaccination for safety, immunogenicity and effectiveness.

In 9-15 year-old boys and girls (Protocol 002), persistence of antibody response has been demonstrated for at least 3 years; depending on HPV type, 93 to 99% of subjects were seropositive.

In 16-26 year-old women (Protocol 001), persistence of antibody response has been demonstrated for at least 3.5 years; depending on HPV type, 78-98% of subjects were seropositive. Efficacy was maintained in all subjects regardless of seropositivity status for any vaccine HPV type through the end of the study (up to 67 months postdose 3; median follow-up duration of 43 months postdose 3).

GMTs for HPV-6, -11, -16 and -18 were numerically comparable in subjects who received qHPV vaccine or Gardasil 9 for at least 3.5 years.

### **Administration of Gardasil 9 to girls and women previously vaccinated with qHPV vaccine**

Protocol 006 evaluated the immunogenicity of Gardasil 9 in 921 girls and women (12 through 26 years of age) who had previously been vaccinated with qHPV vaccine. For subjects receiving Gardasil 9 after receiving 3 doses of qHPV vaccine, there was an interval of at least 12 months between completion of vaccination with qHPV vaccine and the start of vaccination with Gardasil 9 with a 3-dose regimen (the time interval ranged from approximately 12 to 36 months).

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

### **Immune Responses to Gardasil 9 using a 2-dose schedule in girls and boys 9 through 14 years of age**

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

One month following the last dose of the assigned regimen, between 97.9% and 100% of subjects across all groups became seropositive for antibodies against the 9 vaccine HPV types. GMTs were higher in girls and boys who received 2 doses of Gardasil 9 (at either 0, 6 months or 0, 12 months) than 16 to 26-year-old girls and women who received 3 doses of Gardasil 9 (at 0, 2, 6 months) for each

of the 9 vaccine HPV types. On the basis of this immunogenicity bridging, the efficacy of a 2-dose regimen of Gardasil 9 in 9 to 14-year-old girls and boys is inferred.

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

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

#### Pregnancy

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

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

#### **5.2 Pharmacokinetic properties**

Not applicable.

#### **5.3 Preclinical safety data**

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

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

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

### **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

#### **6.1 List of excipients**

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

For adjuvant, see section 2.

#### **6.2 Incompatibilities**

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

#### **6.3 Shelf life**

3 years.

## 6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

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

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

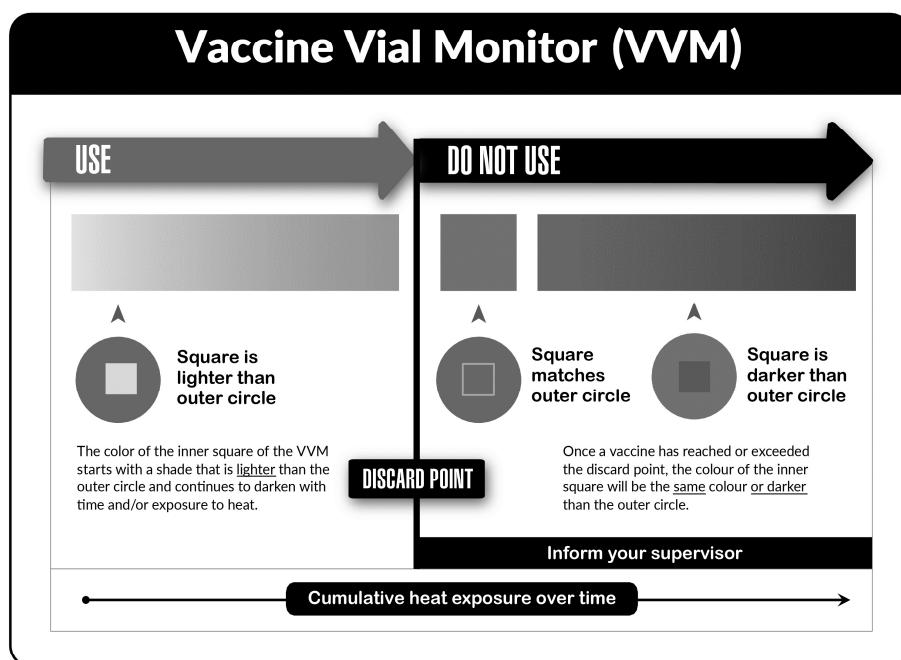
Stability data indicate that the vaccine components are stable for 72 hours when stored at temperatures from 8°C to 25°C or from 0°C to 2°C. At the end of this period Gardasil 9 should be used or discarded. These data are intended to guide healthcare professionals in case of temporary temperature excursion only.

## 6.5 Presentation

### Vials

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

**Figure 1: The Vaccine Vial Monitor**



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

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

## 6.6 Special precautions for disposal and other handling

Single use vial.

- Gardasil 9 may appear as a clear liquid with a white precipitate prior to agitation.
- Shake well before use to make a suspension. After thorough agitation, it is a white, cloudy liquid.
- Inspect the suspension visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Discard the vaccine if particulates are present and/or if it appears discoloured.
- Withdraw the 0.5 mL dose of vaccine from the single-dose vial using a sterile needle and syringe.
- Inject immediately using the intramuscular (IM) route, preferably in the deltoid area of the upper arm or in the higher anterolateral area of the thigh.
- The vaccine should be used as supplied. The full recommended dose of the vaccine should be used.

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

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

Satisfait à la partie A des directives de l'OMS sur les vaccins anti-papillomavirus humains recombinants à particules pseudo-virales

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Gardasil™9, suspension pour injection  
 Vaccin 9-valent contre le papillomavirus humain (recombinant)

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0,5 ml) contient environ :

Protéine L1 de papillomavirus humain <sup>1</sup> type 6 <sup>2,3</sup>	30 microgrammes
Protéine L1 de papillomavirus humain <sup>1</sup> type 11 <sup>2,3</sup>	40 microgrammes
Protéine L1 de papillomavirus humain <sup>1</sup> type 16 <sup>2,3</sup>	60 microgrammes
Protéine L1 de papillomavirus humain <sup>1</sup> type 18 <sup>2,3</sup>	40 microgrammes
Protéine L1 de papillomavirus humain <sup>1</sup> type 31 <sup>2,3</sup>	20 microgrammes
Protéine L1 de papillomavirus humain <sup>1</sup> type 33 <sup>2,3</sup>	20 microgrammes
Protéine L1 de papillomavirus humain <sup>1</sup> type 45 <sup>2,3</sup>	20 microgrammes
Protéine L1 de papillomavirus humain <sup>1</sup> type 52 <sup>2,3</sup>	20 microgrammes
Protéine L1 de papillomavirus humain <sup>1</sup> type 58 <sup>2,3</sup>	20 microgrammes

<sup>1</sup>Papillomavirus humain = PVH.

<sup>2</sup>Protéine L1 en forme de particules pseudo-virales produites dans des levures (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (souche 1895)) par une technologie d'ADN recombinant.

<sup>3</sup>Adsorbé sur un adjuvant d'aluminium hydroxyphosphate sulfate (0,5 milligrammes d'Al).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour injection.

Liquide transparent avec un précipité blanc.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Gardasil 9 est indiqué pour l'immunisation active de filles et de femmes âgées de 9 à 26 ans contre les maladies suivantes liées au VPH:

- Lésions prémalignes et cancers touchant le col de l'utérus, la vulve, le vagin et l'anus, causés par les types de VPH contenus dans le vaccin ;
- Verrues génitales (*Condyloma acuminata*) causées par des types de VPH particuliers.

Gardasil 9 est indiqué pour l'immunisation active de garçons et d'hommes âgés de 9 à 26 ans contre les maladies suivantes liées au VPH:

- Lésions prémalignes et cancers touchant l'anus, causés par les types de VPH contenus dans le vaccin ;

- Verrues génitales (Condyloma acuminata) causées par des types de VPH particuliers.

Les sections 4.4 et 5.1 contiennent des informations importantes concernant les données étayant ces indications.

Gardasil 9 doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

##### Posologie

###### *Garçons et filles âgés de 9 à 14 ans au moment de la première injection*

Gardasil 9 peut s'administrer selon un régime à 2 doses (cf. section 5.1). La deuxième dose doit être administrée 5 à 13 mois après la première. Si la deuxième dose de vaccin est administrée plus tôt que 5 mois après la première, une troisième dose devrait toujours être administrée.

Gardasil 9 peut s'administrer selon un régime à 3 doses (0, 2, 6 mois). La deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première ; la troisième dose doit être administrée au moins trois mois après la deuxième. Les trois doses doivent être administrées dans une période d'une année.

###### *Femmes et hommes âgés de 15 ans ou plus au moment de la première injection*

Gardasil 9 devrait être administré selon un régime à 3 doses (0, 2, 6 mois).

La deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première ; la troisième dose doit être administrée au moins trois mois après la deuxième. Les trois doses doivent être administrées dans une période d'une année.

Gardasil 9 doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

Il est recommandé que les personnes qui reçoivent une première dose de Gardasil 9 terminent le régime de vaccination avec Gardasil 9 (cf. section 4.4).

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

Aucune étude à régime mixte (interchangeabilité) de vaccins anti-VPH n'a été réalisée pour Gardasil 9.

Les sujets auparavant vaccinés par un régime 3 doses de vaccin quadrivalent anti-VPH des types 6, 11, 16 et 18 (Gardasil), désigné ci-après par le terme « vaccin PVHq », peuvent recevoir 3 doses de Gardasil 9 (cf. section 5.1).

###### *Population pédiatrique (filles et garçons âgés de moins de 9 ans)*

La sécurité et l'efficacité de Gardasil 9 n'ont pas été établies pour les filles et les garçons âgés de moins de 9 ans. Aucune donnée n'est disponible à ce sujet (cf. section 5.1).

###### *Population des femmes âgées de 27 ans et plus*

La sécurité et l'efficacité de Gardasil 9 n'a pas été étudiée chez les femmes âgées de 27 ans et plus (cf. section 5.1).

##### Mode d'administration

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

Gardasil 9 ne doit pas être injecté par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique. Le vaccin ne doit pas être mélangé dans la même seringue que d'autres vaccins et solutions.

Pour des instructions sur le maniement du vaccin avant l'administration, cf. section 6.6.

#### **4.3 Contre-indications**

Patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients décrits à la section 6.1.

Les patients ayant présenté une hypersensibilité après une administration précédente de Gardasil 9 ou de Gardasil ne doivent pas recevoir Gardasil 9.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

La décision de vacciner un patient doit se faire sous prise en compte du risque d'une exposition précédente au PVH et du bénéfice potentiel de la vaccination.

Comme pour tous les vaccins injectables, un traitement médical et une supervision appropriés doivent toujours être disponibles en cas de réactions anaphylactiques rares suite à l'administration du vaccin.

Une syncope (perte de conscience), parfois associée à une chute, peut se produire après, voire avant, toute vaccination, en particulier chez les adolescents, en réaction psychogénique à l'injection et à l'aiguille. Ce phénomène peut s'accompagner de divers signes neurologiques tels que des troubles visuels transitoires, une paresthésie et des mouvements tonico-cloniques pendant la récupération. Il convient donc d'observer les personnes vaccinées pendant environ 15 minutes après la vaccination. Il est important de mettre en place des procédures pour éviter les blessures dues aux pertes de conscience.

La vaccination devrait être repoussée si le patient souffre d'une maladie fébrile aiguë sévère. Cependant, la présence d'une infection mineure, telle qu'une infection légère des voies respiratoires supérieures ou une faible fièvre, n'est pas une contre-indication à l'immunisation.

Comme pour tout vaccin, la vaccination par Gardasil 9 peut ne pas assurer la protection chez toutes les personnes vaccinées.

Le vaccin les protègera uniquement contre les maladies causées par les types de PVH ciblés par le vaccin (cf. section 5.1). Il convient donc de continuer à utiliser des précautions appropriées contre les maladies sexuellement transmises.

Le vaccin n'est conçu que pour la prophylaxie ; il n'a aucun effet sur des infections actives au PVH ou une maladie clinique établie. Aucun effet thérapeutique n'a été démontré pour le vaccin. Le vaccin n'est donc pas indiqué pour le traitement des cancers du col de l'utérus, du vagin et de l'anus, des lésions dysplasiques cervicales, vulvaires, vaginales et anales de haut grade ou des verrues génitales. Il n'est pas non plus prévu pour prévenir la progression d'autres lésions établies liées au PVH.

Gardasil 9 ne prévient pas les lésions dues à un type de PVH contenu dans le vaccin chez les patients infectés par ce type de PVH au moment de la vaccination (cf. section 5.1).

La vaccination n'est pas un substitut au contrôle cervical de routine. Étant donné qu'aucun vaccin n'est efficace à 100% et que Gardasil 9 ne protège pas contre tous les types de PVH, ni contre les infections au PVH existant au moment de la vaccination, un contrôle cervical de routine reste indispensable et devrait suivre les recommandations locales.

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de Gardasil 9 chez des patients à réponse immunitaire réduite. La sécurité et l'immunogénicité d'un vaccin anti-PVHq ont été étudiées chez des patients âgés de 7 à 12 ans dont on savait qu'ils étaient infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (cf. section 5.1).

Les patients à réponse immunitaire réduite, que ce soit pour cause de thérapie immunosuppressive intense, de défaut génétique, d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou d'autres causes, ne répondront peut-être pas au vaccin.

Ce vaccin doit être administré avec précaution aux patients atteints de thrombocytopénie ou de troubles de la coagulation en raison des saignements pouvant survenir suite à l'administration intramusculaire chez ces patients.

Des études à long terme sont en cours pour déterminer la durée de la protection. (cf. section 5.1).

Il n'existe aucune donnée de sécurité, d'immunogénicité ou d'efficacité en faveur de l'interchangeabilité de Gardasil 9 avec des vaccins anti-PVH bivalents ou quadrivalents.

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

La sécurité et l'immunogénicité chez les patients ayant reçu de l'immunoglobuline ou des produits à base de sang pendant les 3 mois avant la vaccination n'ont fait l'objet d'aucun essai clinique.

##### Utilisation avec d'autres vaccins

Gardasil 9 peut s'administrer avec un rappel combiné contenant la diphtérie (d) et le téanos (T), combinés soit avec la pertussis [acellulaire, composante] (ap) et/ou la poliomyélite [inactivée] (IPV) (vaccins dTap, dT-IPV, dTap-IPV) sans interférence significative avec la réponse d'anticorps à l'un quelconque des composants de chacun de ces vaccins. Ceci repose sur les résultats d'un essai clinique où un vaccin dTap-IPV combiné a été administré avec la première dose de Gardasil 9 (cf. section 4.8).

##### Utilisation avec les contraceptifs hormonaux

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

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Une grande quantité de données sur les femmes enceintes (plus de 1000 grossesses arrivées à terme) n'indiquent aucune toxicité malformatrice ou fœtale/néonatale pour Gardasil 9 (cf. section 5.1).

Les essais animaux n'indiquent aucune toxicité reproductive (cf. section 5.3).

Toutefois, ces données sont considérées comme insuffisantes pour recommander l'utilisation de Gardasil 9 pendant la grossesse. La vaccination devrait être repoussée après le terme de la grossesse (cf. section 5.1).

##### Allaitement

Gardasil 9 peut être utilisé pendant l'allaitement.

Un total de 92 femmes allaient pendant la période de vaccination des études cliniques sur Gardasil 9. Dans les études, l'immunogénicité du vaccin était comparable entre les femmes allaitant et les femmes n'allaitant pas. En outre, le profil d'événements indésirables des femmes allaitant était comparable à celui des femmes de la population d'innocuité globale. Aucun événement indésirable sérieux lié au vaccin n'a été signalé chez les nourrissons allaités pendant la période de vaccination.

## Fertilité

Aucune donnée humaine sur l'effet de Gardasil 9 sur la fertilité n'est disponible. Les essais animaux n'indiquent aucun effet nocif pour la fertilité (cf. section 5.3).

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

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

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Dans 7 essais cliniques, des patients ont reçu Gardasil 9 le jour de l'inclusion et environ deux et six mois plus tard. La sécurité a été évaluée au moyen d'une surveillance par carte de rapport de vaccination (VRC, vaccination report card) pendant 14 jours après chaque injection de Gardasil 9. Un total de 15 776 patients (10 495 sujets âgés de 16 à 26 ans et 5 281 filles et garçons âgés de 9 à 15 ans à l'inclusion) ont reçu Gardasil 9. Peu de patients (0,1 %) ont abandonné pour cause d'événement indésirable.

Les réactions indésirables les plus fréquentes observées sous Gardasil 9 étaient les réactions indésirables au site d'injection (84,8 % des personnes vaccinées dans les cinq jours après une visite de vaccination) et les maux de tête (13,2 % des personnes vaccinées dans les 15 jours après une visite de vaccination). Les réactions indésirables étaient en général d'intensité légère à modérée.

### B. Tableau synoptique des réactions indésirables

#### Essais cliniques

Les réactions indésirables considérées comme étant au moins potentiellement liées à la vaccination ont été catégorisées par fréquence.

Les fréquences sont rapportées comme suit :

- Très fréquent ( $\geq 1/10$ )
- Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )

Tableau 1 : réactions indésirables suite à l'administration de Gardasil 9 survenant à une fréquence d'au moins 1,0 % dans les essais cliniques

<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Réactions indésirables</b>
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée
	Fréquent	Vertiges
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Au site d'injection : douleur, gonflement, érythème
	Fréquent	Pyrexie, épuisement, Au site d'injection : prurit, hématome

Dans un essai clinique chez 1 053 filles et garçons en bonne santé âgés de 11 à 15 ans, l'administration de la première dose de Gardasil 9 avec un vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos, la pertussis [acellulaire, composante] et un rappel de la poliomérite [inactivé] a suscité plus de réactions au site d'injection (gonflement, érythème), de céphalées et de pyrexie. Les différences observées étaient < 10 % et la plupart des sujets ont décrit les événements indésirables comme étant d'intensité légère à modérée (cf. section 4.5).

## Expérience post-AMM

Les événements indésirables suivants ont été signalés spontanément depuis l'autorisation des vaccins anti-PVHq et pourraient aussi se produire dans l'expérience post-AMM de Gardasil 9. L'expérience de sécurité post-AMM des vaccins anti-PVHq s'applique à Gardasil 9 puisque ces vaccins contiennent des protéines L1 de quatre mêmes types de PVH.

Étant donné que ces événements ont été signalés volontairement sur une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ou d'établir une relation de causalité 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 immunitaire : Réactions d'hypersensibilité, notamment réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, bronchospasme et urticaire.

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

Troubles gastro-intestinaux : Vomissements.

Affections musculo-squelettiques et systémiques : Arthralgie, myalgie.

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

## Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdose n'a été signalé.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, vaccins anti-papillomavirus, code ATC : J07BM03

## Mécanisme d'action

Gardasil 9 est un 9-valent recombinant adjuvanté non infectieux. Il est préparé à partir des particules pseudo-virales (PPV) hautement purifiées de la principale protéine de capside L1 des types de PVH (6, 11, 16, 18) contenus dans le vaccin anti-PVHq Gardasil et de cinq autres types de PVH (31, 33, 45, 52, 58). Il utilise le même adjuvant d'aluminium hydroxyphosphate sulfate amorphe qu'un vaccin anti-PVHq. Les PPV ne peuvent pas infecter des cellules, se reproduire ou causer des maladies. L'on suppose que l'efficacité des vaccins à PPV L1 passe par le développement d'une réponse immunitaire humorale.

Sur la base d'études d'épidémiologie, Gardasil 9 devrait protéger contre les types de PVH qui causent environ : 90% des cancers du col de l'utérus, plus de 95 % des adénocarcinomes in situ (AIS),

75-85 % des néoplasmes cervicaux intra-épithéliaux de haut grade (NCI 2/3), 85-90 % des cancers vulvaires liés au PVH, 90-95 % des néoplasmes vulvaires intra-épithéliaux de haut grade (NVI 2/3), 80-85 % des cancers vaginaux liés au PVH, 75-85 % des néoplasmes vaginaux intra-épithéliaux de haut grade (NVaI 2/3), 90-95 % des cancers anaux liés au PVH, 85-90 % néoplasmes anaux intra-épithéliaux de haut grade (NAI 2/3) et 90 % des verrues génitales.

L'indication de Gardasil 9 repose sur:

- une immunogénicité non inférieure pour Gardasil 9 et le vaccin anti-PVHq pour le PVH des types 6, 11, 16 et 18 chez les filles et les femmes âgées de 9 à 26 ans ; en conséquence, l'on peut inférer que l'efficacité de Gardasil 9 contre les infections et maladies persistantes liées aux PVH de types 6, 11, 16 ou 18 devrait être comparable à celle du vaccin anti-PVHq.
- efficacité démontrée contre les infections et maladies persistantes liées aux PVH de types 31, 33, 45, 52 et 58 chez les filles et les femmes âgées de 16 à 26 ans
- immunogénicité non inférieure démontrée contre les types de PVH de Gardasil 9 chez les garçons et filles âgés de 9 à 15 ans et les hommes âgés de 16 à 26 ans, par rapport aux filles et femmes âgées de 16 à 26 ans.

#### Études cliniques sur le vaccin anti-PVHq

#### **Efficacité chez les femmes et hommes âgés de 16 à 26 ans**

L'efficacité a été évaluée dans six études cliniques randomisées contrôlées par placebo, en double aveugle, de phases II et III, ayant inclus 28 413 patients (20 541 filles et femmes âgées de 16 à 26 ans, 4 055 garçons et hommes âgés de 16 à 26 ans et 3 817 femmes âgées de 24 à 45 ans). Le vaccin anti-PVHq a été efficace pour réduire l'incidence des NCI (tout grade, y compris NCI 2/3) ; des AIS ; des verrues génitales ; des NVI 2/3 ; et des NVaI 2/3 liés aux vaccins anti-PVH des types 6, 11, 16 ou 18 chez les filles et femmes PCR négatives et séronégatives à l'entrée dans l'étude (tableau 2). Le vaccin anti-PVHq a été efficace pour réduire l'incidence des verrues génitales liés aux vaccins anti-PVH des types 6 et 11 chez les garçons et hommes PCR négatifs et séronégatifs à l'entrée dans l'étude.

L'efficacité contre les néoplasmes péniens/périnéens/périanaux intra-épithéliaux (NPI) des grades 1/2/3 ou les cancers péniens/périnéens/périanaux n'a pas été démontrée, le nombre de cas étant trop restreint pour atteindre la significativité statistique (tableau 2). Le vaccin anti-PVHq a été efficace pour réduire l'incidence néoplasmes anaux intra-épithéliaux (NAI) des grades 2 et 3 liés aux vaccins anti-PVH des types 6, 11 et 16 chez les garçons et hommes PCR négatifs et séronégatifs à l'entrée dans l'étude (tableau 2).

Tableau 2 : Analyse d'efficacité du vaccin anti-PVHq dans la population PPE\* pour les types de vaccins anti-PVH

Critères d'évaluation pathologiques	PVHq		Placebo		% d'efficacité (IC à 95 %)
	N	Nombre de cas	N	Nombre de cas	
<b>Filles et femmes âgées de 16 à 26 ans<sup>†</sup></b>					
<b>NCI 2/3 ou AIS liés au PVH 16 ou 18**</b>	8 493	2	8 464	112	98,2 (93,5 - 99,8)
<b>NCI (NCI 1, NCI 2/3) ou AIS liés au PVH 6, 11, 16 ou 18</b>	7 864	9	7 865	225	96,0 (92,3 - 98,2)
<b>NVI 2/3 liés au PVH 6, 11, 16 ou 18</b>	7 772	0	7 744	10	100,0 (67,2 - 100,0)
<b>NVaI 2/3 liés au PVH 6, 11, 16 ou 18</b>	7 772	0	7 744	9	100,0 (55,4 - 100,0)
<b>Verrues génitales liées au PVH 6, 11, 16 ou 18</b>	7 900	2	7 902	193	99,0 (96,2 - 99,9)
<b>Garçons et hommes âgés de 16 à 26 ans</b>					
<b>Lésions génitales externes liées au PVH 6, 11, 16 ou 18***</b>	1 394	3	1 404	32	90,6 (70,1 - 98,2)
<b>Verrues génitales liées au PVH 6, 11, 16 ou 18***</b>	1 394	3	1 404	28	89,3 (65,3 - 97,9)
<b>NPI 1/2/3 liés au PVH 6, 11, 16 ou 18***</b>	1 394	0	1 404	4	100,0 ([-52],1 - 100,0)
<b>NAI 2/3 liés au PVH 6, 11, 16 ou 18****</b>	194	3	208	13	74,9 (8,8 - 95,4)

\*La population PPE était constituée des patients ayant reçu les 3 vaccinations sur une période d'un an après l'inclusion, n'ont pas dévié significativement du protocole d'étude et étaient naïfs (PCR négatifs et séronégatifs) au(x) type(s) de PVH concernés (6, 11, 16 et 18) avant la dose 1 et jusqu'à 1 mois post-dose 3 (mois 7).

<sup>†</sup>Des analyses des essais combinés avaient été prévues prospectivement, avec des critères d'inclusion similaires.

N=nombre de patients ayant eu au moins une visite de suivi après le mois 7.

IC = intervalle de confiance.

\*\*Les patients ont été suivis sur 4 ans au maximum (en médiane 3,6 ans)

\*\*\*Durée médiane du suivi : 2,4 ans

\*\*\*\*La durée médiane du suivi était de 2,15 ans

### Efficacité chez les femmes âgées de 24 à 45 ans

L'efficacité du vaccin anti-PVHq chez les femmes âgées de 24 à 45 ans a été évaluée dans une étude clinique randomisée contrôlée par placebo, randomisée, de phase III (protocole 019, FUTURE III) avec un total de 3 817 femmes.

Dans la population PPE, l'efficacité du vaccin PVHq contre l'incidence combinée des infections persistantes, des verrues génitales, des lésions vulvaires et vaginales, des NCI de tout grade, des AIS et des cancers cervicaux, liés au PVH 6, 11, 16 ou 18 était de 88,7 % (IC à 95 % : 78,1 - 94,8).

L'efficacité du vaccin PVHq contre l'incidence combinée des infections persistantes, des verrues génitales, des lésions vulvaires et vaginales, des NCI de tout grade, des AIS et des cancers cervicaux, liés au PVH 16 ou 18 était de 84,7 % (IC à 95 % : 67,5 - 93,7).

### Études d'efficacité à long terme

Un sous-ensemble de sujets est en cours de suivi sur 10 à 14 ans après une vaccination anti-PVHq pour évaluer la sécurité, l'immunogénicité et la protection contre les maladies cliniques liées au PVH des types 6/11/16/18.

Une réaction d'anticorps persistante (post-dose 3) a été observée pendant 10 ans chez les filles et garçons âgés de 9 à 15 ans au moment de la vaccination ; 9 ans chez les femmes âgées de 16 à 23 ans au moment de la vaccination ; 6 ans chez hommes âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination ; 8 ans chez les femmes âgées de 24 à 45 ans au moment de la vaccination.

Dans l'étude d'extension à long terme pour les femmes de 16 à 23 ans ayant reçu le vaccin anti-PVHq dans l'étude de base ( $n=1\ 984$ ), aucun cas de maladie due au PVH (NCI de haut grade lié PVH des types 6/11/16/18) n'a été observé pendant une période d'environ 10 ans. Dans cette étude, une protection durable a été démontrée statistiquement pendant environ 8 ans.

Dans les extensions à long terme des études cliniques, la protection a été observée post-dose 3 dans la population PPE. La population PPE était constituée des patients :

- qui ont reçu les 3 vaccinations en l'espace d'un an après l'inclusion, n'ont pas dévié significativement du protocole d'étude,
- étaient séronégatifs au(x) type(s) de PVH concernés (6, 11, 16 et 18) avant la dose 1 et, pour les sujets âgés de 16 ans ou plus lors de l'inclusion dans l'étude de base, étaient PCR négatifs au(x) type(s) de PVH concernés avant la dose 1 et jusqu'à un mois après la dose 3 (mois 7).

Dans ces études cliniques d'extension, aucun cas de néoplasme intra-épithélial de haut grade ou de verrues génitales n'a été observé chez les sujets ayant reçu le vaccin anti-PVHq dans l'étude de base :

- jusqu'à 10,7 ans chez les filles ( $n=369$ ) et 10,6 ans chez les garçons ( $n=326$ ) âgés de 9 à 15 ans au moment de la vaccination (suivi médian de 10,0 et 9,9 ans respectivement) ;
- jusqu'à 9,6 ans chez les hommes ( $n=918$ ) âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination (suivi médian de 8,5 ans) ;
- jusqu'à 8,4 ans chez les femmes ( $n=684$ ) âgées de 24 à 45 ans au moment de la vaccination (suivi médian de 7,2 ans) ;

### **Efficacité chez les sujets infectés au VIH**

Une étude documentant la sécurité d'emploi et l'immunogénicité du vaccin anti-PVHq a été réalisée chez 126 sujets infectés par le VIH, âgés de 7 à 12 ans, avec une CD4% initiale  $\geq 15$  et au moins 3 mois de thérapie antirétrovirale hautement active (TAHA) pour les sujets ayant une CD4%  $< 25$  (dont 96 ont reçu le vaccin anti-PVHq). Une séroconversion pour les quatre antigènes a eu lieu dans plus de 96 % des sujets. Les titres géométriques moyens (TGM) étaient quelque peu inférieurs à ceux signalés pour les sujets du même âge non infectés par le VIH dans d'autres études. La significativité clinique de cette réponse inférieure est inconnue. Le profil d'innocuité était similaire à celui des sujets non infectés par le VIH dans d'autres études. La vaccination n'a pas affecté la CD4% ni l'ARN de HIV plasmatique.

### **Études cliniques pour Gardasil 9**

L'efficacité et/ou l'immunogénicité de Gardasil 9 ont été évaluées dans huit études cliniques. Les études cliniques évaluant l'efficacité de Gardasil 9 face à un placebo étaient inacceptables car la vaccination contre le PVH est recommandée et mise en œuvre dans nombre de pays pour protéger contre les infections et les maladies liées au PVH.

Pour cette raison, l'étude clinique pivot (protocole 001) a évalué l'efficacité de Gardasil 9 en utilisant le vaccin anti-PVHq comme comparateur.

L'efficacité contre le PVH des types 6, 11, 16 et 18 a été principalement évaluée au moyen d'une stratégie qui a démontré une immunogénicité comparable (mesurée par les titres géométriques moyens [TGM]) pour Gardasil 9 par comparaison au vaccin anti-PVH1 (protocole 001 et GDS01C/protocole 009).

Dans l'étude étude pivot protocole 001, l'efficacité de Gardasil 9 contre le PVH de types 31, 33, 45, 52 et 58 a été évaluée en comparaison au vaccin anti-PVHq chez les femmes âgées de 16 à 26 ans ( $N=14\ 204$  : 7 099 recevant Gardasil 9 ; 7 105 recevant le vaccin anti-PVHq).

Le protocole 002 a évalué l'immunogénicité de Gardasil 9 chez des filles et garçons âgés de 9 à 15 ans et des femmes de 16 à 26 ans (N=3 066 : 1 932 filles, 666 garçons ; ainsi que 468 femmes, recevant Gardasil 9).

Le protocole 003 a évalué l'immunogénicité de Gardasil 9 chez des hommes âgés de 16 à 26 ans et des femmes âgées de 16 à 26 ans (1 103 hommes hétérosexuels [HH], 313 hommes ayant des relations avec des hommes [HRH] ; ainsi que 1 099 femmes, recevant Gardasil 9).

Les protocoles 005 et 007 ont évalué Gardasil 9 administré ensemble avec des vaccins communément recommandés chez des filles et garçons âgés de 11 à 15 ans (N=2 295).

Le protocole 006 a évalué l'administration de Gardasil 9 à des femmes de 12 à 26 ans, vaccinées auparavant par le vaccin anti-PVHq (N=921 ; 615 recevant Gardasil 9 et 306 recevant le placebo).

GDS01C/protocole 009 a évalué l'immunogénicité de Gardasil 9 chez des filles âgées de 9 à 15 ans (N=600 ; 300 recevant Gardasil 9 et 300 recevant le vaccin anti-PVHq).

Le protocole 010 a évalué l'immunogénicité de 2 doses de Gardasil 9 chez des filles et garçons âgés de 9 à 14 ans et de 3 doses de Gardasil 9 chez des filles âgées de 9 à 14 ans et des femmes âgées de 16 à 26 ans (N = 1 518 ; 753 filles ; 451 garçons et 314 femmes).

### **Études en faveur de l'efficacité de Gardasil 9 contre le PVH des types 6, 11, 16, 18**

Des comparaisons entre Gardasil 9 et le vaccin anti-PVHq par rapport au PVH des types 6, 11, 16 et 18 ont été réalisées dans une population de femmes âgées de 16 à 26 ans du protocole 001 et des filles âgées de 9 à 15 ans de GDS01C/protocole 009.

Une analyse statistique de non-infériorité a été réalisée au mois 7 pour comparer les TGM cLIA d'anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 entre les patients ayant reçu Gardasil 9 et ceux ayant reçu Gardasil. Les réponses immunitaires, mesurées d'après les TGM, de Gardasil 9 étaient non-inférieurs à Gardasil (tableau 3). Dans les études cliniques, 99,6 % à 100 % des personnes ayant reçu Gardasil 9 sont devenues séropositives aux anticorps pour tous les 9 types du vaccin au mois 7 dans tous les groupes testés.

Tableau 3 : Comparaison des réponses immunitaires (d'après cLIA) entre Gardasil 9 et le vaccin anti-PVHq pour PVH des types 6, 11, 16 et 18 dans la population PPI\* de filles et femmes âgées de 9 à 26 ans

POPULATION	Gardasil 9		Vaccin anti-PVHq		Gardasil 9/ vaccin anti-PVHq	
	N (n)	TGM (IC à 95 %) mMU <sup>§</sup> /mL	N (n)	TGM (IC à 95 %) mMU <sup>§</sup> /mL	Ratio TGM	(IC à 95 %) <sup>#</sup>
<b>Anti-PVH 6</b>						
9 à 15 ans	300 (273)	1 679,4 (1 518,9 - 1 856,9)	300 (261)	1 565,9 (1 412,2 - 1 736,3)	1,07	(0,93 - 1,23)
16 à 26 ans	6 792 (3 993)	893,1 (871,7 - 915,1)	6 795 (3 975)	875,2 (854,2 - 896,8)	1,02	(0,99 - 1,06) <sup>¶</sup>
<b>Anti-PVH 11</b>						
9 à 15 ans	300 (273)	1 315,6 (1 183,8 - 1 462,0)	300 (261)	1 417,3 (1 274,2 - 1 576,5)	0,93	(0,80 - 1,08)
16 à 26 ans	6 792 (3 995)	666,3 (649,6 - 683,4)	6 795 (3 982)	830,0 (809,2 - 851,4)	0,80	(0,77 - 0,83) <sup>¶</sup>
<b>Anti-PVH 16</b>						
9 à 15 ans	300 (276)	6 739,5 (6 134,5 - 7 404,1)	300 (270)	6 887,4 (6 220,8 - 7 625,5)	0,97	(0,85 - 1,11) <sup>¶</sup>
16 à 26 ans	6 792 (4 032)	3 131,1 (3 057,1 - 3 206,9)	6 795 (4 062)	3 156,6 (3 082,3 - 3 232,7)	0,99	(0,96 - 1,03) <sup>¶</sup>
<b>Anti-HPV 18</b>						
9 à 15 ans	300 (276)	1 956,6 (1 737,3 - 2 203,7)	300 (269)	1 795,6 (1 567,2 - 2 057,3)	1,08	(0,91 - 1,29) <sup>¶</sup>
16 à 26 ans	6 792 (4 539)	804,6 (782,7 - 827,1)	6 795 (4 541)	678,7 (660,2 - 697,7)	1,19	(1,14, 1,23) <sup>¶</sup>

\*La population PPI était constituée de patients ayant reçu les trois vaccinations sur une période prédéfinie, n'ayant pas dévié significativement du protocole d'étude, répondait à des critères prédéfinis pour l'intervalle entre les visites des mois 6 et 7, étaient naïfs (PCR négatifs [chez les filles et femmes âgées de 16 à 26 ans] et séronégatifs) au(x) type(s) de PVH concernés (6, 11, 16 18) avant la dose 1 et, parmi les filles et femmes âgées de 16 à 26 ans, PCR négative au(x) type(s) de PVH concernés jusqu'à un mois après la dose 3 (mois 7).

<sup>§</sup>mMU=unités milli-Merck.

<sup>#</sup>valeur de p<0,001.

<sup>¶</sup>La démonstration de non-infériorité nécessitait que le seuil inférieur de l'IC à 95 % du ratio de TGM soit supérieur à 0,67.

IC = intervalle de confiance.

TGM = Titre moyen géométrique.

cLIA= Competitive Luminex Immunoassay (test immunologique compétitif Luminex).

N = Nombre de patients randomisés au groupe de vaccination respectif ayant reçu au moins une injection.

n = Nombre de patients contribuant à l'analyse.

### Études en faveur de l'efficacité de Gardasil 9 contre le PVH des types 31, 33, 45, 52 et 58

L'efficacité de Gardasil 9 chez les femmes âgées de 16 à 26 ans a été évaluée dans une étude clinique randomisée, contrôlée contre comparateur actif, en double aveugle (protocole 001) qui a inclus un total de 14 204 femmes (Gardasil 9 = 7 099 ; vaccin anti-PVHq = 7 105). Les sujets ont été suivis pendant un maximum de 67 mois après la dose 3, durée médiane étant de 43 mois après la dose 3.

Gardasil 9 était efficace pour prévenir les infections persistantes et les maladies liées au PVH 31, 33, 45, 52 et 58 (tableau 4). Gardasil 9 a aussi réduit l'incidence des anomalies au FCU, des procédures

cervicales et génitales externes (par ex. biopsies), ainsi que des procédures thérapeutiques cervicales définitives, liées au PVH 31, 33, 45, 52 et 58 (tableau 4).

Tableau 4 : Analyse de l'efficacité de Gardasil 9 contre le PVH des types 31, 33, 45, 52 et 58 dans la population PPE<sup>‡</sup> de femmes âgées de 16 à 26 ans

<b>Critère d'évaluation pathologique</b>	<b>Gardasil 9 N=7099</b>		<b>Vaccin anti-PVHq N=7105</b>		<b>%Efficacité** (IC à 95 %)</b>
	<b>n</b>	<b>Nombre de cas*</b>	<b>n</b>	<b>Nombre de cas*</b>	
<b>NCI 2/3, AIS, cancer du col de l'utérus, NVI 2/2, NVaI 2/3, cancer vulvaire et cancer vaginal liés au PVH 31, 33, 45, 52 ou 58<sup>a</sup></b>	6 016	1	6 017	38	97,4 (85,0 - 99,9)
<b>NCI 2/3 ou AIS liés au PVH 31, 33, 45, 52 ou 58<sup>a</sup></b>	5 949	1	5 943	35	97,1 (83,5 - 99,9)
<b>CNI 2 liés au PVH 31, 33, 45, 52 ou 58</b>	5 949	1	5 943	32	96,9 (81,5 - 99,8)
<b>CNI 3 liés au PVH 31, 33, 45, 52 ou 58</b>	5 949	0	5 943	7	100 (39,4 - 100)
<b>NVI 2/3, NVaI 2/3 liés au PVH 31, 33, 45, 52 ou 58</b>	6 009	0	6 012	3	100,0 (-71,5 - 100,0)
<b>Infections persistant ≥6 mois liées au PVH 31, 33, 45, 52 ou 58<sup>s</sup></b>	5 941	41	5 955	946	96,0 (94,6 - 97,1)
<b>Infections persistant ≥12 mois liées au PVH 31, 33, 45, 52 ou 58<sup>t</sup></b>	5 941	23	5 955	657	96,7 (95,1 - 97,9)
<b>Anomalie ASC-US HR-HPV positive ou pire au FCU<sup>#</sup> liée au PVH 31, 33, 45, 52 ou 58</b>	5 883	37	5 882	506	92,9 (90,2 - 95,1)
<b>Procédures thérapeutiques cervicales définitives liées au PVH 31, 33, 45, 52 ou 58<sup>†</sup></b>	6 013	4	6 014	41	90,2 (75,0 - 96,8)

<sup>‡</sup>La population PPE était constituée des patients ayant reçu les 3 vaccinations sur une période d'un an après l'inclusion, n'ont pas dévié significativement du protocole d'étude et étaient naïfs (PCR négatifs et séronégatifs) au(x) type(s) de PVH concernés (31, 33, 45, 52 et 58) avant la dose 1 et sont restés PCR négatifs au(x) type(s) de PVH concernés jusqu'à 1 mois post-dose 3 (mois 7).

N = Nombre de patients randomisés au groupe de vaccination respectif ayant reçu au moins une injection.

n = Nombre de patients contribuant à l'analyse.

<sup>s</sup>Infection persistante détectée dans des échantillons de deux visites consécutives ou plus, espacées de 6 mois (fenêtres de ±1 mois).

<sup>t</sup>Infection persistante détectée dans des échantillons de trois visites consécutives ou plus, espacées de 6 mois (fenêtres de ±1 mois).

<sup>#</sup>Frottis cervico-utérin.

IC = intervalle de confiance.

ASC-US = Atypical squamous cells of undetermined significance (atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée)

HR = haut risque.

\* Nombre de patients ayant eu au moins une visite de suivi après le mois 7.

\*\* Les sujets ont été suivis pendant un maximum de 67 mois après la dose 3 (en médiane 43 mois après la dose 3)

<sup>a</sup>aucun cas de cancer du col de l'utérus, de NVI 2/3 ou de cancer vaginal n'a été diagnostiqué dans la population PPE

<sup>†</sup> Électrorésection à l'anse diathermique (ERAD) ou conisation

## **Évaluation d'efficacité complémentaire pour Gardasil 9 contre le PVH des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58**

L'efficacité de Gardasil 9 ne pouvant pas être évaluée contre placebo, les analyses exploratoires suivantes ont été réalisées.

### **Évaluation d'efficacité de Gardasil 9 contre les maladies cervicales de haut grade causées par le PVH des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 dans la PPE**

L'efficacité de Gardasil 9 contre les NCI 2 et pires liés au PVH des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 par comparaison au vaccin anti-PVHq était de 94,4 % (IC à 95 % 78,8; 99,0) à 2/5 952 versus 36/5 947 cas. L'efficacité de Gardasil 9 contre les NCI 3 liés au PVH des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 par comparaison au vaccin anti-PVHq était de 100 % (IC à 95 % 46,3; 100,0) à 0/5 952 versus 8/5 947 cas.

### **Impact de Gardasil 9 contre les biopsies cervicales et les thérapies définitives liées au PVH des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 dans la PPE**

L'efficacité de Gardasil 9 contre les biopsies cervicales et les thérapies définitives liées au PVH des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 par comparaison au vaccin anti-PVHq était de 95,9 % (IC à 95 % 92,7; 97,9) à 11/6 016 versus 262/6 018 cas. L'efficacité de Gardasil 9 contre les thérapies cervicales définitives (y compris l'électrorésection à l'anse diathermique [ERAD] ou la conisation) liées au PVH des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 par comparaison au vaccin anti-PVHq était de 90,7% (IC à 95 % 76,3 - 97,0) à 4/6 016 versus 43/6 018 cas.

### **Immunogénicité**

Le titre minimal d'anti-PVH qui confère une efficacité protectrice n'a pas encore été déterminé.

Des tests immunologiques spécifiques utilisant des normes particulières ont été utilisés pour évaluer l'immunogénicité de chaque type de vaccin anti-PVH. Ces tests ont mesuré les anticorps face à des épitopes neutralisants pour chaque type de PVH. Les échelles de ces tests étant uniques pour chaque type de PVH, des comparaisons entre types et à d'autres tests ne sont pas indiquées.

### **Réponse immunitaire à Gardasil 9 au mois 7 sur toutes les études cliniques**

L'immunogénicité a été mesurée par (1) le pourcentage de patients séropositifs aux anticorps contre le type de vaccin anti-PVH concerné et (2) le titre géométrique moyen (TGM).

Gardasil 9 a induit des réponses anti-PVH 6, anti-PVH 11, anti-PVH 16, anti-PVH 18, anti-PVH 31, anti-PVH 33, anti-PVH 45, anti-PVH 52 et anti-PVH 58 au mois 7 (tableau 5). Dans les études cliniques, 99,6 % à 100 % des personnes ayant reçu Gardasil 9 sont devenues séropositives aux anticorps pour tous les 9 types du vaccin au mois 7 dans tous les groupes testés. Les TGM étaient plus élevés chez les filles et les garçons que chez les femmes âgées de 16 à 26 ans, ainsi que chez les garçons par rapport aux filles et aux femmes.

Tableau 5 : Résumé des titres géométriques moyens cLIA d'anti-HPV dans la population PPI\* au mois 7

Population	N	n	TGM (IC à 95 %) mMU <sup>§</sup> /mL
<b>Anti-PVH 6</b>			
Filles de 9 à 15 ans	2 805	2 349	1 744,6 (1 684,7 - 1 806,7)
Garçons de 9 à 15 ans	1 239	1 055	2 085,3 (1 984,2 - 2 191,6)
Femmes de 16 à 26 ans	7 260	4 321	893,7 (873,5 - 914,3)
<b>Anti-PVH 11</b>			
Filles de 9 à 15 ans	2 805	2 350	1 289,7 (1 244,3 - 1 336,8)
Garçons de 9 à 15 ans	1 239	1 055	1 469,2 (1 397,7 - 1 544,4)
Femmes de 16 à 26 ans	7 260	4 327	669,3 (653,6 - 685,4)
<b>Anti-PVH 16</b>			
Filles de 9 à 15 ans	2 805	2 405	7 159,9 (6 919,7 - 7 408,5)
Garçons de 9 à 15 ans	1 239	1 076	8 444,9 (8 054,2 - 8 854,5)
Femmes de 16 à 26 ans	7 260	4 361	3 159,0 (3 088,6 - 3 231,1)
<b>Anti-HPV 18</b>			
Filles de 9 à 15 ans	2 805	2 420	2 085,5 (2 002,2 - 2 172,3)
Garçons de 9 à 15 ans	1 239	1 074	2 620,4 (2 474,3 - 2 775,2)
Femmes de 16 à 26 ans	7 260	4 884	809,9 (789,2 - 831,1)
<b>Anti-HPV 31</b>			
Filles de 9 à 15 ans	2 805	2 397	1 883,3 (1 811,3 - 1 958,1)
Garçons de 9 à 15 ans	1 239	1 069	2 173,5 (2 057,0 - 2 296,6)
Femmes de 16 à 26 ans	7 260	4 806	664,8 (647,4 - 682,6)
<b>Anti-HPV 33</b>			
Filles de 9 à 15 ans	2 805	2 418	960,6 (927,5 - 994,9)
Garçons de 9 à 15 ans	1 239	1 076	1 178,6 (1 120,9 - 1 239,4)
Femmes de 16 à 26 ans	7 260	5 056	419,2 (409,6 - 429,1)
<b>Anti-HPV 45</b>			
Filles de 9 à 15 ans	2 805	2 430	728,7 (697,6 - 761,2)
Garçons de 9 à 15 ans	1 239	1 079	841,7 (790,0 - 896,7)
Femmes de 16 à 26 ans	7 260	5 160	254,1 (247,0 - 261,5)
<b>Anti-HPV 52</b>			
Filles de 9 à 15 ans	2 805	2 426	978,2 (942,8 - 1 015,0)
Garçons de 9 à 15 ans	1 239	1 077	1 062,2 (1 007,2 - 1 120,2)
Femmes de 16 à 26 ans	7 260	4 792	382,4 (373,0 - 392,0)
<b>Anti-HPV 58</b>			
Filles de 9 à 15 ans	2 805	2 397	1 306,0 (1 259,8 - 1 354,0)
Garçons de 9 à 15 ans	1 239	1 072	1 545,8 (1 470,6 - 1 624,8)
Femmes de 16 à 26 ans	7 260	4 818	489,2 (477,5 - 501,2)

\*La population PPI était constituée de patients ayant reçu les trois vaccinations sur une période prédéfinie, n'ayant pas dévié significativement du protocole d'étude, répondait à des critères prédéfinis pour l'intervalle entre les visites des mois 6 et 7, étaient naïfs (PCR négatifs et séronégatifs) au(x) type(s) de PVH concernés (6, 11, 16 18) avant la dose 1 et, parmi les filles et femmes âgées de 16 à 26 ans, PCR négative au(x) type(s) de PVH concernés jusqu'à un mois après la dose 3 (mois 7).

§mMU=unités milli-Merck.

cLIA= Competitive Luminex Immunoassay (test immunologique compétitif Luminex).

IC = intervalle de confiance.

TGM = Titre moyen géométrique.

N = Nombre de patients randomisés au groupe de vaccination respectif ayant reçu au moins une injection.

n = Nombre de patients contribuant à l'analyse.

Les réponses anti-PVH au mois 7 chez les filles/garçons âgés de 9 à 15 ans étaient comparables aux réponses anti-PVH chez les femmes âgées de 16 à 26 ans dans la base de données combinée des études d'immunogénicité pour Gardasil 9.

Sur la base de cette comparaison d'immunogénicité, l'on peut inférer l'efficacité de Gardasil 9 chez les filles et garçons âgés de 9 à 15 ans.

Les TGM d'anticorps anti-PVH au mois 7 chez les garçons et les hommes (HH) de 16 à 26 ans étaient comparables aux TGM d'anticorps anti-PVH chez les filles et femmes de 16 à 26 ans. Une immunogénicité élevée a par ailleurs été observée chez les HRH de 16 à 26 ans, bien qu'elle ait été moins élevée que chez les HH, comme pour le vaccin anti-PVHq. Ces résultats confirment l'efficacité de Gardasil 9 pour les hommes.

Aucune étude n'a été réalisée chez des femmes de plus de 26 ans. Chez les femmes âgées de 27 à 45 ans, l'efficacité de Gardasil 9 pour les quatre types d'origine est attendue sur la base (1) de la grande efficacité du vaccin anti-PVHq chez les femmes âgées de 16 à 45 ans et (2) de l'immunogénicité comparable de Gardasil 9 et du vaccin anti-PVHq chez les filles et les femmes âgées de 9 à 26 ans.

### **Persistance d'une réponse immunitaire à Gardasil 9 avec un régime à 3 doses**

La persistance de la réponse d'anticorps après un régime de vaccination à trois doses de Gardasil 9 est en cours avec un sous-ensemble de patients qui seront suivis pendant au moins 10 ans après la vaccination afin d'évaluer la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité.

Chez les garçons et filles âgés de 9 à 15 ans (protocole 002), la persistance de la réponse d'anticorps a été démontrée pendant au moins trois ans ; en fonction du type de PVH, 93 à 99 % des patients étaient séropositifs.

Chez les femmes âgées de 16 à 26 ans (protocole 001), la persistance de la réponse d'anticorps a été démontrée pendant au moins 3,5 ans ; en fonction du type de PVH, 78 à 98 % des patients étaient séropositifs. L'efficacité s'est maintenue chez tous les patients indépendamment de la séropositivité pour tous les types de vaccins anti-PVH jusqu'à la fin de l'étude (jusqu'à 67 mois après la dose 3 ; durée médiane du suivi : 43 mois après la dose 3).

Les TGM pour le PVH 6, 11, 16 et 18 étaient numériquement comparables chez les patients ayant reçu le vaccin anti-PVHq ou Gardasil 9 pendant au moins 3,5 ans.

### **Administration de Gardasil 9 à des filles et femmes vaccinées auparavant par le vaccin anti-PVHq**

Le protocole 006 a évalué l'immunogénicité de Gardasil 9 chez 921 filles et femmes (âgées de 12 à 26 ans) ayant reçu auparavant le vaccin anti-PVHq. Chez les patients recevant Gardasil 9 après avoir reçu trois doses de vaccin anti-PVHq, il y avait un intervalle d'au moins 12 mois entre le terme de la vaccination par vaccin anti-PVHq et le début de la vaccination par Gardasil 9 dans un régime à 3 doses (l'intervalle allait d'environ 12 à 36 mois).

La séropositivité au PVH des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 dans la population per protocole allait de 98,3 à 100 % au mois 7 chez les patients ayant reçu Gardasil 9. Les TGM pour le PVH des types 6, 11, 16 et 18 étaient plus élevés que dans la population qui n'avait pas reçu auparavant le vaccin anti-PVHq dans d'autres études, les TGM au PVH des types 31, 33, 45, 52 et 58 étant eux inférieurs. L'importance clinique de cette observation est inconnue.

### **Réponses immunitaires à Gardasil 9 dans un régime à 2 doses chez des filles et garçons âgés de 9 à 14 ans**

Le protocole 010 a mesuré les réponses d'anticorps aux neuf types de PVH après la vaccination par Gardasil 9 dans les cohortes suivantes : filles et garçons âgés de 9 à 14 ans recevant 2 doses à intervalles de 6 ou 12 mois (+/- 1 mois) ; filles de 9 à 14 ans recevant 3 doses (à 0, 2, 6 mois) ; femmes de 16 à 26 ans recevant 3 doses (à 0, 2, 6 mois).

Un mois après la dernière dose du régime prévu, 97,9 % à 100 % des patients de tous les groupes étaient devenus séropositifs aux anticorps contre les 9 types de vaccins PVH. Les TGM étaient plus élevés chez les filles et garçons recevant 2 doses de Gardasil 9 (à 0, 6 mois ou 0, 12 mois) que chez les filles et femmes de 16 à 26 ans recevant 3 doses de Gardasil 9 (à 0, 2, 6 mois) pour chacun des 9 types de vaccins anti-PVH. Sur la base de cette comparaison d'immunogénicité, l'on peut inférer l'efficacité d'un régime à 2 doses de Gardasil 9 chez les filles et garçons âgés de 9 à 14 ans.

Dans la même étude, chez les filles et les garçons âgés de 9 à 14 ans, les TGM après la dernière dose de vaccin étaient numériquement inférieurs pour certains types de vaccins après un régime à 2 doses qu'après un régime à 3 doses (à savoir le PVH des types 18, 31, 45 et 52 après 0, 6 mois et le PVH de type 45 après 0, 12 mois). La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

La durée de la protection conférée par un régime à 2 doses de Gardasil 9 n'est pas établie.

#### **Grossesse**

Aucune étude spécifique sur Gardasil 9 chez les femmes enceintes n'a été réalisée. Le vaccin anti-PVHq a été utilisé comme contrôle actif pendant le programme de développement clinique pour Gardasil 9.

Pendant le développement clinique de Gardasil 9, 2 586 femmes (1 347 du groupe Gardasil 9 vs. 1 239 du groupe vaccin anti-PVHq) ont signalé au moins une grossesse. Les types d'anomalies ou la proportion de grossesses avec un résultat indésirable étaient comparables chez les femmes recevant Gardasil 9 ou le vaccin anti-PVHq et conformes aux résultats de la population générale.

#### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Sans objet.

#### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Une étude de toxicité à administrations répétées chez les rats, comprenant une évaluation de la toxicité après administration unique et de la tolérance locale, n'a mis en évidence aucun risque particulier pour l'humain.

Gardasil 9 administré à des rates n'a eu aucun effet sur la performance reproductive, la fertilité ou le développement embryonnaire/fœtal.

Gardasil 9 administré à des rates n'a eu aucun effet sur le développement, le comportement, la performance reproductive ou la fertilité de la progéniture. Les anticorps contre les 9 types de PVH ont été transférés à la progéniture pendant la gestation et la lactation.

### **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

#### **6.1 Liste des excipients**

Chlorure de sodium  
L-histidine  
Polysorbate 80  
Borate de sodium  
Eau pour injection

Pour l'adjuvant, cf. section 2.

## 6.2 Incompatibilités

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

## 6.3 Durée de conservation

3 ans.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C).

Ne pas congeler. Conserver le flacon dans la boîte extérieure à l'abri de la lumière.

Gardasil 9 doit être administré aussi rapidement que possible après avoir été sorti du réfrigérateur.

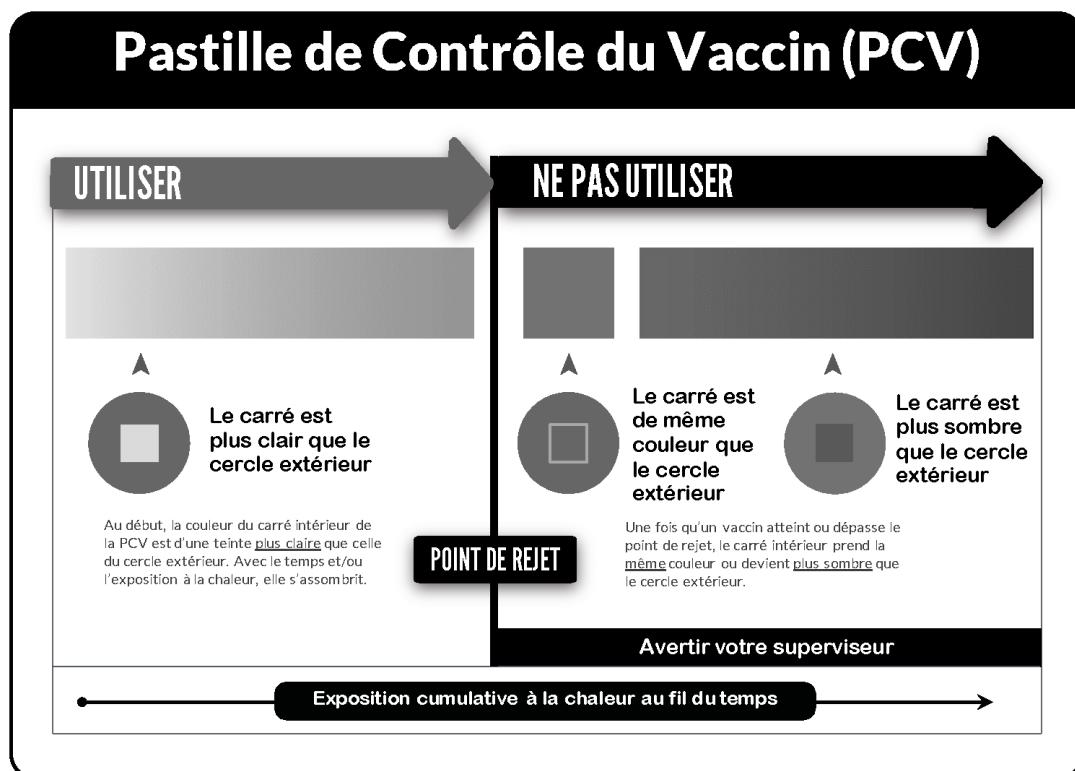
Selon les données de stabilité, les composants du vaccin restent stables pendant 72 heures à des températures comprises entre 8°C et 25°C ou 0°C à 2°C. Une fois cette période écoulée, Gardasil 9 doit être utilisé ou éliminé. Ces données sont fournies pour guider les professionnels de santé en cas d'excursions thermiques temporaires uniquement.

## 6.5 Présentation

### Flacons

GARDASIL 9 est fourni en carton de dix flacons à dose unique de 0,5 mL.

**Figure 1 : Le contrôleur de flacons de vaccin**



Les contrôleurs de flacons de vaccin (CFV) sont incorporés dans l'étiquette des fioles de GARDASIL 9 fabriquées par Merck Sharp & Dohme Corp., une filiale de Merck & Co., Inc. La tache colorée qui apparaît sur l'étiquette du flacon est un CFV. Il s'agit d'un point sensible à la température au fil du temps, qui indique la chaleur cumulée à laquelle le flacon a été exposé. Il avertit l'utilisateur si la chaleur a potentiellement dégradé le vaccin au-delà des limites acceptables.

L'interprétation du CFV est simple. Concentrez-vous sur le carré central. Sa couleur changera progressivement. Tant que la couleur de ce carré est plus claire que celle du disque, le vaccin peut être utilisé. Dès que la couleur du carré est identique à celle du disque ou plus foncée, le flacon doit être éliminé.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Flacon à dose unique.

- Gardasil 9 peut prendre l'apparence d'un liquide transparent à précipité blanc avant l'agitation.
- Secouez-le bien pour produire une suspension. Après une bonne agitation, c'est un liquide blanc opaque.
- Avant l'administration, inspectez visuellement la suspension pour vérifier qu'il n'a pas de particules et de décolorations. Éliminez le vaccin si vous voyez des particules et/ou des décolorations.
- Prélevez la dose de 0,5 ml de vaccin dans le flacon à dose unique au moyen d'une seringue et d'une aiguille stériles.
- Injectez immédiatement par voie intramusculaire, de préférence dans la région deltoïde du bras ou la région antérolatérale supérieure de la cuisse.
- Le vaccin doit être utilisé tel que fourni. Il convient d'utiliser l'intégralité de la dose recommandée.

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

**GARDASIL™9**  
**[Vacuna recombinante nonavalente contra el virus del papiloma humano]**

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

## 1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Gardasil™9 suspensión para inyección  
 Vacuna nonavalente contra el virus del papiloma humano (recombinante)

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 dosis (0,5 ml) contiene aproximadamente:

Proteína L1 tipo 6 <sup>2,3</sup> del virus del papiloma humano <sup>1</sup>	30 microgramos
Proteína L1 tipo 11 <sup>2,3</sup> del virus del papiloma humano <sup>1</sup>	40 microgramos
Proteína L1 tipo 16 <sup>2,3</sup> del virus del papiloma humano <sup>1</sup>	60 microgramos
Proteína L1 tipo 18 <sup>2,3</sup> del virus del papiloma humano <sup>1</sup>	40 microgramos
Proteína L1 tipo 31 <sup>2,3</sup> del virus del papiloma humano <sup>1</sup>	20 microgramos
Proteína L1 tipo 33 <sup>2,3</sup> del virus del papiloma humano <sup>1</sup>	20 microgramos
Proteína L1 tipo 45 <sup>2,3</sup> del virus del papiloma humano <sup>1</sup>	20 microgramos
Proteína L1 tipo 52 <sup>2,3</sup> del virus del papiloma humano <sup>1</sup>	20 microgramos
Proteína L1 tipo 58 <sup>2,3</sup> del virus del papiloma humano <sup>1</sup>	20 microgramos

<sup>1</sup>Virus del papiloma humano = VPH.

<sup>2</sup>Proteína L1 en forma de partículas similares al virus producida en células de levadura

(*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 [cepa 1895]) mediante tecnología de ADN recombinante.

<sup>3</sup>Adsorbida en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo como adyuvante (0,5 miligramos Al).

Para obtener la lista completa de excipientes, consulte la sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para inyección.

Líquido transparente con precipitado blanco.

## 4. DETALLES CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Gardasil 9 está indicado para la inmunización activa de niñas y mujeres de 9 a 26 años contra las siguientes enfermedades por VPH:

- Lesiones premalignas y cánceres que afectan el cuello uterino, la vulva, la vagina y el ano causados por los tipos de VPH de la vacuna
- Verrugas genitales (*condiloma acuminado*) debidas a tipos específicos del VPH.

Gardasil 9 está indicado para la inmunización activa de niños y hombres de 9 a 26 años contra las siguientes enfermedades por VPH:

- Lesiones premalignas y cánceres que afectan el ano causados por los tipos de VPH de la vacuna
- Verrugas genitales (*condiloma acuminado*) debidas a tipos específicos del VPH.

Consulte las secciones 4.4 y 5.1 para ver información importante sobre los datos que avalan estas indicaciones.

El uso de Gardasil 9 debe ser conforme a las recomendaciones oficiales.

## **4.2 Posología y método de administración**

### Posología

#### *Niñas y niños de 9 a 14 años, inclusive, al momento de la primera inyección*

Gardasil 9 se puede administrar de acuerdo con un cronograma de 2 dosis (consulte la sección 5.1). La segunda dosis se debe administrar entre 5 y 13 meses después de la primera dosis. Si la segunda dosis se administra antes de que hayan pasado 5 meses de la primera dosis, siempre se debe administrar una tercera dosis.

Gardasil 9 se puede administrar de acuerdo con un cronograma de 3 dosis (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 dosis. Las tres dosis se deben administrar en un período de 1 año.

#### *Mujeres y varones de 15 años o más al momento de la primera inyección*

Gardasil 9 se debe administrar de acuerdo con un cronograma de 3 dosis (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 dosis. Las tres dosis se deben administrar en un período de 1 año.

El uso de Gardasil 9 debe ser conforme a las recomendaciones oficiales.

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

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

No se realizaron estudios utilizando un régimen mixto (intercambiabilidad) de vacunas contra el VPH para Gardasil 9.

Los sujetos vacunados anteriormente con un régimen de 3 dosis de la vacuna cuadrivalente contra los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH (Gardasil), en adelante mencionada como la vacuna qVPH, pueden recibir 3 dosis de Gardasil 9 (consulte la sección 5.1).

#### *Población pediátrica (niñas y niños <9 años de edad)*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Gardasil 9 en niñas y niños menores de 9 años. No hay datos disponibles (consulte la Sección 5.1).

#### *Población femenina ≥27 años*

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Gardasil 9 en mujeres de 27 años o más (consulte la Sección 5.1).

### Método de administración

La vacuna se debe administrar mediante inyección intramuscular. El lugar de preferencia es la zona deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.

Gardasil 9 no se debe administrar por vía intravascular, subcutánea o intradérmica. La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o solución.

Para ver las instrucciones sobre la manipulación de la vacuna antes de la administración, consulte la Sección 6.6.

#### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

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

#### **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**

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

Como ocurre con todas las vacunas inyectables, siempre debe haber a disposición inmediata tratamiento y supervisión médicos adecuados en caso de reacciones anafilácticas raras luego de la administración de la vacuna.

Se puede producir síncope (desmayo), a veces asociado con caída después de cualquier vacunación, o incluso antes, en especial en adolescentes como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Esto puede estar acompañado por varios signos neurológicos, como alteración visual transitoria, parestesia y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la recuperación. Por lo tanto, las personas vacunadas deben permanecer en observación durante aproximadamente 15 minutos después de la vacunación. Es importante que se hayan implementado procedimientos para evitar una lesión por un desmayo.

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

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

La vacuna solo protegerá contra las enfermedades causadas por los tipos de VPH contra los que la vacuna va dirigida (consulte la sección 5.1). Por lo tanto, se deben seguir tomando las precauciones apropiadas contra las enfermedades de transmisión sexual.

La vacuna es para uso profiláctico solamente y no tiene efecto en las infecciones por VPH activas o la enfermedad clínica establecida. La vacuna no ha demostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, la vacuna no está indicada para el tratamiento de cáncer de cuello de útero, vulvar, vaginal y anal, de lesiones displásicas de alto grado cervicales, vulvares, vaginales y anales o de verrugas genitales. Tampoco está destinada a prevenir la progresión de otras lesiones establecidas relacionadas con el VPH.

Gardasil 9 no previene lesiones por un tipo de VPH de la vacuna en personas infectadas por ese tipo de VPH en el momento de la vacunación (consulte la sección 5.1).

La vacunación no reemplaza los estudios de detección de cáncer de cuello de útero de rutina. Dado que ninguna vacuna es 100 % efectiva y Gardasil 9 no brinda protección contra todos los tipos de VPH o contra infecciones por VPH presentes en el momento de la vacunación, los estudios de detección de cáncer de cuello de útero de rutina siguen teniendo una importancia fundamental y se deben seguir las recomendaciones locales.

No hay datos sobre el uso de Gardasil 9 en personas con deterioro de la respuesta inmunitaria. La seguridad e inmunogenicidad de la vacuna qVPH se evaluaron en personas de 7 a 12 años con infección conocida por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (consulte la sección 5.1).

Es posible que las personas con respuesta inmunitaria deteriorada, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora potente, defecto genético, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) u otras causas no respondan a la vacuna.

Esta vacuna debe administrarse con precaución en personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que puede haber sangrado luego de la administración intramuscular en esas personas.

Actualmente están en curso estudios de seguimiento a largo plazo para determinar la duración de la protección. (consulte la Sección 5.1).

No hay datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que avalen la intercambiabilidad de Gardasil 9 con otras vacunas bivalentes o cuadrivalentes contra el VPH.

#### **4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

No se ha estudiado en ensayos clínicos la seguridad e inmunogenicidad en personas que recibieron inmunoglobulina o hemoderivados durante los 3 meses previos a la vacunación.

##### Uso con otras vacunas

Gardasil 9 se puede administrar en forma concomitante con una vacuna de refuerzo combinada que contenga difteria (d) y tétanos (T) con tos ferina [acelular, componente] (ap) y/o poliomielitis [inactivada] (IPV) (vacunas dTap, dT-IPV, dTap-IPV) sin interferencias significativas con la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los componentes de cualquiera de las vacunas. Esto se basa en los resultados de un ensayo clínico en el que se administró una vacuna combinada dTap-IPV en forma concomitante con la primera dosis de Gardasil 9 (consulte la Sección 4.8).

##### Uso con anticonceptivos hormonales

En estudios clínicos, un 60,2 % de las mujeres de 16 a 26 años que recibieron Gardasil 9 usaron anticonceptivos hormonales durante el período de vacunación de los estudios clínicos. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar las respuestas inmunitarias específicas de los tipos a Gardasil 9.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas (más de 1000 resultados de embarazo) indica que no hay malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal con Gardasil 9 (consulte la Sección 5.1).

Los estudios en animales no indican toxicidad reproductiva (consulte la sección 5.3).

Sin embargo, estos datos se consideran insuficientes para recomendar el uso de Gardasil 9 durante el embarazo. La vacunación se debe posponer hasta que se haya completado el embarazo (consulte la Sección 5.1).

##### Lactancia

Gardasil 9 se puede usar durante la lactancia.

Durante el período de vacunación de los estudios clínicos de Gardasil 9, un total de 92 mujeres estaban amamantando. En los estudios, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable entre las mujeres que estaban amamantando y las que no. Además, el perfil de experiencias adversas para las mujeres que estaban amamantando fue comparable al de las mujeres en la población de seguridad general. No se informaron experiencias adversas graves relacionadas con la vacuna en bebés amamantados durante el período de vacunación.

#### Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de Gardasil 9 en la fertilidad. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales en la fertilidad (consulte la Sección 5.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir un vehículo y operar maquinaria**

Gardasil 9 no tiene ninguna influencia en la capacidad de conducir u operar maquinarias, o bien esta es mínima. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 “Efectos no deseados” pueden afectar temporalmente la capacidad de conducir o de operar maquinaria.

#### **4.8 Efectos no deseados**

##### A. Resumen del perfil de seguridad

En 7 ensayos clínicos, se administró a las personas Gardasil 9 el día de la inscripción y aproximadamente 2 y 6 meses después. Se evaluó la seguridad por medio de vigilancia basada en una tarjeta de informe de vacunación (*vaccination report card*, VRC) durante 14 días luego de cada inyección de Gardasil 9. Un total de 15.776 personas (10.495 sujetos de 16 a 26 años y 5.281 niñas y niños de 9 a 15 años en el momento de la inscripción) recibieron Gardasil 9. Pocas personas (0,1 %) interrumpieron debido a experiencias adversas.

Las reacciones adversas más comunes observadas con Gardasil 9 fueron reacciones adversas en el lugar de la inyección (84,8 % de las personas vacunadas en un plazo de 5 días después de cualquier visita de vacunación) y dolor de cabeza (13,2 % de las personas vacunadas en un plazo de 15 días después de cualquier visita de vacunación). Estas reacciones adversas, por lo general, fueron de intensidad leve o moderada.

##### B. Resumen tabulado de reacciones adversas

##### Ensayos Clínicos

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con la vacunación se categorizaron por frecuencia.

Las frecuencias se informaron como:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Tabla 1: Reacciones adversas tras la administración de Gardasil 9 que ocurrieron con una frecuencia de al menos 1,0 % en los ensayos clínicos

Categoría de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
Trastornos generales y condiciones en el lugar de	Muy frecuentes	En el lugar de la inyección: dolor, hinchazón, eritema

administración	Frecuentes	Pirexia, fatiga, En el lugar de la inyección: prurito, moretones
----------------	------------	--

En un ensayo clínico de 1053 niños y niñas sanos de 11 a 15 años de edad, la administración de la primera dosis de Gardasil 9 en forma concomitante con una vacuna de refuerzo combinada de difteria, tétanos, tos ferina [acelular, componente] y poliomielitis [inactivada] mostró que se informaron más reacciones en el lugar de la inyección (hinchazón, eritema), dolor de cabeza y pirexia. Las diferencias observadas fueron < 10 % y en la mayoría de los sujetos, los eventos adversos se informaron como eventos de intensidad leve a moderada (consulte la sección 4.5).

#### Experiencia posterior a la comercialización

Se informaron espontáneamente las siguientes experiencias adversas durante el uso posterior a la aprobación de la vacuna qVPH y también pueden verse en la experiencia posterior a la comercialización de Gardasil 9. La experiencia de seguridad posterior a la comercialización de la vacuna qVPH es relevante para Gardasil 9 ya que las vacunas contienen proteínas L1 del VPH de 4 de los mismos tipos del VPH.

Debido a que estos eventos los informa voluntariamente una población de tamaño incierto, no es posible estimar con certeza su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna para todos los eventos.

Infecciones e infestaciones: celulitis en el lugar de la inyección.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía.

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones por hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas/anafilactoides, broncoespasmo y urticaria.

Trastornos del sistema nervioso: encefalomielitis aguda diseminada, síndrome de Guillain-Barré, síncope, a veces, acompañado de movimientos tónico-clónicos.

Trastornos gastrointestinales: vómitos.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, mialgia.

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

#### Notificación de reacciones adversas presuntas

Es importante notificar los casos de reacciones adversas presuntas tras la autorización del producto farmacológico. Esto permite monitorear en forma constante la relación de riesgo-beneficio del producto farmacológico.

#### **4.9 Sobredosis**

No se han informado casos de sobredosis.

### **5. Propiedades farmacológicas**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

## Mecanismo de acción

Gardasil 9 es una vacuna recombinante nonavalente no infecciosa adyuvada. Está preparada con partículas similares al virus (*virus-like particles*, VLP) altamente purificadas de la proteína L1 principal de la cápside de los mismos cuatro tipos de VPH (6, 11, 16, 18) de la vacuna qVPH Gardasil y de 5 tipos adicionales de VPH (31, 33, 45, 52, 58). Utiliza el mismo adyuvante de hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo que la vacuna qVPH. Las VLP no pueden infectar células, reproducirse o provocar enfermedad. Se piensa que la eficacia de las vacunas de VLP de L1 está mediada por el desarrollo de una respuesta inmunitaria humoral.

Según los estudios de epidemiología, se prevé que Gardasil 9 proteja contra los tipos de VPH que causan aproximadamente: un 90 % de los cánceres de cuello de útero, más del 95 % de los adenocarcinoma in situ (AIS), 75-85 % de las neoplasias intraepiteliales cervicales (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN; 2/3) de alto grado, 85-90 % de los cánceres de vulva relacionados con el VPH, 90-95 % de las neoplasias intraepiteliales vulvares (*vulvar intraepithelial neoplasia*, VIN; 2/3) de alto grado relacionadas con el VPH, 80-85 % de los cánceres vaginales relacionados con el VPH, 75-85 % de las neoplasias intraepiteliales vaginales (*vaginal intraepithelial neoplasia*, VaIN; 2/3) de alto grado relacionadas con el VPH, 90-95 % de cánceres anales relacionados con el VPH, 85-90 % de las neoplasias intraepiteliales anales (*anal intraepithelial neoplasia*, AIN; 2/3) de alto grado relacionadas con VPH y 90 % de las verrugas genitales.

La indicación de Gardasil 9 se basa en lo siguiente:

- inmunogenia no inferior entre Gardasil 9 y la vacuna qVPH para los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en niñas y mujeres de 9 a 26 años; en consecuencia, se puede inferir que la eficacia de Gardasil 9 contra la infección y enfermedad persistentes relacionadas con los tipos 6, 11, 16 o 18 del VPH es similar a la de la vacuna qVPH.
- demostración de eficacia contra infección y enfermedad persistentes relacionadas con los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58 en niñas y mujeres de 16 a 26 años y
- demostración de inmunogenia no inferior contra los tipos de VPH de Gardasil 9 en niños y niñas de 9 a 15 años y en hombres de 16 a 26 años en comparación con niñas y mujeres de 16 a 26 años.

## Estudios clínicos de la vacuna qVPH

### **Eficacia en mujeres y hombres de 16 a 26 años**

La eficacia se evaluó en 6 estudios clínicos de fase II y III controlados con placebo, doble ciego y aleatorizados, en los que se evaluó a 28.413 personas (20.541 niñas y mujeres de 16 a 26 años, 4055 niños y hombres de 16 a 26 años, 3817 mujeres de 24 a 45 años). La vacuna qVPH fue eficaz en la reducción de la incidencia de CIN (de cualquier grado incluida CIN 2/3); AIS; verrugas genitales; VIN 2/3 y VaIN 2/3 relacionadas con los tipos 6, 11, 16 o 18 de la vacuna contra el VPH en las niñas y mujeres con resultado negativo de PCR y seronegativas al inicio (Tabla 2). La vacuna qVPH fue eficaz en la reducción de la incidencia de verrugas genitales relacionadas con los tipos 6 y 11 de la vacuna contra el VPH en los niños y hombres con resultado negativo de PCR y seronegativos al inicio. No se demostró eficacia contra neoplasias intraepiteliales peneanas/perineales/perianales (*penile intraepithelial neoplasia*, PIN) de grados 1/2/3 o cáncer peneano/perineal/perianal ya que la cantidad de casos fue demasiado limitada como para alcanzar significancia estadística (Tabla 2). La vacuna qVPH fue eficaz en la reducción de la incidencia de neoplasia intraepitelial anal (AIN) de grados 2 y 3 relacionada con los tipos 6, 11, 16 y 18 de la vacuna contra el VPH en niños y hombres con resultado negativo de PCR y seronegativos al inicio (Tabla 2).

Tabla 2: Análisis de eficacia de la vacuna qVPH en la población PPE\* para los tipos de VPH de la vacuna

Criterios de valoración de la enfermedad	qVPH		Control con placebo		% de eficacia (IC de 95 %)
	N	Número de casos	N	Número de casos	
<b>Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad<sup>†</sup></b>					
<b>CIN 2/3 o AIS relacionadas con los tipos 16 o 18 del VPH<sup>**</sup></b>	8493	2	8464	112	98,2 (93,5, 99,8)
<b>CIN (CIN 1, CIN 2/3) o AIS relacionadas con los tipos 6, 11, 16 o 18 del VPH</b>	7864	9	7865	225	96,0 (92,3, 98,2)
<b>VIN 2/3 relacionadas con los tipos 6, 11, 16 o 18 del VPH</b>	7772	0	7744	10	100,0 (67,2, 100,0)
<b>VAIN 2/3 relacionadas con los tipos 6, 11, 16 o 18 del VPH</b>	7772	0	7744	9	100,0 (55,4, 100,0)
<b>Verrugas genitales relacionadas con los tipos 6, 11, 16 o 18 del VPH</b>	7900	2	7902	193	99,0 (96,2, 99,9)
<b>Niños y hombres de 16 a 26 años de edad</b>					
<b>Lesiones genitales externas relacionadas con los tipos 6, 11, 16 o 18 del VPH<sup>***</sup></b>	1394	3	1404	32	90,6 (70,1, 98,2)
<b>Verrugas genitales relacionadas con los tipos 6, 11, 16 o 18 del VPH<sup>***</sup></b>	1394	3	1404	28	89,3 (65,3, 97,9)
<b>PIN 1/2/3 relacionadas con los tipos 6, 11, 16 o 18 del VPH<sup>***</sup></b>	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1, 100,0)
<b>AIN 2/3 relacionadas con los tipos 6, 11, 16 o 18 del VPH<sup>****</sup></b>	194	3	208	13 %	74,9 (8,8, 95,4)

\*La población de eficacia según el protocolo (*per protocol efficacy*, PPE) estuvo integrada por personas que recibieron las 3 vacunaciones en el plazo de 1 año de la inscripción, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio y no tenían tratamiento previo (resultado negativo de PCR y seronegativas) con el o los tipos relevantes de VPH (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes después de la dosis 3 (mes 7).

<sup>†</sup>Los análisis de los ensayos combinados se planificaron en forma prospectiva e incluyeron el uso de criterios de ingreso al estudio similares.

N=Cantidad de personas con al menos 1 visita de seguimiento después del mes 7.

IC = intervalo de confianza.

\*\*Los pacientes tuvieron un seguimiento de hasta 4 años (mediana de 3,6 años)

\*\*\*Mediana de la duración del seguimiento, 2,4 años

\*\*\*\*La mediana de la duración del seguimiento fue 2,15 años.

### Eficacia en mujeres de 24-45 años

La eficacia de la vacuna qVPH en mujeres de 24 a 45 años se evaluó en 1 estudio clínico de fase III controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado (protocolo 019, FUTURE III), que incluyó un total de 3817 mujeres.

En la población PPE, la eficacia de la vacuna qVPH contra la incidencia combinada de la infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cáncer de cuello de útero por los tipos 6, 11, 16 o 18 del VPH fue de 88,7 % (IC del 95 %: 78,1, 94,8). La eficacia de la vacuna qVPH contra la incidencia combinada de la infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cáncer de cuello de útero por los tipos 16 o 18 del VPH fue de 84,7 % (IC del 95 %: 67,5, 93,7).

## **Estudios de eficacia a largo plazo**

Actualmente se está haciendo un seguimiento de 10 a 14 años a un subconjunto de sujetos después de la vacunación qVPH para determinar el seguimiento, la inmunogenia y la protección contra enfermedades clínicas relacionadas con los tipos 6/11/16/18 del VPH.

Se observó persistencia de la respuesta de anticuerpos (después de la dosis 3) durante 10 años en niñas y niños que tenían de 9 a 15 años al momento de la vacunación; 9 años en mujeres de 16 a 23 años al momento de la vacunación; 6 años en hombres de 16 a 26 años al momento de la vacunación y 8 años en mujeres de 24 a 45 años al momento de la vacunación.

En el estudio de registro de extensión a largo plazo en mujeres de 16 a 23 años vacunadas con la vacuna qVPH en el estudio base ( $n=1984$ ), no se observaron casos de enfermedades por VPH (CIN de alto grado relacionada con los tipos 6/11/16/18 del VPH) en aproximadamente 10 años. En este estudio, se demostró estadísticamente una protección duradera hasta aproximadamente los 8 años.

En las extensiones a largo plazo de los estudios clínicos, se observó protección después de la dosis 3 en la población PPE. La población PPE estuvo integrada por personas:

- que recibieron las 3 vacunaciones en el plazo de 1 año de la inscripción y no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio,
- eran seronegativas para el o los tipos relevantes de VPH (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1, y entre los sujetos de 16 años o más al momento de la inscripción en el estudio base que tenían resultado negativo de PCR para el o los tipos relevantes de VPH antes de la dosis 1 hasta un mes después de la dosis 3 (mes 7).

En esos estudios clínicos de extensión, no se observaron casos de neoplasia intraepitelial de grado alto ni casos de verrugas genitales en sujetos que recibieron la vacuna qVPH en el estudio base:

- hasta 10,7 años en niñas ( $n=369$ ) y 10,6 años en niños ( $n=326$ ), de 9 a 15 años de edad al momento de la vacunación (mediana de seguimiento de 10,0 años y 9,9 años, respectivamente);
- hasta 9,6 años en hombres ( $n=918$ ), de 16 a 26 años de edad al momento de la vacunación (mediana de seguimiento de 8,5 años) y
- hasta 8,4 años en mujeres ( $n=684$ ), de 24 a 45 años de edad al momento de la vacunación (mediana de seguimiento de 7,2 años).

## **Eficacia en sujetos con infección por VIH**

Se ha realizado un estudio que documenta la seguridad e inmunogenia de la vacuna qVPH en 126 sujetos infectados por VIH de 7 a 12 años con CD4% inicial  $\geq 15$  y al menos 3 meses de terapia antirretroviral altamente activa (*highly active antiretroviral therapy*, HAART) en sujetos con CD4%  $<25$  (de los cuales 96 recibieron la vacuna qVPH). Se produjo seroconversión a los cuatro antígenos en más del 96 % de los sujetos. La media geométrica de los títulos (*Geometric Mean Titers*, GMT) fue algo más baja que la informada en los sujetos no infectados por VIH que tenían la misma edad en otros estudios. Se desconoce la relevancia clínica de la respuesta más baja. El perfil de seguridad fue similar al de los sujetos no infectados por VIH en otros estudios. El CD4% o el ARN de VIH en plasma no se vieron afectados por la vacunación.

## Estudios clínicos de Gardasil 9

La eficacia y/o la inmunogenia de Gardasil 9 se evaluaron en ocho estudios clínicos. Los estudios clínicos que evaluaban la eficacia de Gardasil 9 frente a placebo no fueron aceptables porque la vacunación contra el VPH se recomienda e implementa en muchos países para proteger contra la infección y enfermedad por VPH.

Por lo tanto, el estudio clínico fundamental (protocolo 001) evaluó la eficacia de Gardasil 9 usando la vacuna qVPH como comparador.

La eficacia contra los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH se evaluó principalmente usando una estrategia de extrapolación que demostró una inmunogenia similar (medida por la media geométrica de títulos [GMT]) de Gardasil 9 comparada con la vacuna qVPH (protocolo 001 y GDS01C/protocolo 009).

En el protocolo del estudio fundamental 001, la eficacia de Gardasil 9 contra los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH se evaluó en comparación con la vacuna qVPH en mujeres de 16 a 26 años de edad (N=14.204: 7099 que recibieron Gardasil 9; 7105 que recibieron la vacuna qVPH).

El protocolo 002 evaluó la inmunogenia de Gardasil 9 en niñas y niños de 9 a 15 años de edad y en mujeres de 16 a 26 años de edad (N=3.066: 1932 niñas; 666 niños y 468 mujeres que recibieron Gardasil 9).

El protocolo 003 evaluó la inmunogenia de Gardasil 9 en hombres de 16 a 26 años de edad y en mujeres de 16 a 26 años de edad (1103 hombres heterosexuales [*Heterosexual Men, HM*]; 313 hombres que tienen sexo con hombres [*Men Who Have Sex with Men, MSM*] y 1099 mujeres que recibieron Gardasil 9).

Los protocolos 005 y 007 evaluaron Gardasil 9 administrada en forma concomitante con vacunas recomendadas como rutina en niñas y niños de 11 a 15 años de edad (N=2295).

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

GDS01C/el protocolo 009 evaluó la inmunogenia de Gardasil 9 en niñas de 9 a 15 años de edad (N=600; 300 que recibieron Gardasil 9 y 300 que recibieron la vacuna qVPH).

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

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

La comparación de Gardasil 9 con la vacuna qVPH con respecto a los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH se llevó a cabo en una población de mujeres de 16 a 26 años del protocolo 001 y niñas de 9 a 15 años de GDS01C/protocolo 009.

Se realizó un análisis estadístico de no inferioridad en el mes 7 en el que se compararon las GMT de cLIA (*Competitive Luminex Immunoassay* [inmunoensayo Luminex competitivo]) anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 entre personas tratadas con Gardasil 9 y personas tratadas con Gardasil. Las respuestas inmunitarias, medidas por GMT, para Gardasil 9 fueron no inferiores con respecto a las respuestas inmunitarias de Gardasil (Tabla 3). En estudios clínicos, 99,6 % a 100 % de los participantes que recibieron Gardasil 9 se volvieron seropositivos contra los 9 tipos de la vacuna para el mes 7 en todos los grupos evaluados.

Tabla 3: Comparación de las respuestas inmunitarias (basadas en cLIA) entre Gardasil 9 y la vacuna qVPH para los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en la población PPI\* de niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad

POBLACIÓN	Gardasil 9		Vacuna qVPH		Gardasil 9/ vacuna qVPH	
	N (n)	GMT (IC del 95 %) mMU <sup>§</sup> /ml	N (n)	GMT (IC del 95 %) mMU <sup>§</sup> /ml	Cociente GMT	(IC del 95 %) <sup>#</sup>
<b>Anti-VPH 6</b>						
9 a 15 años de edad	300 (273)	1679,4 (1518,9, 1856,9)	300 (261)	1565,9 (1412,2, 1736,3)	1,07	(0,93, 1,23)
16 a 26 años de edad	6792 (3993)	893,1 (871,7, 915,1)	6795 (3975)	875,2 (854,2, 896,8)	1,02	(0,99, 1,06) <sup>¶</sup>
<b>Anti-VPH 11</b>						
9 a 15 años de edad	300 (273)	1315,6 (1183,8, 1462,0)	300 (261)	1417,3 (1274,2, 1576,5)	0,93	(0,80, 1,08)
16 a 26 años de edad	6792 (3995)	666,3 (649,6, 683,4)	6795 (3982)	830,0 (809,2, 851,4)	0,80	(0,77, 0,83) <sup>¶</sup>
<b>Anti-VPH 16</b>						
9 a 15 años de edad	300 (276)	6739,5 (6134,5, 7404,1)	300 (270)	6887,4 (6220,8, 7625,5)	0,97	(0,85, 1,11) <sup>¶</sup>
16 a 26 años de edad	6792 (4032)	3131,1 (3057,1, 3206,9)	6795 (4062)	3156,6 (3082,3, 3232,7)	0,99	(0,96, 1,03) <sup>¶</sup>
<b>Anti-VPH 18</b>						
9 a 15 años de edad	300 (276)	1956,6 (1737,3, 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2, 2057,3)	1,08	(0,91, 1,29) <sup>¶</sup>
16 a 26 años de edad	6792 (4539)	804,6 (782,7, 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2, 697,7)	1,19	(1,14, 1,23) <sup>¶</sup>

\*La población de inmunogenia según protocolo (per protocol immunogenicity, PPI) estuvo formada por personas que recibieron las tres vacunaciones dentro de los intervalos de días predefinidos, no tuvieron desviaciones importantes con respecto al protocolo del estudio, cumplieron con los criterios predefinidos para el intervalo entre la visita del mes 6 y el mes 7, sin tratamiento previo (PCR negativas [entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad] y seronegativas) para el/los tipo(s) relevante(s) de VPH (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1, y entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad, tenían PCR negativa para el/los tipo(s) relevante(s) de VPH hasta un mes después de la dosis 3 (mes 7).

<sup>§</sup>mMU = unidades mili-Merck (milli-Merck units).

<sup>#</sup>valor de p <0,001.

<sup>¶</sup>La demostración de no inferioridad requería que el límite inferior del IC del 95 % del cociente GMT fuera mayor que 0,67.

IC = intervalo de confianza.

GMT = media geométrica de los títulos.

cLIA= inmunoensayo Luminex competitivo.

N = número de personas aleatorizadas al grupo de vacunación respectivo que recibió cuando menos una inyección.

n = número de personas que contribuyen al análisis.

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

Se evaluó la eficacia de Gardasil 9 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador activo (Protocolo 001) que incluyó un total de 14.204 mujeres (Gardasil 9 = 7099; vacuna qVPH = 7105). Se realizó el seguimiento de las participantes hasta 67 meses después de la dosis 3, con una mediana de duración de 43 meses después de la dosis 3.

Gardasil 9 fue eficaz para prevenir la infección persistente y la enfermedad que se relaciona con los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH (Tabla 4). Gardasil 9 también redujo la incidencia de anomalías en la prueba de Papanicolaou, procedimientos en cuello uterino y genitales externos (es decir, biopsias), y

procedimientos terapéuticos definitivos en cuello uterino relacionados con los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH (Tabla 4).

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

<b>Criterio de valoración de la enfermedad</b>	<b>Gardasil 9 N = 7099</b>		<b>Vacuna qVPH N = 7105</b>		<b>% de eficacia** (IC del 95 %)</b>
	<b>n</b>	<b>Número de casos*</b>	<b>n</b>	<b>Número de casos*</b>	
<b>CIN 2/3, AIS, cáncer de cuello de útero, VIN 2/3, VaIN 2/3, cáncer vulvar y cáncer vaginal relacionados con los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH<sup>a</sup></b>	6016	1	6017	38	97,4 (85,0, 99,9)
<b>CIN 2/3 o AIS relacionadas con los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH<sup>a</sup></b>	5949	1	5943	35	97,1 (83,5, 99,9)
<b>CIN 2 relacionada con los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH</b>	5949	1	5943	32	96,9 (81,5, 99,8)
<b>CIN 3 relacionada con los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH</b>	5949	0	5943	7	100 (39,4, 100)
<b>VIN 2/3, VaIN 2/3 relacionadas con los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH</b>	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5, 100,0)
<b>Infección persistente ≥6 meses relacionada con los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH<sup>§</sup></b>	5941	41	5955	946	96,0 (94,6, 97,1)
<b>Infección persistente ≥12 meses relacionada con los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH<sup>¶</sup></b>	5941	23	5955	657	96,7 (95,1, 97,9)
<b>Anomalía en Papanicolaou ASC-US, HR-VPH positivo o peor relacionada con los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH<sup>#</sup></b>	5883	37	5882	506	92,9 (90,2, 95,1)
<b>Procedimientos terapéuticos definitivos relacionados con los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH<sup>†</sup></b>	6013	4	6014	41	90,2 (75,0, 96,8)

<sup>‡</sup>La población PPE estuvo formada por personas que recibieron las 3 vacunaciones dentro del año de inscripción, no tuvieron desviaciones importantes con respecto al protocolo del estudio, sin tratamiento previo (PCR negativa y seronegativas) para el/los tipo(s) relevante(s) de VPH (tipos 31, 33, 45, 52 y 58) antes de la dosis 1, y que permanecieron con PCR negativa para el/los tipo(s) relevante(s) de VPH hasta un mes después de la dosis 3 (mes 7).

N = número de personas aleatorizadas al grupo de vacunación respectivo que recibió cuando menos una inyección.

n = número de personas que contribuyen al análisis.

<sup>§</sup>Infección persistente detectada en muestras de dos o más visitas consecutivas con 6 meses de diferencia (ventanas de las visitas de ±1 mes).

<sup>¶</sup>Infección persistente detectada en muestras de tres o más visitas consecutivas con 6 meses de diferencia (ventanas de las visitas de ±1 mes).

<sup>#</sup>Prueba de Papanicolaou.

IC = intervalo de confianza.

ASC-US = células escamosas atípicas de importancia indeterminada (Atypical squamous cells of undetermined significance).

HR = alto riesgo (High Risk).

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

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

<sup>a</sup>No se diagnosticaron casos de cáncer de cuello de útero, VIN2/3, cáncer vulvar y vaginal en la población PPE.

<sup>†</sup> Procedimiento de resección electroquirúrgica con asa (*loop electrosurgical excision procedure*, LEEP) o conización.

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

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

### **Evaluación de la eficacia de Gardasil 9 contra enfermedades de cuello de útero de alto grado causadas por los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH en la PPE**

La eficacia de Gardasil 9 contra la CIN 2 o peor relaciona con los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH comparada con la vacuna qVPH fue del 94,4 % (IC del 95 % 78,8; 99,0) con 2/5952 frente a 36/5947 casos. La eficacia de Gardasil 9 contra la CIN 3 relaciona con los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH comparada con la vacuna qVPH fue del 100 % (IC del 95 % 46,3; 100,0) con 0/5952 frente a 8/5947 casos.

### **Impacto de Gardasil 9 contra la biopsia y tratamiento definitivo del cuello de útero en relación con los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH en la PPE**

La eficacia de Gardasil 9 contra la biopsia de cuello de útero relaciona con los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH comparada con la vacuna qVPH fue del 95,9 % (IC del 95 % 92,7; 97,9) con 11/6016 frente a 262/6018 casos. La eficacia de Gardasil 9 contra la terapia definitiva en el cuello del útero (incluido el procedimiento de resección electroquirúrgica con asa [LEEP] o conización) relaciona con los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH comparada con la vacuna qVPH fue del 90,7 % (IC del 95 % 76,3; 97,0) con 4/6016 frente a 43/6018 casos.

### **Inmunogenia**

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

Se utilizaron inmunoensayos específicos del tipo de virus para evaluar la inmunogenia contra cada tipo de vacuna contra el VPH. Estos ensayos midieron anticuerpos contra epítopos neutralizantes para cada tipo de VPH. Las escalas para estos ensayos son únicas para cada tipo de VPH; por lo tanto, no son adecuadas las comparaciones entre los diferentes tipos ni las comparaciones con otros ensayos.

### **Respuesta inmunitaria frente a Gardasil 9 al mes 7 entre todos los estudios clínicos**

Se midió la inmunogenia mediante (1) el porcentaje de personas que eran seropositivas para anticuerpos contra el tipo relevante de VPH de la vacuna (2) la media geométrica del título (GMT).

Gardasil 9 indujo una sólida respuesta anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16, anti-VPH 18, anti-VPH 31, anti-VPH 33, anti-VPH 45, anti-VPH 52 y anti-VPH 58 medidas al mes 7 (Tabla 5). En estudios clínicos, 99,6 % a 100 % de los participantes que recibieron Gardasil 9 se volvieron seropositivos contra los 9 tipos de la vacuna para el mes 7 en todos los grupos evaluados. Las GMT fueron más altas en niñas y niños que en mujeres de 16 a 26 años de edad, y fueron más altas en niños que en niñas y mujeres.

Tabla 5: Resumen de las medias geométricas de los títulos anti-VPH mediante cLIA al mes 7 en la población PPI\*

Población	N	n	GMT (IC del 95 %) mMU <sup>§/ml</sup>
<b>Anti-VPH 6</b>			
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2349	1744,6 (1684,7, 1806,7)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1055	2085,3 (1984,2, 2191,6)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	4321	893,7 (873,5, 914,3)
<b>Anti-VPH 11</b>			
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2350	1289,7 (1244,3, 1336,8)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1055	1469,2 (1397,7, 1544,4)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	4327	669,3 (653,6, 685,4)
<b>Anti-VPH 16</b>			
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2405	7159,9 (6919,7, 7408,5)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1076	8444,9 (8054,2, 8854,5)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	4361	3159,0 (3088,6, 3231,1)
<b>Anti-VPH 18</b>			
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2420	2085,5 (2002,2, 2172,3)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1074	2620,4 (2474,3, 2775,2)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	4884	809,9 (789,2, 831,1)
<b>Anti-VPH 31</b>			
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2397	1883,3 (1811,3, 1958,1)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1069	2173,5 (2057,0, 2296,6)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	4806	664,8 (647,4, 682,6)
<b>Anti-VPH 33</b>			
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2418	960,6 (927,5, 994,9)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1076	1178,6 (1120,9, 1239,4)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	5056	419,2 (409,6, 429,1)
<b>Anti-VPH 45</b>			
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2430	728,7 (697,6, 761,2)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1079	841,7 (790,0, 896,7)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	5160	254,1 (247,0, 261,5)
<b>Anti-VPH 52</b>			
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2426	978,2 (942,8, 1015,0)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1077	1062,2 (1007,2, 1120,2)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	4792	382,4 (373,0, 392,0)
<b>Anti-VPH 58</b>			
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2397	1306,0 (1259,8, 1354,0)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1072	1545,8 (1470,6, 1624,8)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	4818	489,2 (477,5, 501,2)

\*La población PPI estuvo formada por personas que recibieron las tres vacunaciones dentro de los intervalos de días predefinidos, no tuvieron desviaciones importantes con respecto al protocolo del estudio, cumplieron con los criterios predefinidos para el intervalo entre la visita del mes 6 y el mes 7, sin tratamiento previo (PCR negativas y seronegativas) para el/los tipo(s) relevante(s) de VPH (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1, y entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad, tenían PCR negativa para el/los tipo(s) relevante(s) de VPH hasta un mes después de la dosis 3 (mes 7).

§mMU = unidades mili-Merck.

cLIA = inmunoensayo Luminex competitivo.

IC = intervalo de confianza.

GMT = media geométrica de los títulos.

N = número de personas aleatorizadas al grupo de vacunación respectivo que recibió cuando menos una inyección.

n = número de personas que contribuyen al análisis.

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

Con base en esta extrapolación de inmunogenicidad, se infiere la eficacia de Gardasil 9 en niñas y niños de 9 a 15 años de edad.

Las GMT de anticuerpos anti-VPH al mes 7 entre niños y hombres de 16 a 26 años (HM) fueron similares a las GMT de anticuerpos anti-VPH en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad. También se observó una alta inmunogenicidad en MSM de 16 a 26 años de edad, si bien fue menor que en HM, de manera similar que con la vacuna qVPH. Estos resultados respaldan la eficacia de Gardasil 9 en la población masculina.

No se han llevado a cabo estudios en mujeres de más de 26 años de edad. Se prevé la eficacia de Gardasil 9 en mujeres de 27 a 45 años de edad, para los 4 tipos originales en función de (1) la alta eficacia de la vacuna qVPH en mujeres de 16 a 45 años de edad y (2) la inmunogenicidad similar de Gardasil 9 y la vacuna qVPH en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad.

### **Persistencia de la respuesta inmunitaria a Gardasil 9 utilizando un cronograma de 3 dosis**

Se está estudiando la persistencia de la respuesta de anticuerpos tras un cronograma de vacunación de 3 dosis con Gardasil 9 en un subconjunto de personas que serán sometidas a un seguimiento de al menos 10 años después de la vacunación para evaluar la seguridad, inmunogenicidad y efectividad.

En niños y niñas de 9 a 15 años de edad (Protocolo 002), se demostró la persistencia de la respuesta de anticuerpos durante al menos 3 años; según el tipo de VPH, el 93 a 99 % de las personas eran seropositivas.

En mujeres de 16 a 26 años de edad (Protocolo 001), se demostró la persistencia de la respuesta de anticuerpos durante al menos 3,5 años; según el tipo de VPH, el 78 a 98 % de las personas eran seropositivas. Se mantuvo la eficacia en todas las personas, independientemente del estado de seropositividad para cualquier tipo de VPH de la vacuna hasta el final del estudio (hasta 67 meses después de la dosis 3; mediana de la duración de seguimiento de 43 meses después de la dosis 3).

Las GMT para los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH fueron numéricamente similares durante al menos 3,5 años en personas que recibieron la vacuna qVPH o Gardasil 9.

### **Administración de Gardasil 9 a niñas y mujeres vacunadas previamente con la vacuna qVPH**

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

La seropositividad a los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH en la población por protocolo osciló entre 98,3 y 100 % al mes 7 en las personas que recibieron Gardasil 9. Las GMT para los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH fueron más altas que en la población que no había recibido previamente la vacuna qVPH en otros estudios, mientras que las GMT para los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH fueron más bajas. Se desconoce la importancia clínica de esta observación.

## **Respuestas inmunitarias a Gardasil 9 utilizando un cronograma de 2 dosis en niñas y niños de 9 a 14 años de edad**

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

Un mes después de la última dosis del régimen asignado, entre el 97,9 % y el 100 % de las personas en todos los grupos se tornaron seropositivas para anticuerpos contra los 9 tipos de VPH de la vacuna. Las GMT fueron más altas en niñas y niños que recibieron 2 dosis de Gardasil 9 (ya sea a los 0, 6 meses o 0, 12 meses) que en las niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad que recibieron 3 dosis de Gardasil 9 (a los 0, 2, 6 meses) para cada uno de los 9 tipos de VPH de la vacuna. Con base en esta extrapolación de inmunogenicidad, se infiere la eficacia del régimen de 2 dosis de Gardasil 9 en niñas y niños de 9 a 14 años de edad.

En el mismo estudio, en niñas y niños de 9 a 14 años de edad, las GMT a un mes después de la última dosis de vacuna fueron numéricamente más bajas para algunos tipos de la vacuna después de un cronograma de 2 dosis que después de un cronograma de 3 dosis (es decir, tipos 18, 31, 45 y 52 del VPH después de 0, 6 meses y tipo 45 del VPH después de 0, 12 meses). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

No se ha establecido la duración de la protección de un cronograma de 2 dosis de Gardasil 9.

### **Embarazo**

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

Durante el desarrollo clínico de Gardasil 9; 2586 mujeres (1347 en el grupo de Gardasil 9 frente a 1239 en el grupo de la vacuna qVPH) informaron al menos un embarazo. Los tipos de anomalías o la proporción de embarazos con un desenlace adverso en las mujeres que recibieron Gardasil 9 o la vacuna qVPH fueron similares y congruentes con los de la población general.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

No corresponde.

### **5.3 Datos de seguridad preclínica**

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

Gardasil 9 administrado a ratas hembra no tuvo efectos en el rendimiento en el apareamiento, la fertilidad o el desarrollo embrionario/fetal.

Gardasil 9 administrado a ratas hembra no tuvo efectos en el desarrollo, la conducta, el rendimiento reproductivo o la fertilidad de las crías. Se transfirieron a la cría anticuerpos contra los 9 tipos de VPH durante la gestación y la lactancia.

## 6. DETALLES FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio  
L-histidina  
Polisorbato 80  
Borato de sodio  
Agua para inyectables

Con respecto al adyuvante, consulte la Sección 2.

### 6.2 Incompatibilidades

En la ausencia de los estudios de compatibilidad, este producto medicinal no se debe mezclar con ningún otro producto medicinal.

### 6.3 Vida útil en almacenamiento

3 años.

### 6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar en refrigerador (de 2 °C a 8 °C).

No congelar. Mantener el vial en la caja exterior de cartón para protegerlo de la luz.

Gardasil 9 se debe administrar lo antes posible una vez que se retiró del refrigerador.

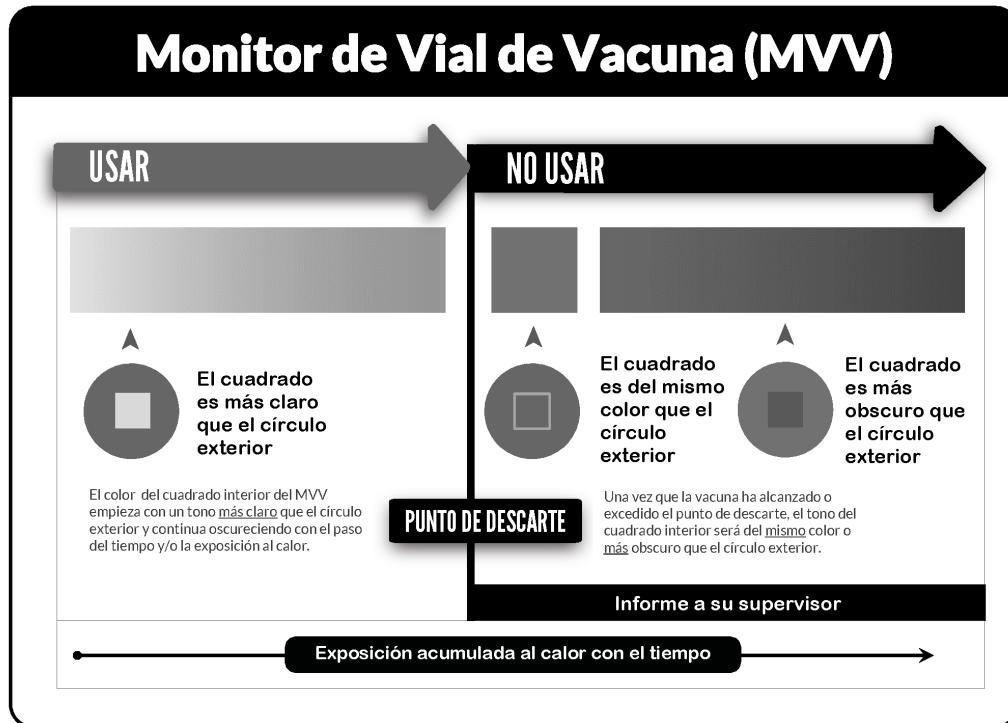
Los datos de estabilidad indican que los componentes de la vacuna permanecen estables durante 72 horas cuando se almacenan a temperaturas de 8 °C a 25 °C o de 0 °C a 2 °C. Al final de este período, Gardasil 9 se debe usar o desechar. Estos datos tienen como finalidad servir de guía para los profesionales de atención médica solamente en caso de oscilación temporal de la temperatura.

### 6.5 Presentación

#### Viales

GARDASIL 9 se suministra en un envase de cartón de diez viales de dosis única de 0,5 ml.

#### Figura 1: Monitor del vial de la vacuna (vaccine vial monitor, VVM)



Hay monitores del vial de la vacuna (VVM) incorporados en las etiquetas de los viales de GARDASIL 9 fabricados por Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc. El punto de color que aparece en la etiqueta del vial es un VVM. Es un punto sensible a la temperatura y al tiempo que proporciona un indicio del calor acumulativo al que estuvo expuesto el vial. Alerta al consumidor final cuando es probable que la exposición al calor haya degradado la vacuna más allá de un nivel aceptable.

La interpretación del VVM es sencilla. Centrarse en el cuadrado central. Su color cambiará progresivamente. Mientras el color de este cuadrado sea más claro que el color del anillo, la vacuna se puede usar. Tan pronto como el color del cuadrado central sea el mismo color que el del anillo o de un color más oscuro que el del anillo, se deberá desechar el vial.

## 6.6 Precauciones especiales de desecho y otros tipos de manipulación

Vial de dosis única.

- Antes de agitarse, Gardasil 9 puede tener el aspecto de un líquido transparente con un precipitado blanco.
- Agite bien antes de usar para formar una suspensión. Despues de agitarla bien, es un líquido blanco opaco.
- Inspeccionar visualmente la suspensión para detectar cualquier partícula o cambio de color antes de la administración. Desechar la vacuna si se observan partículas y/o si cambió de color.
- Extraer la dosis de 0,5 ml de vacuna del vial de dosis única por medio de una jeringa y una aguja estériles.

- Inyectar inmediatamente por vía intramuscular (IM), preferentemente en la zona deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral más alta del muslo.
- La vacuna se debe utilizar tal como se suministra. Se debe utilizar la dosis total recomendada de la vacuna.

La vacuna no utilizada o el material de desecho deben desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

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

Cumpre a Parte A das directrizes da OMS para vacinas sob a forma de partículas contra o Papilomavírus Humano recombinante

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Gardasil™9 suspensão para injecção  
 Vacina contra o Papilomavírus Humano nonavalente (recombinante)

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contém aproximadamente:

Proteína L1 <sup>2,3</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> tipo 6	30 microgramas
Proteína L1 <sup>2,3</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> tipo 11	40 microgramas
Proteína L1 <sup>2,3</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> tipo 16	60 microgramas
Proteína L1 <sup>2,3</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> tipo 18	40 microgramas
Proteína L1 <sup>2,3</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> tipo 31	20 microgramas
Proteína L1 <sup>2,3</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> tipo 33	20 microgramas
Proteína L1 <sup>2,3</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> tipo 45	20 microgramas
Proteína L1 <sup>2,3</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> tipo 52	20 microgramas
Proteína L1 <sup>2,3</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> tipo 58	20 microgramas

<sup>1</sup>Papilomavírus Humano = HPV (Human Papiloma Virus).

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensão injectável.

Líquido límpido com precipitado branco.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Gardasil 9 é indicado para imunização activa de raparigas e mulheres dos 9 aos 26 anos, para a prevenção das seguintes doenças associadas ao HPV:

- lesões pré-cancerosas e cancros do colo do útero, da vulva, da vagina e do ânus, causados pelos tipos de HPV da vacina.
- verrugas genitais (*condiloma acuminado*) causadas por tipos específicos de HPV.

Gardasil 9 é indicado para imunização activa de rapazes e homens dos 9 aos 26 anos, para a prevenção das seguintes doenças associadas ao HPV:

- lesões pré-cancerosas e cancros do ânus, causados pelos tipos de HPV da vacina.
- verrugas genitais (condiloma acuminado) causadas por tipos específicos de HPV.

Para informação relevante sobre os dados que suportam estas indicações, ver as secções 4.4 e 5.1.

Gardasil 9 deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

##### Posologia

*Raparigas e rapazes dos 9 aos 14 anos (inclusive) à data da administração da primeira injecção*  
Gardasil 9 pode ser administrado de acordo com um esquema de 2 doses (ver secção 5.1). A segunda dose deve ser administrada entre 5 a 13 meses após a primeira dose. Se a segunda dose da vacina for administrada menos de 5 meses após a primeira dose, deverá ser sempre administrada uma terceira dose.

Gardasil 9 pode ser administrado de acordo com um esquema de 3 doses (0, 2, 6 meses). A segunda dose deve ser administrada, pelo menos, um mês após a primeira dose e a terceira dose deve ser administrada, pelo menos, 3 meses após a segunda dose. As três doses devem ser administradas no período de 1 ano.

*Mulheres e homens com idade igual ou superior a 15 anos à data da administração da primeira injecção*

Gardasil 9 deve ser administrado de acordo com um esquema de 3 doses (0, 2, 6 meses).

A segunda dose deve ser administrada, pelo menos, um mês após a primeira dose e a terceira dose deve ser administrada, pelo menos, 3 meses após a segunda dose. As três doses devem ser administradas no período de 1 ano.

Gardasil 9 deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

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

Não foi estabelecida a necessidade de uma dose de reforço.

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

Os indivíduos previamente vacinados com um esquema de 3 doses da vacina quadrivalente contra o HPV tipos 6, 11, 16 e 18 (Gardasil), designadas, seguidamente, por vacina qHPV, podem receber 3 doses de Gardasil 9 (ver secção 5.1).

##### *População pediátrica (raparigas e rapazes < 9 anos)*

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

##### *População de mulheres ≥ 27 anos*

A segurança e eficácia de Gardasil 9 em mulheres com 27 anos ou idade superior não foram estudadas (ver secção 5.1).

## Modo de administração

A vacina deve ser administrada através de uma injecção intramuscular. O local preferencial é a região deltóide, na parte superior do braço, ou a região ântero-lateral superior da coxa.

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

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

### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa, ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Indivíduos com hipersensibilidade após administração prévia de Gardasil 9 ou de Gardasil, não devem receber Gardasil 9.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

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

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

Pode surgir síncope (desmaio), por vezes associada a queda, após ou mesmo antes, de qualquer vacinação, especialmente em adolescentes como uma resposta psicogénica à injecção por agulha. Esta situação pode ser acompanhada por vários sinais neurológicos como distúrbios visuais transitórios, parestesia e movimentos tónico-clónicos dos membros durante a recuperação. Por este motivo, as pessoas vacinadas devem ficar sob observação durante aproximadamente 15 minutos após a administração da vacina. É importante que sejam implementados procedimentos que evitem lesões por síncope.

A vacinação deve ser adiada em indivíduos com uma situação aguda de doença febril grave. Contudo, a presença de uma infecção leve, como uma infecção do trato respiratório superior ou febre de baixa temperatura, não é uma contra-indicação para a vacinação.

Tal como acontece com qualquer vacina, a vacinação com Gardasil 9 poderá não resultar na protecção de todos os receptores da vacina.

A vacina apenas protegerá contra as patologias provocadas pelos tipos de HPV abrangidos pela vacina (ver secção 5.1). Consequentemente, devem continuar a ser tomadas as precauções apropriadas contra doenças de transmissão sexual.

A vacina destina-se apenas a utilização profiláctica e não tem qualquer efeito nas infecções activas por HPV ou na doença clínica estabelecida. A vacina não demonstrou ter um efeito terapêutico. Consequentemente, a vacina não se destina a ser utilizada no tratamento do cancro do colo do útero, cancro da vulva, cancro da vagina e cancro do ânus, das lesões displásicas cervicais, vulvares e vaginais de alto grau ou das verrugas genitais. Também não se destina à prevenção da progressão de outras lesões estabelecidas relacionadas com o HPV.

Gardasil 9 não previne lesões causadas por um tipo de HPV presente na vacina, em indivíduos infectados com esse tipo de HPV, no momento da vacinação (ver secção 5.1).

A vacinação não substitui o rastreio do cancro do colo do útero de rotina. Dado que nenhuma vacina é 100% eficaz e que o Gardasil 9 não proporciona protecção contra todos os tipos de HPV ou contra infecções por HPV existentes no momento da vacinação, o rastreio do cancro do colo do útero mantém-se criticamente importante e deverão ser seguidas as recomendações locais.

Não há dados sobre a utilização de Gardasil 9 em indivíduos com resposta imunitária deficiente. Os dados de segurança e de imunogenicidade da vacina qHPV foram avaliados em indivíduos com idade entre os 7 e os 12 anos que se sabe estarem infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) (ver secção 5.1).

Os indivíduos com resposta imunitária deficiente devida quer à utilização de terapêutica imunossupressora potente, quer a defeito genético, infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), ou outras causas, poderão não apresentar resposta à vacina.

Esta vacina deve ser administrada com precaução a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação pois pode ocorrer uma hemorragia após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Estão em curso estudos de seguimento a longo prazo para determinar a duração da protecção (Ver secção 5.1).

Não há dados de segurança, imunogenicidade ou eficácia que sustentem a intercambialidade de Gardasil 9 com as vacinas bivalente ou quadrivalente contra o HPV.

#### **4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção**

A segurança e imunogenicidade em indivíduos que tinham recebido imunoglobulinas ou produtos derivados do plasma nos 3 meses anteriores à vacinação não foram estudadas nos ensaios clínicos.

##### Utilização com outras vacinas

Gardasil 9 pode ser administrado concomitantemente com uma vacina de reforço combinada contendo, além de difteria (d) e tétano (T), tosse convulsa [acellular, componente] (Pa) e/ou poliomielite [inactivada] (VIP) (vacinas TdPa, Td-VIP, TdPa-VIP) sem interferência significativa na resposta de anticorpos a qualquer um dos componentes de uma destas vacinas. Isto tem como base os resultados de um ensaio clínico em que uma vacina combinada TdPa-VIP foi administrada concomitantemente com a primeira dose de Gardasil 9 (ver secção 4.8).

##### Utilização com contraceptivos hormonais

Nos ensaios clínicos, 60,2% das mulheres com idade entre os 16 e os 26 anos, que receberam Gardasil 9, utilizavam contraceptivos hormonais durante o período de vacinação dos ensaios clínicos. O uso de contraceptivos hormonais não pareceu afectar as respostas imunitárias específicas de tipo ao Gardasil 9.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Uma quantidade elevada de dados em mulheres grávidas (mais de 1000 gravidezes expostas) indica ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com Gardasil 9 (ver secção 5.1).

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

Contudo, estes dados são considerados insuficientes para recomendar a utilização de Gardasil 9 durante a gravidez. A vacinação deve ser adiada até ao final da gravidez (ver secção 5.1).

#### Amamentação

Gardasil 9 pode ser utilizado durante a amamentação.

Um total de 92 mulheres estava a amamentar durante o período de vacinação dos ensaios clínicos de Gardasil 9. Nestes ensaios, a imunogenicidade da vacina foi comparável entre as mães que amamentavam e as mulheres que não amamentavam. Adicionalmente, o perfil de acontecimentos adversos para as mulheres que amamentavam foi comparável com o das mulheres na população global de segurança. Não houve acontecimentos adversos graves relacionados com a vacina notificados em lactentes que foram amamentados durante o período de vacinação.

#### Fertilidade

Não estão disponíveis dados no ser humano sobre o efeito de Gardasil 9 na fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos na fertilidade (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Gardasil 9 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 “Efeitos indesejáveis” podem afectar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### A. Resumo do perfil de segurança

Em 7 ensaios clínicos, os indivíduos receberam Gardasil 9 no dia da inclusão e aproximadamente 2 e 6 meses depois. A segurança foi avaliada através do cartão de registo da vacinação (*vaccination report card*, VRC) para suporte da vigilância durante 14 dias após cada injecção de Gardasil 9. Um total de 15.776 indivíduos receberam Gardasil 9 (10.495 indivíduos com idade entre os 16 e os 26 anos e 5.281 raparigas e rapazes com idade entre os 9 e os 15 anos, no momento da inclusão). Poucos indivíduos (0,1%) interromperam devido a reacções adversas.

As reacções adversas mais frequentemente observadas com Gardasil 9 foram as que ocorreram no local de injecção (84,8% dos vacinados nos 5 dias seguintes a qualquer sessão de vacinação) e cefaleias (13,2% dos vacinados nos 15 dias seguintes a qualquer sessão de vacinação). Estas reacções adversas foram normalmente de intensidade ligeira a moderada.

##### B. Resumo das reacções adversas em forma tabelar

##### Ensaio clínico

As reacções adversas consideradas como, pelo menos, possivelmente relacionadas com a vacinação encontram-se classificadas por frequência.

As frequências são notificadas como:

- Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )
- Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Tabela 1: Reacções adversas após administração de Gardasil 9 que ocorreram com uma frequência de, pelo menos, 1,0% em ensaios clínicos

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reacções adversas
Doenças do sistema nervoso	Muitos frequentes	Cefaleias
	Frequentes	Tonturas
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas
	Muito frequentes	No local de injecção: dor, tumefacção, eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Pirexia, fadiga; No local de injecção: prurido, hematoma

Num ensaio clínico com 1053 adolescentes saudáveis com idade entre os 11-15 anos, a administração concomitante da primeira dose de Gardasil 9 com uma vacina de reforço combinada contra a difteria, o tétano, a tosse convulsa [acelular, componente] e a poliomielite [inactivada] resultou em mais casos notificados de reacções no local de injecção (tumefacção, eritema), cefaleias e pirexia. As diferenças observadas foram < 10% e na maioria dos indivíduos, os acontecimentos adversos foram notificados com intensidade ligeira a moderada (ver secção 4.5).

#### Experiência pós-comercialização

Os acontecimentos adversos seguintes foram notificados espontaneamente durante a utilização pós-aprovação da vacina qHPV e podem também ser observados na experiência pós-comercialização com Gardasil 9. A experiência de segurança pós-comercialização da vacina qHPV é relevante para Gardasil 9 tendo em conta que as vacinas contêm proteínas L1 de HPV de 4 dos mesmos tipos de HPV.

Uma vez que estes acontecimentos foram notificados espontaneamente a partir de uma população de tamanho desconhecido, não é possível estimar com precisão a sua frequência ou estabelecer, para todos os acontecimentos, uma relação causal com a exposição à vacina.

Infecções e infestações: Celulite no local de injecção.

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

Doenças do sistema imunitário: Reacções de hipersensibilidade incluindo reacções anafilácticas/ anafilactoides, broncospasmo e urticária.

Doenças do sistema nervoso: Encefalomielite aguda disseminada, síndrome de Guillain-Barré, síncope por vezes acompanhada de movimentos tónico-clónicos.

Doenças gastrointestinais: Vómitos.

Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos: Artralgia, mialgia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração: Astenia, calafrios, mal-estar.

#### Notificação de suspeitas de reacções adversas

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

## 4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, vacinas contra o Papilomavírus humano, código ATC: J07BM03

#### Mecanismo de acção

Gardasil 9 é uma vacina nonavalente recombinante não infecciosa, com adjuvante. É preparada a partir de partículas tipo vírus (*virus-like particles*, VLPs) altamente purificadas da proteína principal da cápside L1, dos mesmos quatro tipos de HPV (tipos 6, 11, 16, 18) presentes na vacina qHPV, Gardasil, e de 5 tipos adicionais de HPV (tipos 31, 33, 45, 52, 58). Tem o mesmo adjuvante amorfo de sulfato de hidroxifosfato de alumínio que a vacina qHPV. As VLPs não podem infectar as células, reproduzir-se ou provocar doença. Pensa-se que a eficácia das vacinas VLP L1 é mediada pelo desenvolvimento de uma resposta imunitária humoral.

Com base em estudos epidemiológicos, estima-se que Gardasil 9 proteja contra os tipos de HPV responsáveis por aproximadamente: 90% dos casos de cancro do colo do útero, mais de 95% dos casos de adenocarcinoma in situ (AIS), 75-85% dos casos de neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN 2/3), 85-90% dos casos de cancro da vulva, 90-95% dos casos de neoplasia intra-epitelial vulvar de alto grau (*vulvar intraepithelial neoplasia*, VIN 2/3), 80-85% de casos de cancro da vagina, 75-85% de casos de neoplasia intra-epitelial vaginal de alto grau (*vaginal intraepithelial neoplasia*, VaIN 2/3), 90-95% de casos de cancro do ânus, 85-90% dos casos de neoplasia intra-epitelial anal de alto grau (*anal intraepithelial neoplasia*, AIN 2/3), associados ao HPV, e 90% dos casos de verrugas genitais.

A indicação de Gardasil 9 tem por base a:

- imunogenicidade não-inferior entre Gardasil 9 e a vacina qHPV para os tipos 6, 11, 16 e 18 em raparigas e mulheres dos 9 aos 26 anos; consequentemente, pode-se inferir que a eficácia de Gardasil 9 contra infecção persistente e doença associadas aos tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV é comparável à da vacina qHPV.
- demonstração de eficácia contra infecção persistente e doença associada aos tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV em raparigas e mulheres dos 16 aos 26 anos e,
- demonstração de imunogenicidade não-inferior contra os tipos de HPV de Gardasil 9 em rapazes e raparigas dos 9 aos 15 anos e homens dos 16 aos 26 anos, comparada com raparigas e mulheres dos 16 aos 26 anos.

#### Ensaios clínicos com a vacina qHPV

#### **Eficácia em mulheres e homens dos 16 aos 26 anos**

A eficácia foi avaliada em 6 ensaios clínicos de Fase II e III, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, num total de 28.413 indivíduos (20.541 raparigas e mulheres dos 16 aos 26 anos, 4055 rapazes e homens dos 16 aos 26 anos, 3817 mulheres dos 24 aos 45 anos). A vacina qHPV foi eficaz na redução de incidência de CIN (de qualquer grau incluindo CIN 2/3), AIS, verrugas genitais, VIN 2/3 e VaIN 2/3 associados aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV da vacina nas raparigas e mulheres que eram PCR negativas e seronegativas na situação basal (Tabela 2). A vacina qHPV foi eficaz na redução de incidência de verrugas genitais associadas aos tipos 6 e 11 de HPV da vacina, em rapazes e homens que eram PCR negativos e seronegativos na situação basal. A eficácia contra a

neoplasia intra-epitelial do pénis/perineal/perianal (PIN) de grau 1/2/3 ou cancro do pénis/perineal/perianal não foi demonstrada uma vez que o número de casos foi muito limitado para obter uma significância estatística (Tabela 2). A vacina qHPV foi eficaz na redução da incidência de neoplasia intra-epitelial anal (AIN) de graus 2 e 3 associada aos tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV nos rapazes e homens que eram PCR negativos e seronegativos na situação basal (Tabela 2).

Tabela 2: Análise de eficácia da vacina qHPV na população PPE\* para os tipos de HPV da vacina

<b>Parâmetros de avaliação da doença</b>	<b>qHPV</b>		<b>Controlo por placebo</b>		<b>% Eficácia (IC de 95%)</b>
	<b>N</b>	<b>Número de casos</b>	<b>N</b>	<b>Número de casos</b>	
<b>Raparigas e mulheres dos 16 aos 26 anos<sup>†</sup></b>					
<b>CIN 2/3 ou AIS associados aos tipos 16 ou 18 de HPV**</b>	8493	2	8464	112	98,2 (93,5; 99,8)
<b>CIN (CIN 1, CIN 2/3) ou AIS associados aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV</b>	7864	9	7865	225	96,0 (92,3; 98,2)
<b>VIN 2/3 associadas aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV</b>	7772	0	7744	10	100,0 (67,2; 100,0)
<b>VaIN 2/3 associadas aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV</b>	7772	0	7744	9	100,0 (55,4; 100,0)
<b>Verrugas genitais associadas aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV</b>	7900	2	7902	193	99,0 (96,2; 99,9)
<b>Rapazes e homens dos 16 aos 26 anos</b>					
<b>Lesões genitais externas associadas aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV***</b>	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
<b>Verrugas genitais associadas aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV***</b>	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
<b>PIN 1/2/3 associadas aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV***</b>	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)
<b>AIN 2/3 associadas aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV****</b>	194	3	208	13	74,9 (8,8; 95,4)

\*A população PPE consistiu nos indivíduos que receberam as 3 doses de vacina no período de 1 ano após a inclusão no estudo, não tiveram desvios importantes ao protocolo do estudo e não tiveram exposição prévia (PCR negativos e seronegativos) ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV (tipos 6, 11, 16 e 18), antes da dose 1 e até 1 mês após a dose 3 (Mês 7).

<sup>†</sup>As análises de ensaios clínicos combinados foram prospectivamente planeadas e incluíram a utilização de critérios de inclusão no estudo similares.

N = Número de indivíduos com, pelo menos, uma visita de seguimento após o Mês 7.

IC = Intervalo de confiança.

\*\*Os doentes foram seguidos até 4 anos (mediana 3,6 anos)

\*\*\*Duração da mediana de seguimento foi de 2,4 anos

\*\*\*\*Duração da mediana de seguimento foi de 2,15 anos

### Eficácia em mulheres dos 24 aos 45 anos

A eficácia da vacina qHPV em mulheres dos 24 aos 45 anos foi avaliada num ensaio clínico de Fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, (Protocolo 019, FUTURE III), num total de 3817 mulheres.

Na população PPE, a eficácia da vacina qHPV contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, CIN de qualquer grau, AIS e cancro do colo do útero associados aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV foi de 88,7% (IC de 95%: 78,1; 94,8). A eficácia da vacina qHPV contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, CIN de qualquer grau, AIS e cancro do colo do útero associados aos tipos 16 ou 18 de HPV foi de 84,7% (IC de 95%: 67,5; 93,7).

### **Estudos de eficácia a longo prazo**

Um grupo de indivíduos está actualmente a ser seguido durante 10 a 14 anos após a vacinação com a vacina qHPV, para monitorização de segurança, imunogenicidade e protecção contra as doenças genitais associadas aos tipos 6/11/16/18 de HPV.

A persistência da resposta de anticorpos (após a dose 3) foi observada durante 10 anos em adolescentes que tinham 9 a 15 anos no momento da vacinação; durante 9 anos em mulheres que tinham 16 a 23 anos no momento da vacinação; durante 6 anos nos homens que tinham 16 a 26 anos no momento da vacinação e durante 8 anos nas mulheres que tinham 24 a 45 anos no momento da vacinação.

No estudo de extensão a longo prazo em mulheres dos 16 a 23 anos vacinadas com qHPV no ensaio clínico de base (n=1984), não foram observados casos de doenças por HPV (casos de CIN de alto grau associados aos tipos 6/11/16/18 do HPV) até aproximadamente 10 anos. Neste estudo, foi estatisticamente demonstrada uma protecção com a duração até aproximadamente 8 anos.

Nos estudos de extensão a longo prazo dos ensaios clínicos, foi observada protecção clínica após a dose 3 na população PPE. A população PPE incluiu indivíduos:

- que receberam as 3 doses de vacina no período de 1 ano após a inclusão no ensaio e não tiveram desvios importantes ao protocolo do estudo;
- que eram seronegativos ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV (tipos 6, 11, 16 e 18), antes da dose 1 e, entre os indivíduos com 16 anos ou idade superior à data de inclusão no ensaio clínico de base, eram PCR negativos aos tipo(s) relevante(s) de HPV antes da dose 1 e até um mês após a dose 3 (Mês 7).

Nestes estudos de extensão dos ensaios clínicos, não foram observados casos de neoplasia intra-epitelial de alto grau nem casos de verrugas genitais em indivíduos que receberam a vacina qHPV no ensaio clínico de base:

- ao longo de 10,7 anos em raparigas (n=369) e 10,6 anos em rapazes (n=326), que tinham 9 a 15 anos no momento da vacinação (mediana de seguimento de 10,0 e 9,9 anos, respectivamente);
- ao longo de 9,6 anos em homens (n=918), que tinham 16 a 26 anos no momento da vacinação (mediana de seguimento de 8,5 anos);
- ao longo de 8,4 anos em mulheres (n=684), que tinham 24 a 45 anos no momento da vacinação (mediana de seguimento de 7,2 anos).

### **Eficácia em indivíduos infetados pelo VIH**

Foi realizado um estudo documentando a segurança e a imunogenicidade da vacina qHPV em 126 indivíduos infectados pelo VIH, com idades entre os 7 e os 12 anos, com nível basal percentual de CD4  $\geq$  15 e no mínimo 3 meses de terapia anti-retroviral altamente activa (*highly active antiretroviral therapy*, HAART) para indivíduos com uma percentagem de CD4 < 25 (dos quais 96 receberam a vacina qHPV). A seroconversão para todos os quatro抗igénios ocorreu em mais do que 96% dos indivíduos. Os Títulos Médios Geométricos (TMGs) foram um pouco mais baixos do que os observados em indivíduos não infectados pelo VIH com a mesma idade, em outros estudos. A relevância clínica da resposta inferior é desconhecida. O perfil de segurança foi semelhante ao dos

indivíduos não infectados pelo VIH em outros estudos. A percentagem de CD4 ou o ARN do VIH plasmático não foram afectados pela vacinação.

### Ensaios clínicos com Gardasil 9

A eficácia e/ou imunogenicidade de Gardasil 9 foram avaliadas em oito ensaios clínicos. Os ensaios clínicos para avaliar a eficácia de Gardasil 9 contra placebo não eram aceitáveis, uma vez que a vacinação contra o HPV está recomendada e implementada em muitos países para protecção contra a infecção e doença por HPV.

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

A eficácia contra os tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV foi essencialmente avaliada utilizando uma estratégia de bridging que demonstrou imunogenicidade comparável (medida por Títulos Médios Geométricos [TMGs]) de Gardasil 9 em comparação com a vacina qHPV (Protocolo 001 e Protocolo 009/GDS01C).

No estudo principal, Protocolo 001, a eficácia de Gardasil 9 contra os tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV foi avaliada comparativamente com a vacina qHPV em mulheres dos 16 aos 26 anos (N=14.204: 7099 vacinadas com Gardasil 9; 7105 vacinadas com a vacina qHPV).

O Protocolo 002 avaliou a imunogenicidade de Gardasil 9 em raparigas e rapazes dos 9 aos 15 anos e em mulheres dos 16 aos 26 anos (N=3066: 1932 raparigas, 666 rapazes e 468 mulheres foram vacinados com Gardasil 9).

O Protocolo 003 avaliou a imunogenicidade de Gardasil 9 em homens dos 16 aos 26 anos e mulheres dos 16 aos 26 anos (1103 homens heterossexuais [*heterosexual men, HM*], 313 homens com actividade sexual com outros homens [*men who have sex with men, MSM*] e 1099 mulheres, foram vacinados com Gardasil 9).

Os Protocolos 005 e 007 avaliaram a administração concomitante de Gardasil 9 com vacinas de rotina recomendadas em raparigas e rapazes dos 11 aos 15 anos (N=2295).

O Protocolo 006 avaliou a administração de Gardasil 9 em raparigas e mulheres dos 12 aos 26 anos previamente vacinadas com a vacina qHPV (N=921; 615 vacinadas com Gardasil 9 e 306 vacinadas com placebo).

O Protocolo 009/GDS01C avaliou a imunogenicidade de Gardasil 9 em raparigas dos 9 aos 15 anos (N=600; 300 vacinadas com Gardasil 9 e 300 vacinadas com a vacina qHPV).

O Protocolo 010 avaliou a imunogenicidade da administração de 2 doses de Gardasil 9 em raparigas e rapazes dos 9 aos 14 anos e de 3 doses de Gardasil 9 em raparigas dos 9 aos 14 anos e em mulheres dos 16 aos 26 anos (N=1518; 753 raparigas; 451 rapazes e 314 mulheres).

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

A comparação de Gardasil 9 com a vacina qHPV no que respeita aos tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV foi realizada numa população de mulheres dos 16 aos 26 anos no Protocolo 001 e em raparigas dos 9 aos 15 anos no Protocolo 009/GDS01C.

Foi realizada uma análise estatística de não-inferioridade ao Mês 7 comparando os níveis de TMGs por cLIA de anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV16 e anti-HPV 18 entre indivíduos vacinados com Gardasil 9 e indivíduos vacinados com Gardasil. As respostas imunitárias medidas por TMG para Gardasil 9 foram não inferiores às respostas imunitárias para Gardasil (Tabela 3). Nos ensaios

clínicos, 99,6% a 100% dos indivíduos que foram vacinados com Gardasil 9 tornaram-se seropositivos para anticorpos contra todos os 9 tipos da vacina ao Mês 7, em todos os grupos etários.

Tabela 3: Comparação das respostas imunitárias (com base em cLIA) entre Gardasil 9 e a vacina qHPV para os tipos 6, 11, 16, 18 de HPV na população PPI\* de raparigas e mulheres dos 9 aos 26 anos

POPULAÇÃO	Gardasil 9		Vacina qHPV		Gardasil 9/ Vacina qHPV	
	N (n)	TMG (IC de 95%) mMU <sup>§</sup> /mL	N (n)	TMG (IC de 95%) mMU <sup>§</sup> /mL	Rácio TMG	(IC de 95%) <sup>#</sup>
<b>Anti-HPV 6</b>						
9 aos 15 anos	300 (273)	1679,4 (1518,9; 1856,9)	300 (261)	1565,9 (1412,2; 1736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
16 aos 26 anos	6792 (3993)	893,1 (871,7; 915,1)	6795 (3975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06) <sup>¶</sup>
<b>Anti-HPV 11</b>						
9 aos 15 anos	300 (273)	1315,6 (1183,8; 1462,0)	300 (261)	1417,3 (1274,2; 1576,5)	0,93	(0,80; 1,08)
16 aos 26 anos	6792 (3995)	666,3 (649,6; 683,4)	6795 (3982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83) <sup>¶</sup>
<b>Anti-HPV 16</b>						
9 aos 15 anos	300 (276)	6739,5 (6134,5; 7404,1)	300 (270)	6887,4 (6220,8; 7625,5)	0,97	(0,85; 1,11) <sup>¶</sup>
16 aos 26 anos	6792 (4032)	3131,1 (3057,1; 3206,9)	6795 (4062)	3156,6 (3082,3; 3232,7)	0,99	(0,96; 1,03) <sup>¶</sup>
<b>Anti-HPV 18</b>						
9 aos 15 anos	300 (276)	1956,6 (1737,3; 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2; 2057,3)	1,08	(0,91; 1,29) <sup>¶</sup>
16 aos 26 anos	6792 (4539)	804,6 (782,7; 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23) <sup>¶</sup>

\*A população PPI consistiu nos indivíduos que receberam as três doses da vacina nos intervalos pré-definidos, não tiveram desvios importantes ao protocolo do estudo, cumpriram os critérios pré-definidos para o intervalo entre a consulta do Mês 6 e do Mês 7, não tiveram exposição prévia (PCR negativos [entre raparigas e mulheres dos 16 aos 26 anos] e seronegativos) ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV (tipos 6, 11, 16 e 18) antes da dose 1, e entre as raparigas e mulheres dos 16 aos 26 anos, eram PCR negativos aos tipo(s) relevante(s) de HPV até um mês após a dose 3 (Mês 7).

<sup>§</sup>mMU = Unidades mili-Merck.

<sup>#</sup>valor de p < 0,001.

<sup>¶</sup>A demonstração de não-inferioridade requeria que o limite inferior do IC de 95% do rácio de TMG fosse superior a 0,67.

IC = Intervalo de confiança.

TMG = Títulos Médios Geométricos.

cLIA = Imunoensaio Competitivo baseado em Luminex (Competitive Luminex Immunoassay).

N = Número de indivíduos aleatorizados no respectivo grupo de vacinação que recebeu, pelo menos, uma injeção.

n = Número de indivíduos que contribuiu para a análise.

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

A eficácia de Gardasil 9 em mulheres dos 16 aos 26 anos foi avaliada num ensaio clínico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por comparador activo (Protocolo 001) que incluiu um total de 14.204 mulheres (Gardasil 9 = 7099; vacina qHPV = 7105). Os indivíduos foram seguidos até 67 meses após a dose 3 com uma duração mediana de seguimento de 43 meses após a dose 3.

Gardasil 9 foi eficaz na prevenção de infecção persistente e doença associada aos tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV (Tabela 4). Gardasil 9 também reduziu a incidência de alterações no teste de

Papanicolau, procedimentos genitais externos e ao colo do útero (ex: biopsias) e procedimentos de terapêutica definitiva do colo do útero associados aos tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV (Tabela 4).

Tabela 4: Análise de eficácia de Gardasil 9 contra os tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV na população PPE<sup>‡</sup> de mulheres dos 16 aos 26 anos

<b>Parâmetro de avaliação da doença</b>	<b>Gardasil 9 N=7099</b>		<b>Vacina qHPV N=7105</b>		<b>%Eficácia** (IC de 95%)</b>
	<b>n</b>	<b>Número de casos*</b>	<b>n</b>	<b>Número de casos*</b>	
<b>CIN 2/3, AIS, Cancro do colo do útero, VIN2/3, VaIN 2/3, Cancro da vulva e Cancro da vagina<sup>a</sup> associados aos tipos 31, 33, 45, 52, 58 de HPV</b>	6016	1	6017	38	97,4 (85,0; 99,9)
<b>CIN 2/3 ou AIS<sup>a</sup> associados aos tipos 31, 33, 45, 52, 58 de HPV</b>	5949	1	5943	35	97,1 (83,5; 99,9)
<b>CIN 2 associada aos tipos 31, 33, 45, 52, 58 de HPV</b>	5949	1	5943	32	96,9 (81,5; 99,8)
<b>CIN 3 associada aos tipos 31, 33, 45, 52, 58 de HPV</b>	5949	0	5943	7	100 (39,4; 100)
<b>VIN 2/3, VaIN 2/3 associadas aos tipos 31, 33, 45, 52, 58 de HPV</b>	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
<b>Infecção persistente ≥ 6 meses associada aos tipos 31, 33, 45, 52, 58 de HPV<sup>§</sup></b>	5941	41	5955	946	96,0 (94,6; 97,1)
<b>Infecção persistente ≥ 12 meses associada aos tipos 31, 33, 45, 52, 58 de HPV<sup>¶</sup></b>	5941	23	5955	657	96,7 (95,1; 97,9)
<b>ASC-US por HPV-HR positivo ou alterações mais graves do teste Papanicolau<sup>#</sup> associadas aos tipos 31, 33, 45, 52, 58 de HPV</b>	5883	37	5882	506	92,9 (90,2, 95,1)
<b>Procedimentos de terapêutica definitiva do colo do útero<sup>†</sup> associados aos tipos 31, 33, 45, 52, 58 de HPV</b>	6013	4	6014	41	90,2 (75,0; 96,8)

<sup>‡</sup>A população PPE consistiu nos indivíduos que receberam as 3 doses de vacina no período de um ano após a inclusão no estudo, não tiveram desvios importantes ao protocolo do estudo e não tiveram exposição prévia (PCR negativos e seronegativos) ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV (tipos 31, 33, 45, 52 e 58), antes da dose 1, e que permaneceram PCR negativos ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV até um mês após a dose 3 (Mês 7).

N = Número de indivíduos aleatorizados no respectivo grupo de vacinação que recebeu, pelo menos, uma injecção

n = Número de indivíduos que contribuiu para a análise

<sup>§</sup> Infecção persistente detectada em amostras de duas ou mais visitas consecutivas com um intervalo de 6 meses ( $\pm 1$  mês).

<sup>¶</sup> Infecção persistente detectada em amostras de três ou mais visitas consecutivas com um intervalo de 6 meses ( $\pm 1$  mês).

<sup>#</sup> Teste de Papanicolau.

IC = Intervalo de confiança.

ASC-US = Células escamosas atípicas de significado indeterminado (Atypical squamous cells of undetermined significance).

HR = Alto risco (High Risk).

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

\*\* Os indivíduos foram seguidos até aos 67 meses após a dose 3 (mediana de 43 meses após a dose 3)

<sup>a</sup> Não foram diagnosticados casos de cancro do colo do útero, VIN2/3, cancros da vulva e vagina na população PPE

<sup>†</sup> Procedimento de excisão electrocirúrgica com ansa (*loop electrosurgical excision procedure, LEEP*) ou conização

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

Uma vez que não foi possível avaliar a eficácia de Gardasil 9 em comparação com placebo, foram realizadas as seguintes análises exploratórias.

### **Avaliação de eficácia de Gardasil 9 contra doenças do colo do útero de alto grau causadas pelos tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV na PPE**

A eficácia de Gardasil 9 contra CIN2 e mais grave associadas aos tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV comparada à vacina qHPV foi 94,4% (IC de 95% 78,8; 99,0) com 2/5952 versus 36/5947 casos. A eficácia de Gardasil 9 contra CIN 3 associada aos tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV comparada com a vacina qHPV foi de 100% (IC de 95% 46,3; 100,0) com 0/5952 versus 8/5947 casos.

### **Impacto de Gardasil 9 na biopsia e terapêutica definitiva do colo do útero associadas aos tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV na PPE**

A eficácia de Gardasil 9 na biopsia do colo do útero associada aos tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 comparada com a vacina qHPV foi de 95,9% (IC de 95% 92,7; 97,9) com 11/6016 versus 262/6018 casos. A eficácia de Gardasil 9 na terapêutica definitiva do colo do útero (incluindo procedimento de excisão electrocirúrgica com ansa [LEEP] ou conização) associada aos tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV comparada com a vacina qHPV foi 90,7% (IC de 95% 76,3; 97,0) com 4/6016 versus 43/6018 casos.

### **Imunogenicidade**

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

Foram utilizados imunoensaios específicos do tipo, com padrões específicos de cada tipo para avaliar a imunogenicidade a cada tipo de HPV da vacina. Estes ensaios mediram anticorpos contra epitopos neutralizantes para cada tipo de HPV. As escalas para estes ensaios são únicas para cada tipo de HPV; assim, as comparações entre tipos e com outros ensaios não são apropriadas.

### **Resposta imunitária a Gardasil 9 ao Mês 7 em todos os ensaios clínicos**

A imunogenicidade foi medida por: (1) a percentagem de indivíduos que foram seropositivos para anticorpos contra o tipo de HPV relevante da vacina e (2) o Título Médio Geométrico (TMG).

Gardasil 9 induziu respostas robustas anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52 e anti-HPV 58 medidas ao Mês 7 (Tabela 5). Nos ensaios clínicos, 99,6% a 100% dos indivíduos que foram vacinados com Gardasil 9 tornaram-se seropositivos para anticorpos contra todos os 9 tipos da vacina ao Mês 7, em todos os grupos etários. Os níveis de TMGs foram mais elevados nas raparigas e rapazes que nas mulheres dos 16 aos 26 anos e mais elevados nos rapazes que nas raparigas e mulheres.

Tabela 5: Resumo dos Títulos Médios Geométricos de anti-HPV por cLIA na população PPI\* no Mês 7

<b>População</b>	<b>N</b>	<b>n</b>	<b>TMG (IC de 95%) mMU<sup>§</sup>/mL</b>
<b>Anti-HPV 6</b>			
Raparigas dos 9 aos 15 anos	2805	2349	1744,6 (1684,7; 1806,7)
Rapazes dos 9 aos 15 anos	1239	1055	2085,3 (1984,2; 2191,6)
Mulheres dos 16 aos 26 anos	7260	4321	893,7 (873,5; 914,3)
<b>Anti-HPV 11</b>			
Raparigas dos 9 aos 15 anos	2805	2350	1289,7 (1244,3; 1336,8)
Rapazes dos 9 aos 15 anos	1239	1055	1469,2 (1397,7; 1544,4)
Mulheres dos 16 aos 26 anos	7260	4327	669,3 (653,6; 685,4)
<b>Anti-HPV 16</b>			
Raparigas dos 9 aos 15 anos	2805	2405	7159,9 (6919,7; 7408,5)
Rapazes dos 9 aos 15 anos	1239	1076	8444,9 (8054,2; 8854,5)
Mulheres dos 16 aos 26 anos	7260	4361	3159,0 (3088,6; 3231,1)
<b>Anti-HPV 18</b>			
Raparigas dos 9 aos 15 anos	2805	2420	2085,5 (2002,2; 2172,3)
Rapazes dos 9 aos 15 anos	1239	1074	2620,4 (2474,3; 2775,2)
Mulheres dos 16 aos 26 anos	7260	4884	809,9 (789,2; 831,1)
<b>Anti-HPV 31</b>			
Raparigas dos 9 aos 15 anos	2805	2397	1883,3 (1811,3; 1958,1)
Rapazes dos 9 aos 15 anos	1239	1069	2173,5 (2057,0; 2296,6)
Mulheres dos 16 aos 26 anos	7260	4806	664,8 (647,4; 682,6)
<b>Anti-HPV 33</b>			
Raparigas dos 9 aos 15 anos	2805	2418	960,6 (927,5; 994,9)
Rapazes dos 9 aos 15 anos	1239	1076	1178,6 (1120,9; 1239,4)
Mulheres dos 16 aos 26 anos	7260	5056	419,2 (409,6; 429,1)
<b>Anti-HPV 45</b>			
Raparigas dos 9 aos 15 anos	2805	2430	728,7 (697,6; 761,2)
Rapazes dos 9 aos 15 anos	1239	1079	841,7 (790,0; 896,7)
Mulheres dos 16 aos 26 anos	7260	5160	254,1 (247,0; 261,5)
<b>Anti-HPV 52</b>			
Raparigas dos 9 aos 15 anos	2805	2426	978,2 (942,8; 1015,0)
Rapazes dos 9 aos 15 anos	1239	1077	1062,2 (1007,2; 1120,2)
Mulheres dos 16 aos 26 anos	7260	4792	382,4 (373,0; 392,0)
<b>Anti-HPV 58</b>			
Raparigas dos 9 aos 15 anos	2805	2397	1306,0 (1259,8; 1354,0)
Rapazes dos 9 aos 15 anos	1239	1072	1545,8 (1470,6; 1624,8)
Mulheres dos 16 aos 26 anos	7260	4818	489,2 (477,5; 501,2)

\*A população PPI consistiu nos indivíduos que receberam as três doses da vacina nos intervalos pré-definidos, não tiveram desvios importantes ao protocolo do estudo, cumpriram os critérios pré-definidos para o intervalo entre a consulta do Mês 6 e do Mês 7, não tiveram exposição prévia (PCR negativos e seronegativos) ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV (tipos 6, 11, 16 e 18) antes da dose 1, e entre as raparigas e mulheres dos 16 aos 26 anos, eram PCR negativos aos tipo(s) relevante(s) de HPV até um mês após a dose 3 (Mês 7).

<sup>§</sup>mMU = Unidades mili-Merck.

cLIA = Imunoensaio Competitivo baseado em Luminex.

IC = Intervalo de confiança.

TMG = Títulos Médios Geométricos.

N = Número de indivíduos aleatorizados no respectivo grupo de vacinação que recebeu, pelo menos, uma injecção.

n = Número de indivíduos que contribuiu para a análise.

As respostas anti-HPV ao Mês 7 entre raparigas/rapazes dos 9 aos 15 anos foram comparáveis às respostas anti-HPV nas mulheres dos 16 aos 26 anos na base de dados combinada de estudos de imunogenicidade para Gardasil 9.

A eficácia de Gardasil 9 em raparigas e rapazes dos 9 aos 15 anos é inferida com base neste bridging de imunogenicidade.

Os TMGs de anticorpos anti-HPV ao Mês 7 entre os rapazes e homens (HM) dos 16 aos 26 anos foram comparáveis com os TMGs de anticorpos anti-HPV entre raparigas e mulheres dos 16 aos 26 anos. Foi também observada imunogenicidade elevada em homens MSM dos 16 aos 26 anos, apesar de ser inferior à dos homens HM, similarmente à vacina qHPV. Estes resultados suportam a eficácia de Gardasil 9 na população masculina.

Não foram realizados estudos em mulheres com mais de 26 anos. Em mulheres dos 27 aos 45 anos, é esperada a eficácia de Gardasil 9 para os 4 tipos originais, tendo por base: (1) eficácia elevada da vacina qHPV em mulheres dos 16 aos 45 anos e (2) imunogenicidade comparável de Gardasil 9 e vacina qHPV em raparigas e mulheres dos 9 aos 26 anos.

### **Persistência da resposta imunitária de Gardasil 9 utilizando um esquema de 3 doses**

A persistência da resposta de anticorpos após um esquema de 3 doses de vacinação com Gardasil 9 está a ser estudada num subgrupo de indivíduos que serão seguidos até, pelo menos, 10 anos após a vacinação, para avaliação de segurança, imunogenicidade e efectividade.

Em raparigas e rapazes dos 9 aos 15 anos (Protocolo 002), a persistência da resposta de anticorpos foi demonstrada durante, pelo menos, 3 anos; dependendo do tipo de HPV, 93 a 99% dos indivíduos foram seropositivos.

Nas mulheres dos 16 aos 26 anos (Protocolo 001), a persistência da resposta de anticorpos foi demonstrada durante, pelo menos, 3,5 anos; dependendo do tipo de HPV, 78-98% dos indivíduos foram seropositivos. A eficácia foi mantida em todos os indivíduos independentemente do seu nível de seropositividade para qualquer tipo de HPV da vacina até ao final do estudo (até 67 meses após a dose 3; mediana da duração de seguimento de 43 meses após a dose 3).

Os TMGs para os tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV foram numericamente comparáveis em indivíduos que receberam a vacina qHPV ou Gardasil 9 durante, pelo menos, 3,5 anos.

### **Administração de Gardasil 9 a indivíduos previamente vacinados com a vacina qHPV**

O Protocolo 006 avaliou a imunogenicidade de Gardasil 9 em 921 raparigas e mulheres (dos 12 aos 26 anos) que tinham sido previamente vacinadas com a vacina qHPV. Para indivíduos que foram vacinados com Gardasil 9 após terem sido vacinados com 3 doses da vacina qHPV, houve um intervalo de, pelo menos, 12 meses entre o fim do esquema de vacinação com a vacina qHPV e o início de vacinação com Gardasil 9 com um esquema de 3 doses (o intervalo variou aproximadamente de 12 a 36 meses).

A seropositividade aos tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV na população segundo o protocolo variou de 98,3 a 100% no Mês 7, nos indivíduos que foram vacinados com Gardasil 9. Os TMGs para os tipos 6, 11, 16, 18 de HPV foram mais elevados que na população que não tinha sido previamente vacinada com a vacina qHPV em outros estudos, enquanto os TMGs para os tipos 31, 33, 45, 52 e 58 foram inferiores. O significado clínico desta observação não é conhecido.

## **Resposta imunitária a Gardasil 9 utilizando um esquema de 2 doses em raparigas e rapazes dos 9 aos 14 anos**

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

Um mês após a administração da última dose do esquema atribuído, entre 97,9% e 100% dos indivíduos entre todos os grupos tornaram-se seropositivos para os anticorpos contra os 9 tipos de HPV da vacina. Os TMGs foram mais elevados em raparigas e rapazes que receberam 2 doses de Gardasil 9 (tanto aos 0, 6 meses como aos 0, 12 meses) do que em raparigas e mulheres dos 16 aos 26 anos que receberam 3 doses de Gardasil 9 (aos 0, 2, 6 meses), para cada um dos 9 tipos de HPV da vacina. Com base neste bridging de imunogenicidade, inferiu-se a eficácia do esquema de 2 doses de Gardasil 9 em raparigas e rapazes dos 9 aos 14 anos.

No mesmo estudo, em raparigas e rapazes dos 9 aos 14 anos, um mês após a administração da última dose da vacina, os TMGs foram numericamente mais baixos para alguns tipos de HPV da vacina após um esquema de 2 doses do que após um esquema de 3 doses (isto é, os tipos 18, 31, 45 e 52 após 0, 6 meses e tipo 45 de HPV após 0, 12 meses). A relevância clínica destes resultados é desconhecida.

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

### **Gravidez**

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

Durante o programa de desenvolvimento clínico de Gardasil 9, 2586 mulheres (1347 no grupo de Gardasil 9 vs. 1239 no grupo da vacina qHPV) notificaram, pelo menos, uma gravidez. Os tipos de alterações ou proporção de gravidezes com um resultado adverso nos indivíduos que receberam Gardasil 9 ou nos indivíduos que receberam a vacina qHPV foram comparáveis e consistentes com a população geral.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não aplicável.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Um estudo de toxicidade de dose repetida em ratazanas, que incluiu uma avaliação de toxicidade de dose única e tolerância local, não revelou riscos especiais para o ser humano.

Gardasil 9 administrado a ratazanas fêmea não teve efeito no desempenho sexual, fertilidade ou desenvolvimento embrionário/fetal.

Gardasil 9 administrado a ratazanas fêmea não teve efeito no desenvolvimento, comportamento, capacidade de reprodução ou fertilidade dos descendentes. Os anticorpos contra os 9 tipos de HPV foram transferidos para os descendentes durante a gestação e o aleitamento.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio  
L-histidina  
Polissorbato 80  
Borato de sódio  
Água para preparações injectáveis

Para o adjuvante, ver secção 2.

### 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

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

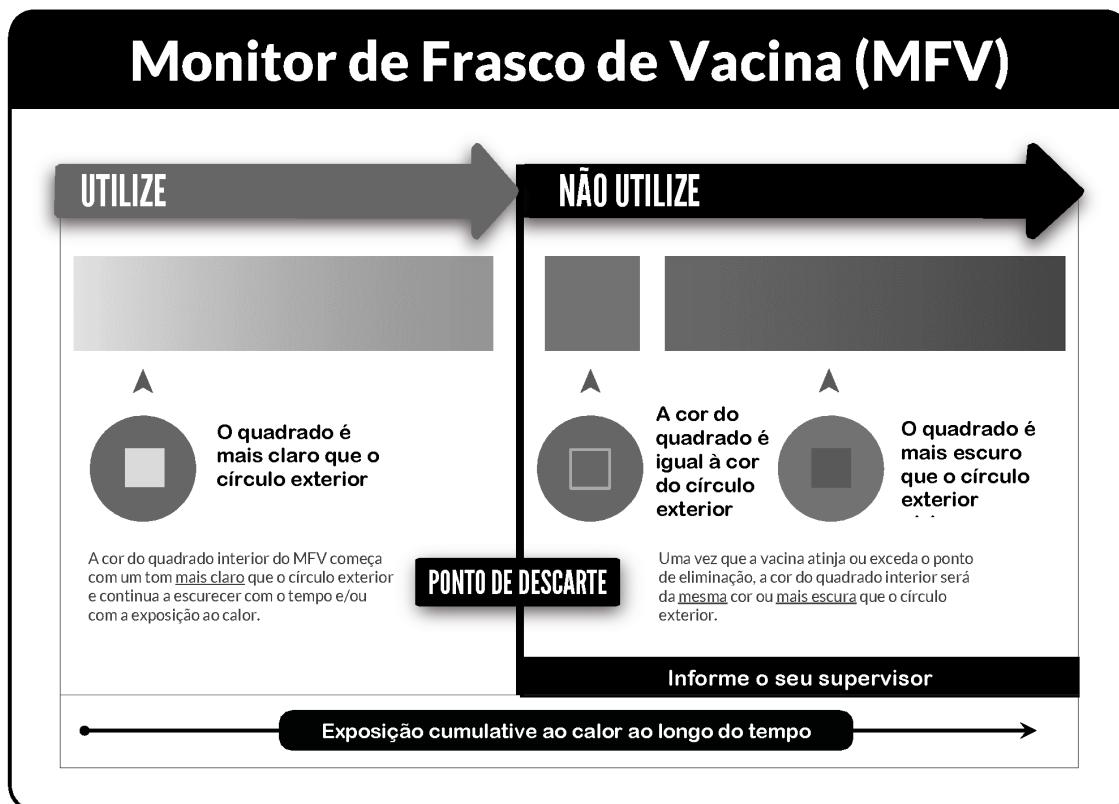
Gardasil 9 deve ser administrado logo que possível após ser retirado do frigorífico.

Os dados de estabilidade indicam que os componentes da vacina são estáveis durante 72 horas quando conservados a temperatura entre 8 °C e 25 °C ou entre 0 °C e 2 °C. No fim deste período, Gardasil 9 deve ser utilizado ou eliminado. Estes dados destinam-se a orientar os profissionais de saúde apenas no caso de variação temporária de temperatura.

### 6.5 Apresentação

#### Frascos para injectáveis

GARDASIL 9 é fornecido sob a forma de embalagem de dez frascos para injectáveis de dose única com 0,5 mL.

**Figura 1: O Monitor de Frascos de Vacina**

Os Monitores de Frascos de Vacina (*Vaccine Vial Monitors*, VVMs) estão incorporados no rótulo do frasco para injectáveis de GARDASIL 9, fabricados pela Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária da Merck & Co., Inc. O ponto de cor que aparece no rótulo do frasco para injectáveis é um VVM. Trata-se de um ponto sensível ao tempo-temperatura que fornece uma indicação do calor cumulativo a que o frasco para injectáveis foi exposto. Adverte o utilizador final quando a exposição ao calor poderá ter deteriorado a vacina para além de um nível aceitável.

A interpretação do VVM é simples. Concentre-se no quadrado central. A sua cor irá alterar-se progressivamente. Desde que a cor do quadrado seja mais clara do que a cor do anel, a vacina pode ser usada. Quando a cor do quadrado central for igual ou mais escuro do que a cor do anel, o frasco para injectáveis deve ser eliminado.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Frasco para injectáveis de utilização única.

- Gardasil 9 pode ter a aparência de um líquido límpido com um precipitado branco antes de agitar.
- Agitar bem antes de usar para obter uma suspensão. Após agitação vigorosa, é um líquido branco, turvo.
- Inspeccionar visualmente para detecção de partículas ou de descoloração antes da administração. Eliminar a vacina se estiverem presentes partículas e/ou se detectar descoloração.

- Retirar a dose de 0,5 ml da vacina do frasco para injectáveis de dose única utilizando uma agulha estéril e uma seringa.
- Injectar imediatamente por via intramuscular (IM), preferencialmente na zona deltóide do braço ou na zona ântero-lateral superior da coxa.
- A vacina deve ser utilizada conforme fornecida. Deve administrar-se a totalidade da dose recomendada da vacina.

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

**ГАРДАСИЛ™9****[Вакцина против вируса папилломы человека 9-валентная рекомбинантная]**

Соответствует требованиям части А руководства ВОЗ по рекомбинантным вакцинам против вируса папилломы человека на основе вирусоподобных частиц

**1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Гардасил™9, суспензия для инъекций

Вакцина против вируса папилломы человека 9-валентная (рекомбинантная)

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

1 доза (0,5 мл) содержит примерно:

Вируса папилломы человека <sup>1</sup> 6 типа белок L1 <sup>2,3</sup>	30 микрограмм
Вируса папилломы человека <sup>1</sup> 11 типа белок L1 <sup>2,3</sup>	40 микрограмм
Вируса папилломы человека <sup>1</sup> 16 типа белок L1 <sup>2,3</sup>	60 микрограмм
Вируса папилломы человека <sup>1</sup> 18 типа белок L1 <sup>2,3</sup>	40 микрограмм
Вируса папилломы человека <sup>1</sup> 31 типа белок L1 <sup>2,3</sup>	20 микрограмм
Вируса папилломы человека <sup>1</sup> 33 типа белок L1 <sup>2,3</sup>	20 микрограмм
Вируса папилломы человека <sup>1</sup> 45 типа белок L1 <sup>2,3</sup>	20 микрограмм
Вируса папилломы человека <sup>1</sup> 52 типа белок L1 <sup>2,3</sup>	20 микрограмм
Вируса папилломы человека <sup>1</sup> 58 типа белок L1 <sup>2,3</sup>	20 микрограмм

<sup>1</sup>Вирус папилломы человека = ВПЧ.

<sup>2</sup>Белок L1, из которого состоят вирусоподобные частицы, продуцируется в клетках дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (штамм 1895)) по технологии рекомбинантных ДНК.

<sup>3</sup>Адсорбирован на адьюванте — аморфном алюминия гидроксиfosфате (0,5 мгAl).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Суспензия для инъекций.

Прозрачная жидкость, содержащая белый осадок.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ****4.1 Показания к применению**

Вакцина гардасил 9 предназначена для активной иммунизации девочек и женщин в возрасте 9–26 лет против следующих заболеваний, вызываемых ВПЧ:

- предраковые изменения и рак шейки матки, вульвы, вагины и ануса, вызываемый вакциниыми типами ВПЧ; и
- генитальные кондиломы (*Condyloma acuminata*), вызываемые определенными типами ВПЧ.

Вакцина гардасил 9 показана для активной иммунизации мальчиков и мужчин в возрасте 9–26 лет против следующих заболеваний, вызываемых ВПЧ:

- предраковые изменения и рак ануса, вызываемый вакциниыми типами ВПЧ; и

- генитальные кондиломы (*Condyloma acuminata*), вызываемые определенными типами ВПЧ.

В разделах 4.4 и 5.1 приведена важная информация о результатах применения вакцины по перечисленным показаниям.

Вакцину гардасил 9 следует использовать в соответствии с официальными рекомендациями.

## **4.2 Дозы и способ применения**

### Дозы

#### *Первая вакцинация девочек и мальчиков в возрасте от 9 до 14 лет включительно*

Схема вакцинации гардасил 9 может включать введение двух доз препарата (см. раздел 5.1).

Вторая доза вводится через 5–13 месяцев после первой. Если вторая доза вакцины введена ранее чем через 5 месяцев после первой, обязательно введение третьей дозы.

Схема вакцинации гардасил 9 может включать введение трех доз препарата (0, 2, 6 месяцев).

Вторую дозу следует вводить не ранее чем через месяц после первой дозы; а третью — не ранее чем через 3 месяца после второй дозы. Все три дозы должны быть введены в течение одного года.

#### *Первая вакцинация женщин и мужчин в возрасте 15 лет и старше*

Вакцину гардасил 9 вводят в трех дозах (по схеме «0, 2, 6 месяцев»).

Вторую дозу следует вводить не ранее чем через месяц после первой дозы; а третью — не ранее чем через 3 месяца после второй дозы. Все три дозы должны быть введены в течение одного года.

Вакцину гардасил 9 следует использовать в соответствии с официальными рекомендациями.

Лицам, получившим первую дозу гардасил 9, рекомендуется пройти полный курс вакцинации этим препаратом (см. раздел 4.4).

Необходимость бустерной иммунизации не установлена.

Исследования смешанного применения (взаимозаменяемости) вакцин на основе ВПЧ в отношении гардасил 9 не проводились.

Применение гардасил 9 с введением трех доз препарата возможно у лиц, ранее прошедших иммунизацию трех доз квадривалентной вакциной против ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типа (гардасил) (далее по тексту — «вакцина qHPV») (см. раздел 5.1).

#### *Применение в педиатрии (у девочек и мальчиков младше 9 лет)*

Безопасность и эффективность применения гардасил 9 у девочек и мальчиков младше 9 лет не установлена. Данные о применении отсутствуют (см. раздел 5.1).

#### *Вакцинация женщин в возрасте 27 лет и старше*

Исследования безопасности и эффективности применения вакцины гардасил 9 у женщин 27 лет и старше не проводились (см. раздел 5.1).

### Способ применения

Вакцину вводят с помощью внутримышечной инъекции. Предпочтительное место инъекции: дельтовидная мышца или верхняя переднелатеральная область бедра.

Вакцина гардасил 9 не предназначена для внутривенного, подкожного или внутрикожного введения. Смешивание гардасил 9 с другими вакцинами или растворами в одном шприце недопустимо.

Инструкции по разведению вакцины перед введением приведены в разделе 6.6.

#### 4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к активным компонентам или любым вспомогательным веществам, указанным в разделе 6.1.

Вакцина гардасил 9 противопоказана лицам с гиперчувствительностью, развившейся после ранее проведенной вакцинации этим препаратом или вакциной гардасил.

#### 4.4 Особые указания и меры предосторожности

При принятии решения о введении вакцины пациенту следует учитывать риск, связанный с ранее проведенной иммунизацией ВПЧ, и потенциальную пользу вакцинации.

Как и при инъекции любой другой вакцины, после введения гардасил 9 необходимо наблюдать пациента и иметь возможность купировать развивающиеся в редких случаях анафилактические реакции.

После введения препарата, а иногда и перед ним, возможен обморок (потеря сознания), приводящий к падению пациента (особенно у подростков, испытывающих страх перед инъекцией). Обморок может сопровождаться рядом неврологических симптомов, например, кратковременным нарушением зрения, парестезией и тонико-клоническими судорожными движениями конечностей при восстановлении. В связи с этим, необходимо наблюдать за вакцинируемым в течение не менее 15 минут после инъекции. Важно, чтобы во время процедуры пациент находился в положении, препятствующем его падению в случае потери сознания.

При острой тяжелой лихорадке у пациента введение вакцины следует отложить. Вместе с тем, инфекция легкой степени тяжести, например, легкая инфекция верхних дыхательных путей или небольшое повышение температуры, не являются противопоказаниями для иммунизации.

Как и при использовании любой другой вакцины, после вакцинации препаратом гардасил 9 соответствующий иммунитет может не сформироваться.

При применении вакцины иммунитет формируется только к вакцинным типам ВПЧ (см. раздел 5.1). Поэтому следует продолжать предохраняться от заболеваний, передающихся половым путем.

Вакцина предназначена только для профилактики и неэффективна в отношении активной формы инфекции ВПЧ и при стабильной клинической форме заболевания. Терапевтический эффект вакцины не подтвержден. Соответственно, вакцина не показана для лечения рака шейки матки, наружных половых органов, влагалища и ануса, изменений высокой степени злокачественности в этих органах, а также для лечения генитальных кондилом. Вакцина также не предназначена для предотвращения прогрессирования других диагностированных новообразований, связанных с инфекцией ВПЧ.

Применение вакцины гардасил 9 у лиц, инфицированных ВПЧ вакцинного типа в период вакцинации, не приводит к предотвращению развития новообразований, вызываемых этим возбудителем (см. раздел 5.1).

Вакцинация не заменяет рутинного обследования шейки матки. Поскольку ни одна вакцина не является эффективной в 100 % случаев, и гардасил 9 не обеспечивает защиты от всех

возможных типов ВПЧ, а также от инфекции ВПЧ в период вакцинации, рутинное обследование шейки матки остается чрезвычайно важным и должно проводиться в соответствии с местными рекомендациями.

Данные о применении гардасил 9 у лиц с иммунодефицитными состояниями отсутствуют. Проводилась оценка безопасности и иммуногенности вакцины qHPV у пациентов в возрасте 7–12 лет с установленным носительством вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (см. раздел 5.1).

После вакцинации иммунитет может не сформироваться у лиц с иммунодефицитом, обусловленным иммуносупрессивной терапией, генетическими нарушениями, инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), а также другими факторами.

Следует проявлять осторожность при назначении вакцины лицам с тромбоцитопенией или любыми нарушениями свертываемости крови, поскольку после внутримышечного введения препарата у таких пациентов может развиться кровотечение.

В настоящее время проводятся длительные исследования последующего наблюдения для определения продолжительности иммунной защиты (см. раздел 5.1).

Данные по безопасности, иммуногенности и эффективности, подтверждающие взаимозаменяемость гардасил 9 и бивалентной или квадривалентной вакцины против ВПЧ, отсутствуют.

#### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и прочие формы взаимодействия**

Оценка безопасности и иммуногенности вакцины у лиц, проходивших терапию иммуноглобулинами или препаратами крови в течение трех месяцев перед вакцинацией, в клинических исследованиях не выполнялась.

#### Применение в комбинации с другими вакцинами

Гардасил 9 можно применять одновременно с проведением бустерной иммунизации комбинированной вакциной против дифтерии (*diphtheria*, d) и столбняка (*tetanus*, T), включающей компоненты вакцины против коклюша [бесклеточной] (*pertussis, acellular*; ap) и/или полиомиелита [инактивированной] (*inactivated poliomielitis vaccine*, IPV) (т. е. вакциной dTap, dT-IPV или dTap-IPV). При этом компоненты каждой из вакцин не оказывают значимого влияния на выработку антител к каким-либо из компонентов второй вакцины. Это подтверждено результатами клинического исследования, в котором комбинированную вакцину dTap-IPV применяли одновременно с введением первой дозы гардасил 9 (см. раздел 4.8).

#### Сопутствующее применение гормональных контрацептивов

В клинических исследованиях 60,2 % женщин в возрасте 16–26 лет, получавших гардасил 9, в период вакцинации принимали гормональные контрацептивы. По-видимому, применение гормональных контрацептивов не оказывает влияния на формирование специфического иммунного ответа на гардасил 9.

#### **4.6 Репродуктивная функция, беременность и грудное вскармливание**

##### Беременность

Большой объем данных, полученных у беременных женщин (более 1000 случаев разрешившейся беременности), позволяет сделать вывод об отсутствии у гардасил 9 мальформационной токсичности и токсического эффекта в фетальный и неонатальный период (см. раздел 5.1).

В исследованиях на животных репродуктивная токсичность не была выявлена (см. раздел 5.3).

Тем не менее, представленных данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать использование вакцины гардасил 9 во время беременности. Вакцинацию следует отложить до разрешения беременности (см. раздел 5.1).

#### Грудное вскармливание

Гардасил 9 можно использовать во время грудного вскармливания.

В общей сложности, в клинических исследованиях гардасил 9 92 женщины в период вакцинации применяли грудное вскармливание. В упомянутых исследованиях иммуногенность вакцины у кормящих и некормящих женщин была сопоставимой. Кроме того, профиль нежелательных явлений у кормящих женщин был сопоставим с соответствующим профилем в совокупной выборке, учитываемой при оценке безопасности. У младенцев, находившихся на грудном вскармливании в период вакцинации, серьезных нежелательных явлений, связанных с вакциной, не выявлено.

#### Фертильность

Данные о влиянии гардасил 9 на фертильность у людей отсутствуют. В исследованиях на животных вредного влияния вакцины на репродуктивную функцию не выявлено (см. раздел 5.3).

### **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Гардасил 9 не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, либо оказывает незначительное влияние. Однако, на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами могут временно влиять явления, упомянутые в разделе 4.8 «Нежелательные явления».

### **4.8 Нежелательные явления**

#### A. Краткая информация о профиле безопасности

В семи клинических исследованиях гардасил 9 вводили пациентам в день включения в исследование и примерно через 2 и 6 месяцев после этого. Оценку безопасности проводили по данным карты вакцинаций (*vaccination report card*, VRC), заполняемой при наблюдении пациента в течение 14 дней после каждой инъекции гардасил 9. В общей сложности, 15 776 человек (10 495 пациентов в возрасте 16–26 лет и 5281 девочка и мальчик в возрасте 9–15 лет на дату включения в исследование) прошли вакцинацию гардасил 9. Несколько пациентов (0,1 %) были исключены из исследования в связи с развитием нежелательных явлений.

Самыми частыми нежелательными реакциями на вакцину были реакции в месте введения (в течение 5 дней после каждого посещения клиники для инъекции — у 84,8 % вакцинируемых) и головная боль (в течение 15 дней после каждого посещения клиники для инъекции — у 13,2 % пациентов). Интенсивность этих реакций была легкой или умеренной.

#### Б. Сводная таблица нежелательных реакций

#### Клинические исследования

Нежелательные реакции, которые считаются возможно связанными с введением вакцины, подразделены на группы по частоте возникновения.

Группы реакций по частоте возникновения:

- очень частые ( $\geq 1/10$ ); и
- частые (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ).

Таблица 1 — Нежелательные реакции, возникшие с частотой по меньшей мере 1,0 % после введения гардасил 9 в клинических исследованиях

<b>Системно-органный класс</b>	<b>Частота</b>	<b>Нежелательные реакции</b>
Нарушения со стороны нервной системы	Очень частые	Головная боль
	Частые	Головокружение
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Частые	Тошнота
Общие расстройства и реакции в месте введения препарата	Очень частые	Реакции в месте введения: боль, отек, эритема
	Частые	Лихорадка, утомление, реакции в месте введения: зуд, гематомы

В клиническом исследовании с участием 1053 здоровых девочек и мальчиков в возрасте 11–15 лет после введения первой дозы гардасил 9 одновременно с бустерной иммунизацией комбинированной вакциной против дифтерии, столбняка, коклюша [бесклеточная вакцина] и полиомиелита [инактивированная вакцина] было зарегистрировано больше случаев реакций в месте введения (отек, эритема), головной боли и лихорадки. Разница составила менее 10 %, при этом у большинства пациентов нежелательные реакции были слабой или умеренной интенсивности (см. раздел 4.5).

#### Данные пострегистрационного периода

Ниже перечислены нежелательные явления, зарегистрированные на основе спонтанных сообщений о пострегистрационном применении вакцины qHPV. Эти же явления могут возникать при пострегистрационном применении вакцины гардасил 9. Данные по безопасности применения вакцины qHPV в пострегистрационный период учитываются также для гардасил 9, ввиду того, что в состав обеих вакцин входят белки L1 одних и тех же четырех типов ВПЧ.

Поскольку сообщения о нежелательных явлениях делаются добровольно и относятся к популяции пациентов неопределенного размера, не всегда можно достоверно оценить частоту этих явлений и во всех случаях установить причинно-следственную связь с применением лекарственного препарата.

Инфекции и инвазии: флегмона в месте инъекции.

Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпуря, лимфоаденопатия.

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактические/анафилактоидные реакции, бронхоспазм и крапивница.

Нарушения со стороны нервной системы: острый рассеянный энцефаломиелит, синдром Гийена-Барре, обморок, иногда сопровождающийся тонико-клоническими судорогами.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: рвота.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: артрит, миалгия.

Общие расстройства и реакции в месте введения препарата: астения, озноб, недомогание.

## Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях на препарат, поступающие после его регистрации, имеют важное значение. Они позволяют непрерывно осуществлять мониторинг соотношения польза/риск для этого препарата.

### 4.9 Передозировка

Случаи передозировки не зарегистрированы.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: вакцины, вакцины против вируса папилломы, код ATX: J07BM03

#### Механизм действия

Гардасил 9 представляет собой адьювантную рекомбинантную 9-валентную вакцину, не обладающую инфекционным потенциалом. В ее состав входят высокоочищенные вирусоподобные частицы (*virus-like particles*, VLP), состоящие из основных капсидных белков L1 тех четырех типов ВПЧ, что содержится в вакцине qHPV (гардасил) (6, 11, 16 и 18 тип), а также основных капсидных белков L1 других пяти типов ВПЧ (31, 33, 45, 52 и 58). Для производства вакцины используется тот же адьювант, что и в qHPV — аморфный алюминия гидроксифосфат сульфат. VLP не могут проникать в клетки, репродуцироваться или вызывать заболевание. Считается, что в основе эффекта вакцин на основе VLP из белков L1 лежит развитие гуморального иммунного ответа.

На основании результатов эпидемиологических исследований, считается, что вакцина гардасил 9 формирует защиту от ВПЧ, вызывающих следующие заболевания: примерно 90 % случаев рака шейки матки, более 95 % случаев adenocarcinoma *in situ* (*adenocarcinoma in situ*, AIS), 75–85 % случаев цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени (*high-grade cervical intraepithelial neoplasia*, CIN 2/3), 85–90 % случаев рака вульвы при инфекции ВПЧ, 90–95 % случаев вульварной интраэпителиальной неоплазии высокой степени (*high-grade vulvar intraepithelial neoplasia*, VIN 2/3) при инфекции ВПЧ, 80–85 % случаев рака влагалища при инфекции ВПЧ, 75–85 % интраэпителиальной неоплазии влагалища высокой степени (*high-grade vaginal intraepithelial neoplasia*, VaIN 2/3) при инфекции ВПЧ, 90–95 % случаев рака ануса при инфекции ВПЧ, 85–90 % случаев анальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени (*high-grade anal intraepithelial neoplasia*, AIN2/3) и 90 % случаев генитальной кондиломы.

Показания к применению гардасил 9 основаны на следующем:

- иммуногенность гардасил 9 в отношении ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типа — не меньше, чем у qHPV при применении у девочек и женщин в возрасте 9–26 лет. Соответственно, можно ожидать, что эффективность гардасил 9 для профилактики хронической инфекции и заболеваний, вызываемых ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типа, сопоставима с эффективностью qHPV;
- продемонстрирована эффективность для профилактики хронической инфекции и заболеваний, вызываемых ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 типа, у девочек и женщин в возрасте 16–26 лет;
- продемонстрировано, что у девочек и мальчиков 9–15 лет и мужчин 16–26 лет иммуногенность гардасил 9 в отношении входящих в нее типов ВПЧ сопоставима с иммуногенностью этой вакцины у девочек и женщин 16–26 лет.

## Клинические исследования вакцины qHPV

### Эффективность у женщин и мужчин 16–26 лет

Эффективность оценивали в шести плацебо-контролируемых двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях фаз II и III, в которых приняло участие 28 413 пациентов (20 541 девушки и женщина в возрасте 16–26 лет, 4055 мальчиков и мужчин в возрасте 16–26 лет и 3817 женщин в возрасте 24–45 лет). Было установлено, что вакцина qHPV эффективно уменьшает частоту развития CIN (любой степени, в том числе CIN 2/3), AIS, генитальных кондилом, VIN 2/3, а также VaIN 2/3 при инфекции ВПЧ 6, 11, 16 или 18 типа у девушек и женщин, ПЦР-негативных и серонегативных при оценке в исходном состоянии (см. таблицу 2). Вакцина qHPV эффективно снижала частоту появления генитальных кондилом при инфекциях вакцининым ВПЧ 6 и 11 типа у мальчиков и мужчин, ПЦР-негативных и серонегативных при оценке в исходном состоянии. Эффективность для интраэпителиальной неоплазии полового члена и интраэпителиальной неоплазии в области промежности и в перианальной области (*penile/perineal/perianal intraepithelial neoplasia, PIN*) 1, 2, 3 степени или рака полового члена и рака в области промежности и в перианальной области не подтверждена, ввиду того, что число случаев заболевания было недостаточным для достижения статистической значимости результатов (см. таблицу 2). Вакцина qHPV была эффективной в снижении частоты развития анальной интраэпителиальной неоплазии (*anal intraepithelial neoplasia, AIN*) 2 и 3 степени при инфекциях вакцининым ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типа у мальчиков и мужчин, ПЦР-негативных и серонегативных при оценке в исходном состоянии (см. таблицу 2).

Таблица 2 — Анализ эффективности вакцины qHPV для профилактики заболеваний, вызываемых вакцинимыми типами ВПЧ в выборке PPE\*

Конечные точки (заболевания)	qHPV		Плацебо		Эффективность, % (95 %-ный ДИ)
	N	Число случаев	N	Число случаев	
<b>Девушки и женщины 16–26 лет<sup>†</sup></b>					
<b>CIN 2/3 или AIS при инфекции ВПЧ 6 или 18 типа<sup>**</sup></b>	8493	2	8464	112	98,2 (93,5; 99,8)
<b>CIN (CIN 1, CIN 2/3) или AIS при инфекции ВПЧ 6, 11, 16 или 18 типа</b>	7864	9	7865	225	96,0 (92,3; 98,2)
<b>VIN 2/3 при инфекции ВПЧ 6, 11, 16 или 18 типа</b>	7772	0	7744	10	100,0 (67,2; 100,0)
<b>VaIN 2/3 при инфекции ВПЧ 6, 11, 16 или 18 типа</b>	7772	0	7744	9	100,0 (55,4; 100,0)
<b>Генитальные кондиломы при инфекции ВПЧ 6, 11, 16 или 18 типа</b>	7900	2	7902	193	99,0 (96,2; 99,9)
<b>Мальчики и мужчины 16–26 лет</b>					
<b>Поражения наружных половых органов ВПЧ 6, 11, 16 или 18 типа<sup>***</sup></b>	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
<b>Генитальные кондиломы при инфекции ВПЧ 6, 11, 16 или 18 типа<sup>***</sup></b>	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
<b>PIN 1/2/3 при инфекции ВПЧ 6, 11, 16 или 18 типа<sup>***</sup></b>	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)
<b>AIN 2/3 при инфекции ВПЧ 6, 11, 16 или 18 типа<sup>****</sup></b>	194	3	208	13	74,9 (8,8; 95,4)

\*Выборка PPE состояла из пациентов, получивших все три дозы вакцины в течение одного года участия в исследовании, в отношении которых не было зарегистрировано существенных отклонений от

протокола, и которые не были инфицированы ВПЧ соответствующих типов (6, 11, 16 и 18 типов) (т. е. были ПЦР-негативными и серонегативными) до введения первой дозы и в течение одного месяца после введения третьей дозы (т. е. до истечения 7 месяцев после начала вакцинации).

<sup>†</sup>Анализ объединенных результатов исследований планировался изначально и предполагал использование одинаковых критериев включения.

N = число пациентов, посетивших исследовательский центр для последующего наблюдения не менее одного раза по прошествии семи месяцев после начала вакцинации.

ДИ = доверительный интервал.

\*\*Последующее наблюдение пациентов осуществлялось не более 4 лет (медиана — 3,6 лет).

\*\*\*Медиана продолжительности последующего наблюдения составила 2,4 года.

\*\*\*\*Медиана продолжительности последующего наблюдения составила 2,15 года.

## Эффективность у женщин в возрасте 24–45 лет

Эффективность применения вакцины qHPV оценивалась в одном плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании фазы III, в котором приняло участие, в совокупности 3817 женщин в возрасте от 24 до 45 лет (протокол 019; FUTURE III).

В выборке PPE эффективность вакцины qHPV, рассчитанная по совокупной частоте случаев персистирующей инфекции, генитальных кондилом, изменений вульвы и влагалища, CIN любой степени, AIS и рака шейки матки, связанных с ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типа, составила 88,7 % (95 %-ный ДИ: 78,1; 94,8). Эффективность вакцины qHPV, рассчитанная по совокупной частоте случаев персистирующей инфекции, генитальных кондилом, изменений вульвы и влагалища, CIN любой степени, AIS и рака шейки матки, связанных с ВПЧ 16 и 18 типа, составила 84,7 % (95 %-ный ДИ: 67,5; 93,7).

## Длительные исследования, проводимые для оценки эффективности

В настоящее время продолжается сбор информации о подгруппе пациентов на 10–14 году после введения им вакцины qHPV, который проводится для оценки безопасности, иммуногенности и сформированной иммунной защиты против клинических проявлений заболеваний, вызываемых ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типа.

Наблюдение стабильности уровня антител (после введения третьей дозы) проводилось в течение 10 лет — у девочек и мальчиков, возраст которых в период вакцинации составлял 9–15 лет, в течение 9 лет — у женщин, возраст которых составлял 16–23 лет во время вакцинации; в течение 6 лет — у мужчин, возраст которых составил 16–26 лет во время вакцинации и в течение 8 лет — у женщин, возраст которых в период вакцинации составлял 24–45 лет.

В длительном дополнительном исследовании в рамках регистра, в котором анализировали информацию о 16–23 летних женщинах, прошедших вакцинацию вакциной qHPV в базовом исследовании ( $n = 1984$ ), на протяжении примерно 10 лет не было зарегистрировано случаев заболеваний, вызываемых ВПЧ (CIN высокой степени, связанные с инфекцией ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типа). Установленный в этом исследовании статистически значимый период сформированной иммунной защиты составил примерно 8 лет.

В дополнительных длительных клинических исследованиях выявлено формирование иммунной защиты после введения третьей дозы вакцины у пациентов выборки PPE. Выборка PPE состояла из пациентов, которые:

- получили все три дозы вакцины в течение одного года исследования, и в отношении которых не было зарегистрировано существенных отклонений от протокола исследования;
- были серонегативными в отношении соответствующих типов ВПЧ (6, 11, 16 и 18 тип) до введения первой дозы, при этом пациенты в возрасте 16 лет и старше на дату включения в основное исследование были ПЦР-негативными в отношении соответствующих типов ВПЧ до введения первой дозы и оставались ПЦР-негативными

до истечения месяца после введения третьей дозы вакцины (т. е. до истечения 7 месяцев после начала вакцинации).

В этих дополнительных клинических исследованиях у пациентов, прошедших вакцинацию вакциной qHPV в основном исследовании, не было зарегистрировано случаев тяжелой интраэпителиальной неоплазии и случаев развития генитальных кондилом:

- в течение 10,7 лет — у девочек ( $n = 369$ ) и в течение 10,6 лет — у мальчиков ( $n = 326$ ), возраст которых во время вакцинации составлял 9–15 лет (медиана продолжительности последующего наблюдения: 10,0 и 9,9 лет соответственно);
- в течение 9,6 лет у мужчин ( $n=918$ ), возраст которых во время вакцинации составлял 16–26 лет (медиана продолжительности последующего наблюдения: 8,5 лет); и
- в течение 8,4 лет у женщин ( $n=684$ ), возраст которых во время вакцинации составлял 24–45 лет (медиана продолжительности последующего наблюдения: 7,2 года).

### **Эффективность у ВИЧ-инфицированных пациентов**

Было проведено исследование безопасности и иммуногенности вакцины qHPV у 126 ВИЧ-инфицированных пациентов 7–12 лет, имевших процент CD4  $\geq 15$  при оценке в исходном состоянии, где пациенты с процентом CD4  $< 25$  должны были пройти высокоактивную антиретровирусную терапию не менее 3 месяцев (BAAPBT) (96 из этих пациентов прошли вакцинацию qHPV). Сероконверсия по всем четырем антигенам была выявлена более чем у 96 % пациентов. Средняя геометрическая величина титров (СГТ) была несколько ниже, чем у участвовавших в других исследованиях пациентов того же возраста, не инфицированных ВИЧ. Клиническая значимость выявленного более низкого ответа не установлена. Профиль безопасности был сопоставим с профилем безопасности у участвовавших в других исследованиях пациентов, не инфицированных ВИЧ. Вакцинация не повлияла на процент CD4 и содержание РНК ВИЧ в плазме крови.

### Клинические исследования гардасил 9

Эффективность и/или иммуногенность вакцины гардасил 9 оценивали в восьми клинических исследованиях. Проведение клинических исследований вакцины гардасил 9 с оценкой ее эффективности в сравнении с плацебо было бы неприемлемым, поскольку во многих странах вакцинация от ВПЧ с целью защиты от инфекции этим вирусом и профилактики вызываемых им заболеваний рекомендована и проводится.

Соответственно, для оценки эффективности гардасил 9 в базовом клиническом исследовании (протокол 001) в качестве препарата сравнения использовали вакцину qHPV.

Для оценки эффективности против ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типа использовали обобщающую стратегию, подтвердив таким образом, что иммуногенность гардасил 9 сопоставима с иммуногенностью вакцины qHPV (по средней геометрической величине титров [СГТ]) (протокол 001 и GDS01C/протокол 009).

В базовом исследовании (протокол 001) оценивали эффективность гардасил 9 против ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 типа в сравнении с эффективностью вакцины qHPV у женщин 16–26 лет ( $N = 14\,204$ : 7099 человек получали гардасил 9, и 7105 человек — вакцину qHPV).

В исследовании (протокол 002) оценивали иммуногенность гардасил 9 у девочек и мальчиков 9–15 лет и женщин 16–26 лет ( $N = 3066$ : гардасил 9 получило 1932 девочки, 666 мальчиков и 468 женщин).

В исследовании (протокол 003) оценивали иммуногенность гардасил 9 у мужчин 16–26 лет и женщин 16–26 лет (вакцину получало 1103 гетеросексуальных мужчин (*Heterosexual Men*, НМ), 313 мужчин, имеющих сексуальные контакты с мужчинами (MSM), и у 1099 женщин, получавших гардасил 9).

В исследовании (протоколы 005 и 007) гардасил 9 вводили одновременно с вакцинами, применяемыми согласно установленной практике, девочкам и мальчикам 11–15 лет (N = 2295).

В исследовании (протокол 006) гардасил 9 вводили девочкам и женщинам в возрасте 12–26 лет, ранее прошедшим вакцинацию вакциной qHPV (N = 921; 615 человек получило гардасил 9, и 306 человек — плацебо).

В исследовании GDS01C/протокол 009 оценивали иммуногенность гардасил 9 у девочек 9–15 лет (N = 600; 300 человек получали гардасил 9, и 300 человек — вакцину qHPV).

В исследовании (протокол 010) оценивали иммуногенность гардасил 9 при введении двух доз вакцины — у девочек и мальчиков 9–14 лет и при введении трех доз — у девочек 9–14 лет и женщин 16–26 лет (N = 1518: 753 девочки, 451 мальчик и 314 женщин).

### **Исследования, в которых была подтверждена эффективность гардасил 9 против ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типа**

Сравнение эффективности гардасил 9 и вакцины qHPV в отношении ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типа проводили в выборке, состоящей из 16–26-летних женщин (протокол 001), и выборке, состоящей из 9–15-летних девочек (GDS01C/протокол 009).

Для установления не меньшей эффективности вакцины проводили статистический анализ, при котором сравнивали СГТ антител к ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типа, определенных с помощью cLIA (*competitive Luminex-based immunoassay* [конкурентный иммуноанализ на платформе «Люминекс»]) у пациентов, получавших гардасил 9, у пациентов, получавших вакцину Гардасил, через 7 месяцев после начала вакцинации. Показатели иммунного ответа (значения СГТ) у гардасил 9 были не меньше соответствующих показателей вакцины гардасил (см. таблицу 3). Через 7 месяцев после начала вакцинации 99,6–100 % участников всех исследуемых в клинических испытаниях групп, получавших гардасил 9, стали серопозитивными по антителам против всех девяти вакцинных типов вируса.

Таблица 3 — Сравнение показателей иммунного ответа в отношении ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типа (определенных с помощью CLIA) при применении гардасил 9 и вакцины qHPV в выборке PPI\*, состоящей из девочек и женщин 9–26 лет

ВЫБОРКА	Гардасил 9		Вакцина qHPV		Гардасил 9/ вакцина qHPV	
	N (n)	СГТ (95 %-ный ДИ), mMU <sup>§</sup> /мл	N (n)	СГТ (95 %-ный ДИ), mMU <sup>§</sup> /мл	Отношение СГТ	(95 %- ный ДИ) <sup>#</sup>
<b>Антитела к ВПЧ 6 типа</b>						
9–15 лет	300 (273)	1679,4 (1518,9; 1856,9)	300 (261)	1565,9 (1412,2; 1736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
16–26 лет	6792 (3993)	893,1 (871,7; 915,1)	6795 (3975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06) <sup>¶</sup>
<b>Антитела к ВПЧ 11 типа</b>						
9–15 лет	300 (273)	1315,6 (1183,8; 1462,0)	300 (261)	1417,3 (1274,2; 1576,5)	0,93	(0,80; 1,08)
16–26 лет	6792 (3995)	666,3 (649,6; 683,4)	6795 (3982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83) <sup>¶</sup>
<b>Антитела к ВПЧ 16 типа</b>						
9–15 лет	300 (276)	6739,5 (6134,5; 7404,1)	300 (270)	6887,4 (6220,8; 7625,5)	0,97	(0,85; 1,11) <sup>¶</sup>
16–26 лет	6792 (4032)	3131,1 (3057,1; 3206,9)	6795 (4062)	3156,6 (3082,3; 3232,7)	0,99	(0,96; 1,03) <sup>¶</sup>
<b>Антитела к ВПЧ 18 типа</b>						
9–15 лет	300 (276)	1956,6 (1737,3; 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2; 2057,3)	1,08	(0,91; 1,29) <sup>¶</sup>
16–26 лет	6792 (4539)	804,6 (782,7; 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23) <sup>¶</sup>

\*Выборка PPI состояла из пациентов, получивших все три дозы вакцины в установленные периоды времени; и в отношении которых не было зарегистрировано серьезных отклонений от протокола; которые соответствовали критериям, заданным для периода между визитами через 6 и 7 месяцев после начала вакцинации; которые не были инфицированы соответствующими типами ВПЧ (6, 11, 16 и 18 тип) (т. е. были ПЦР- негативными [относится к девочкам и женщинам 16–26 лет] и серонегативными) до введения первой дозы; а девочки и женщины 16–26 лет также должны были быть ПЦР-негативными в отношении соответствующих типов ВПЧ в течение месяца после введения третьей дозы (до истечения 7 месяцев после начала вакцинации).

<sup>§</sup>mMU = миллиединиц Merck.

<sup>#</sup>p-значение < 0,001.

<sup>¶</sup>Для подтверждения не меньшей эффективности необходимо, чтобы нижняя граница 95 %-ного ДИ для отношения СГТ была выше 0,67.

ДИ = доверительный интервал.

СГТ = средняя геометрическая величина титров.

CLIA = конкурентный иммуноанализ на платформе «Люминекс».

N = число пациентов, которые по результатам рандомизации должны были получать соответствующую вакцину, и которым было введено не менее одной дозы.

n = число пациентов, данные которых учитывались при анализе.

### Исследования, в которых была подтверждена эффективность вакцины гардасил 9 против ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 типа

Эффективность применения гардасил 9 у женщин 16–26 лет оценивали в рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании с использованием активного препарата сравнения (протокол 001), в котором участвовало в общей сложности 14 204 женщины (7099 человек получало гардасил 9 и 7105 человек — вакцину qHPV). Сбор информации о пациентах после введения третьей дозы проводился в течение 67 месяцев, при этом медиана продолжительности наблюдения после введения третьей дозы составила 43 месяца.

Вакцина гардасил 9 была эффективна для профилактики персистирующих инфекций и заболеваний, связанных с ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 типа (см. таблицу 4). Также, гардасил 9 снижала частоту связанных с инфекцией ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 типа отклонений от нормы результатов мазка по Папаниколау, частоту процедур в шейке матки и на наружных половых органах (биопсии), а также частоту случаев радикального лечения (см. таблицу 4).

Таблица 4 — Анализ эффективности гардасил 9 в отношении ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 типа в выборке РРЕ<sup>‡</sup>, состоящей из женщин 16–26 лет

Конечная точка (заболевание)	Гардасил 9 N = 7099		Вакцина qHPV N = 7105		Эффективность**, % (95 %-ный ДИ)
	n	Число случаев*	n	Число случаев*	
<b>CIN 2/3, AIS, рак шейки матки, VIN 2/3, VaIN 2/3, рак вульвы и рак влагалища при инфекции ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 типа<sup>а</sup></b>	6016	1	6017	38	97,4 (85,0; 99,9)
<b>CIN 2/3 или AIS при инфекции ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 типа<sup>а</sup></b>	5949	1	5943	35	97,1 (83,5; 99,9)
<b>CIN 2 при инфекции ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 типа</b>	5949	1	5943	32	96,9 (81,5; 99,8)
<b>CIN 3 при инфекции ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 типа</b>	5949	0	5943	7	100 (39,4; 100)
<b>VIN 2/3, VaIN 2/3 при инфекции ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 типа</b>	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
<b>Персистирующая инфекция ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 типа в течение 6 и более месяцев<sup>§</sup></b>	5941	41	5955	946	96,0 (94,6; 97,1)
<b>Персистирующая инфекция ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 типа в течение 12 и более месяцев<sup>¶</sup></b>	5941	23	5955	657	96,7 (95,1; 97,9)
<b>ASC-US, положительный результат анализа на ВПЧ высокого онкогенного риска или более серьезные отклонения от нормы результата мазка по Папаниколау при инфекции ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 типа<sup>#</sup></b>	5883	37	5882	506	92,9 (90,2; 95,1)
<b>Радикальное лечение заболевания шейки матки при инфекции ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 типа<sup>†</sup></b>	6013	4	6014	41	90,2 (75,0; 96,8)

<sup>‡</sup>Выборка РРЕ состояла из пациентов, получивших все три дозы вакцины в течение одного года участия в исследовании, в отношении которых не было зарегистрировано существенных отклонений от протокола, и которые не были инфицированы ВПЧ соответствующих типов (31, 33, 45, 52 и 58 тип) (т. е. были ПЦР-негативными и серонегативными) до введения первой дозы и оставались ПЦР-негативными в отношении этих типов ВПЧ в течение месяца после введения третьей дозы (т. е. до истечения 7 месяцев после начала вакцинации).

N = число пациентов, которые по результатам рандомизации должны были получать соответствующую вакцину, и которым было введено не менее одной дозы.

n = число пациентов, данные которых учитывались при анализе.

<sup>§</sup>Перsistенция вируса установлена по результатам исследований образцов, полученных во время двух или более посещений подряд с интервалом 6 месяцев («окно» времени посещения: ±1 месяц).

<sup>¶</sup>Перsistенция вируса установлена по результатам исследований образцов, полученных во время трех или более посещений подряд с интервалом 6 месяцев («окно» времени посещения: ±1 месяц).

<sup>#</sup>Мазок по Папаниколау.

ДИ = доверительный интервал.

ASC-US = атипичные клетки плоского эпителия неясного значения [*atypical squamous cells of undetermined significance*].

HR = высокий риск [*High Risk*].

\*Число пациентов, не менее одного раза посетивших исследовательский центр по прошествии 7 месяцев для последующего наблюдения.

\*\*Сбор информации о пациентах после введения третьей дозы проводился в течение 67 месяцев (медиана продолжительности наблюдения после введения третьей дозы: 43 месяца).

“В выборке PPE не выявлено случаев рака шейки матки, VIN2/3 либо рака вульвы или вагины.

†Электрохирургическая эксцизия петлей (*loop electrosurgical excision procedure, LEEP*) или конизация.

### **Оценка дополнительных аспектов эффективности гардасил 9 в отношении ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 типа**

Поскольку исследование эффективности гардасил 9 с использованием плацебо недопустимо, были проведены нижеописанные поисковые исследования.

#### **Оценка эффективности гардасил 9 для профилактики заболеваний шейки матки с высоким онкогенным риском, вызываемых ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 типа, в выборке PPE**

Эффективность гардасил 9 для профилактики CIN 2-ой и более высокой степени, вызванной ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 типа, по сравнению с эффективностью вакцины qHPV составила 94,4 % (95 %-ный ДИ: 78,8; 99,0); число случаев заболевания: 2/5952 против 36/5947. Эффективность гардасил 9 для профилактики CIN 3, вызванной ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 типа, по сравнению с эффективностью вакцины qHPV, составила 100 % (95 %-ный ДИ: 46,3; 100,0); число случаев заболевания: 0/5952 против 8/5947.

#### **Влияние гардасил 9 на частоту биопсии шейки матки и случаев радикального лечения в связи с инфекцией ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 типа в выборке PPE**

Эффективность гардасил 9 в снижении частоты биопсии шейки матки в связи с инфекцией ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 типа, по сравнению с эффективностью вакцины qHPV, составила 95,9 % (95 %-ный ДИ: 92,7; 97,9); число случаев заболевания: 11/6016 против 262/6018. Эффективность гардасил 9 в снижении частоты случаев радикального лечения шейки матки (включая электрохирургическую эксцизию петлей [LEEP] и конизацию) в связи с инфекцией ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 типа, по сравнению с эффективностью вакцины qHPV, составила 90,7 % (95 %-ный ДИ: 76,3; 97,0); число случаев заболевания: 4/6016 против 43/6018.

#### **Иммуногенность**

Наименьший титр антител к ВПЧ, обеспечивающий эффективную защиту, не установлен.

Для оценки иммуногенности в отношении каждого вакцинного типа ВПЧ использовали иммуноанализы и стандарты, специфичные к этим типам вируса. С помощью указанных анализов определяли количество нейтрализующих антител против соответствующих эпитопов ВПЧ каждого типа. При анализе для каждого типа ВПЧ использовалась отдельная оценочная шкала, поэтому сравнение результатов, полученных в отношении разных типов ВПЧ или в разных анализах, некорректно.

#### **Общий иммунный ответ на применение гардасил 9 через 7 месяцев после начала вакцинации по всем клиническим исследованиям**

Иммуногенность выражалась следующими показателями: (1) доля пациентов, серопозитивных по антителам к соответствующим типам ВПЧ; и (2) средняя геометрическая величина титров (СГТ).

По оценкам через 7 месяцев после начала вакцинации, гардасил 9 индуцирует надежный иммунный ответ против ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 типа (см. таблицу 5). Через 7

месяцев после начала вакцинации 99,6–100 % участников всех исследуемых в клинических испытаниях групп, получавших гардасил 9, стали серопозитивными по антителам против всех девяти вакцинных типов вируса. Значения СГТ у девочек и мальчиков были выше, чем у женщин 16–26 лет, при этом у мальчиков значения СГТ были выше, чем у девочек и женщин.

Таблица 5 — Сводная информация о значениях средней геометрической величины титров антител к ВПЧ, определенных с помощью сLIA через 7 месяцев в выборке PPI\*

Выборка	N	n	СГТ (95 %-ный ДИ), mMU <sup>§</sup> /мл
<b>Антитела к ВПЧ 6 типа</b>			
Девочки 9–15 лет	2805	2349	1744,6 (1684,7; 1806,7)
Мальчики 9–15 лет	1239	1055	2085,3 (1984,2; 2191,6)
Женщины 16–26 лет	7260	4321	893,7 (873,5; 914,3)
<b>Антитела к ВПЧ 11 типа</b>			
Девочки 9–15 лет	2805	2350	1289,7 (1244,3; 1336,8)
Мальчики 9–15 лет	1239	1055	1469,2 (1397,7; 1544,4)
Женщины 16–26 лет	7260	4327	669,3 (653,6; 685,4)
<b>Антитела к ВПЧ 16 типа</b>			
Девочки 9–15 лет	2805	2405	7159,9 (6919,7; 7408,5)
Мальчики 9–15 лет	1239	1076	8444,9 (8054,2; 8854,5)
Женщины 16–26 лет	7260	4361	3159,0 (3088,6; 3231,1)
<b>Антитела к ВПЧ 18 типа</b>			
Девочки 9–15 лет	2805	2420	2085,5 (2002,2; 2172,3)
Мальчики 9–15 лет	1239	1074	2620,4 (2474,3; 2775,2)
Женщины 16–26 лет	7260	4884	809,9 (789,2; 831,1)
<b>Антитела к ВПЧ 31 типа</b>			
Девочки 9–15 лет	2805	2397	1883,3 (1811,3; 1958,1)
Мальчики 9–15 лет	1239	1069	2173,5 (2057,0; 2296,6)
Женщины 16–26 лет	7260	4806	664,8 (647,4; 682,6)
<b>Антитела к ВПЧ 33 типа</b>			
Девочки 9–15 лет	2805	2418	960,6 (927,5; 994,9)
Мальчики 9–15 лет	1239	1076	1178,6 (1120,9; 1239,4)
Женщины 16–26 лет	7260	5056	419,2 (409,6; 429,1)
<b>Антитела к ВПЧ 45 типа</b>			
Девочки 9–15 лет	2805	2430	728,7 (697,6; 761,2)
Мальчики 9–15 лет	1239	1079	841,7 (790,0; 896,7)
Женщины 16–26 лет	7260	5160	254,1 (247,0; 261,5)
<b>Антитела к ВПЧ 52 типа</b>			
Девочки 9–15 лет	2805	2426	978,2 (942,8; 1015,0)
Мальчики 9–15 лет	1239	1077	1062,2 (1007,2; 1120,2)
Женщины 16–26 лет	7260	4792	382,4 (373,0; 392,0)
<b>Антитела к ВПЧ 58 типа</b>			
Девочки 9–15 лет	2805	2397	1306,0 (1259,8; 1354,0)
Мальчики 9–15 лет	1239	1072	1545,8 (1470,6; 1624,8)
Женщины 16–26 лет	7260	4818	489,2 (477,5; 501,2)

\*Выборка PPI состояла из пациентов, получивших все три дозы вакцины в установленные периоды времени; в отношении которых не было зарегистрировано серьезных отклонений от протокола; которые соответствовали критериям, заданным для периода между визитами через 6 и 7 месяцев после начала вакцинации; которые не были инфицированными соответствующими типами ВПЧ (6, 11, 16 и 18 тип) (т. е. были ПЦР-негативными и серонегативными) до введения первой дозы; а девочки и женщины 16–26 лет также должны были быть ПЦР-негативными в отношении соответствующих типов ВПЧ в течение месяца после введения третьей дозы (до окончания седьмого месяца после начала вакцинации).

§mMU = миллиединиц Merck.

cLIA = конкурентный иммуноанализ на платформе «Люминекс».

ДИ = доверительный интервал.

СГТ = средняя геометрическая величина титров.

N = число пациентов, которые по результатам рандомизации должны были получать соответствующую вакцину, и которым было введено не менее одной дозы.

n = число пациентов, данные которых учитывались при анализе.

В объединенной базе данных по изучению иммуногенности вакцины гардасил 9 показатели иммунного ответа в отношении ВПЧ у девочек/мальчиков 9–15 лет через 7 месяцев были сопоставимыми с показателями иммунного ответа у женщин 16–26 лет.

На основании результатов этого обобщающего анализа иммуногенности сделан вывод о том, что вакцина гардасил 9 эффективна у девочек и мальчиков 9–15 лет.

Через 7 месяцев после начала вакцинации значения СГТ антител к ВПЧ у мальчиков и мужчин (НМ) 16–26 лет были сопоставимы с соответствующими показателями у девочек и женщин 16–26 лет. Высокая иммуногенность выявлена также у MSM в возрасте 16–26 лет, хотя она и была ниже, чем у НМ; однако, она близка к показателям вакцины qHPV. Эти данные подтверждают эффективность применения гардасил 9 у мужчин.

Исследования с участием женщин старше 26 лет не проводились. Предполагается, что у женщин 27–45 лет гардасил 9 должна быть эффективной в отношении четырех первоначальных вакциновых типов вируса, ввиду: (1) высокой эффективности вакцины qHPV у женщин 16–45 лет; и (2) сопоставимой иммуногенности гардасил 9 и вакцины qHPV у девочек и женщин 9–26 лет.

#### **Длительность сохранения иммунного ответа на гардасил 9 после введения трех доз вакцины**

В настоящее время длительность сохранения выработанных антител после введения трех доз вакцины гардасил 9 изучается на подгруппе пациентов, которую планируется наблюдать не менее 10 лет после вакцинации для изучения безопасности, иммуногенности и эффективности вакцины.

Было установлено (протокол 002), что у мальчиков и девочек 9–15 лет антитела сохраняются не менее 3 лет. В зависимости от типа ВПЧ, 93–99 % пациентов были серопозитивными.

Установлено (протокол 001), что у женщин 16–26 лет антитела сохраняются не менее 3,5 лет. В зависимости от типа ВПЧ, от 78 до 98 % пациентов были серопозитивными. Эффект сохранялся у всех пациентов, независимо от серопозитивности, в отношении всех типов ВПЧ до конца исследования (67 месяцев после введения третьей дозы; медиана продолжительности периода последующего наблюдения — 43 месяца после введения третьей дозы).

Значения СГТ антител к ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типа у пациентов, получавших гардасил 9, и пациентов, получавших вакцину qHPV, были сопоставимыми в течение не менее 3,5 лет.

#### **Введение гардасил 9 девочкам и женщинам, прошедшим до этого вакцинацию qHPV**

В исследовании (протокол 006) оценивали иммуногенность гардасил 9 у 921 девочки и женщины (возраст: 12–26 лет), ранее прошедших вакцинацию qHPV. Для пациентов, получавших гардасил 9 после иммунизации тремя дозами вакцины qHPV, был установлен интервал не менее 12 месяцев между завершением вакцинации вакциной qHPV и началом применения гардасил 9 по схеме, включающей введение трех доз (указанный интервал варьировал примерно от 12 до 36 месяцев).

В выборке, прошедшей исследование без отклонений от протокола, у пациентов, получавших гардасил 9, через 7 месяцев после начала вакцинации серопозитивность в отношении ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 типа составляла 98,3–100 %. Значения СГТ в отношении ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типа были выше, чем в выборке, ранее не проходившей иммунизации вакциной

qHPV в других исследованиях, а значения СГТ в отношении ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 типа были ниже. Клиническая значимость этих наблюдений не установлена.

### **Показатели иммунного ответа на гардасил 9 после введения двух доз вакцины у девочек и мальчиков 9–14 лет**

В исследовании (протокол 010) определяли уровни антител к девяти вакцинным типам ВПЧ после применения гардасил 9 в следующих когортах: девочки и мальчики 9–14 лет, получившие 2 дозы вакцины с интервалом 6 или 12 месяцев (+/- 1 месяц); девочки 9–14 лет, получившие 3 дозы вакцины (0, 2, 6 месяцев); и женщины 16–26 лет, получившие 3 дозы вакцины (0, 2, 6 месяцев).

Через месяц после введения последней дозы по назначенному схеме, 97,9–100 % пациентов всех групп были серопозитивными по антителам ко всем девяти вакцинным типам ВПЧ. В отношении каждого из девяти вакцинных типов ВПЧ значения СГТ у девочек и мальчиков, получивших 2 дозы гардасил 9 (по схеме «0, 6 месяцев» либо по схеме «0, 12 месяцев»), были выше, чем у девочек и женщин 16–26 лет, получивших 3 дозы гардасил 9 (0, 2, 6 месяцев). На основании результатов этого обобщающего анализа иммуногенности сделан вывод о том, что вакцинация гардасил 9 с введением двух доз эффективна у девочек и мальчиков 9–14 лет.

В этом же исследовании у девочек и мальчиков 9–14 лет через месяц после введения последней назначеннной дозы вакцины при вакцинации по схеме с введением 2 доз значения СГТ в отношении некоторых вакцинных типов вирусов были ниже, чем при вакцинации по схеме с введением 3 доз (в отношении ВПЧ 18, 31, 45 и 52 типа — при схеме «0, 6 месяцев», и в отношении ВПЧ 45 типа — при схеме «0, 12 месяцев»). Клиническая значимость этого наблюдения не установлена.

Период сохранения иммунной защиты при применении гардасил 9 по схеме с введением 2 доз не установлен.

### **Беременность**

Специальные исследования применения гардасил 9 у беременных женщин не проводились. В программе клинической разработки гардасил 9 в качестве активного контроля использовалась вакцина qHPV.

Во время клинической разработки гардасил 9 2586 женщин сообщило как минимум об одной беременности (1347 женщин — в группе, получавшей гардасил 9, и 1239 женщин — в группе, получавшей вакцину qHPV). Типы отклонений от нормы и процент беременностей с неблагоприятным исходом у женщин, получавших гардасил 9, и женщин, получавших qHPV, были сходными и соответствовали показателям в общей популяции.

### **5.2 Фармакокинетические свойства**

Не применимо.

### **5.3 Данные доклинических исследований безопасности**

В проводившемся на крысах исследовании токсичности с многократным введением препарата, включавшем оценку его токсичности и местного раздражающего действия при однократном введении, особого риска для людей установлено не было.

При введении гардасил 9 самкам крыс эффектов на способность к спариванию, фертильность и эмбриофетальное развитие не было выявлено.

Введение гардасил 9 самкам крыс не оказало влияния на развитие, поведение, репродуктивную способность или фертильность потомства. Антитела ко всем девятым вакцинным типам ВПЧ передались потомству во время беременности и лактации.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

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

Адьювант: см. раздел 2.

### **6.2 Несовместимость**

Поскольку исследования совместимости отсутствуют, этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими препаратами.

### **6.3 Срок хранения**

3 года.

### **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

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

Не замораживать. Для защиты от света флаконы необходимо хранить во внешней упаковке.

После извлечения из холодильника гардасил 9 следует вводить как можно быстрее.

Согласно результатам исследования стабильности, компоненты вакцины стабильны в течение 72 часов при хранении ее при температуре 8–25°C или 0–2°C. По истечении этого времени гардасил 9 необходимо использовать либо утилизировать. Данная информация предназначена для использования медицинскими работниками только в случаях временных колебаний температуры.

### **6.5 Форма выпуска**

#### Флаконы

ГАРДАСИЛ 9 выпускается в картонной упаковке, включающей 10 флаконов, содержащих одну дозу 0,5 мл.

**Рис. 1 — Флаконный термоиндикатор**

Ярлык на флаконе с вакциной ГАРДАСИЛ 9, произведенной Merck Sharp & Dohme, дочерней компании Merck & Co., Inc., содержит флаконные термоиндикаторы (*Vaccine Vial Monitors*, VVM). Флаконный термоиндикатор представляет собой цветное пятно на ярлыке флакона. Пятно со временем становится чувствительным к температуре и дает информацию о суммарном количестве тепла, воздействовавшем на флакон. Термоиндикатор позволяет конечному потребителю понять, когда флакон подвергся действию тепла до такой степени, что компоненты вакцины, вероятно, разложились до неприемлемого уровня.

Интерпретация VVM очень проста. Посмотрите на квадрат в центре. Его цвет со временем меняется. Если квадрат светлее остальной части пятна вокруг него, вакцину можно использовать. Как только квадрат в центре станет того же цвета, что и остальная часть пятна вокруг него, либо темнее остальной части пятна, вакцину следует утилизировать.

## **6.6 Особые меры предосторожности при утилизации и обращении с препаратом**

Одноразовый флакон.

- Гардасил 9 до взбалтывания может выглядеть как прозрачная жидкость, содержащая белый осадок.
- Чтобы получить суспензию, интенсивно встряхните флакон. После интенсивного взбалтывания препарат представляет собой белую мутную жидкость.
- Перед введением суспензии осмотрите ее на наличие механических включений и изменение окраски. При выявлении механических включений и/или изменения окраски утилизируйте препарат.

- Наберите вакцину (0,5 мл) из флакона, содержащего одну дозу, в стерильный шприц с иглой.
- Сразу же введите препарат с помощью внутримышечной (в/м) инъекции, предпочтительно, в дельтовидную мышцу или в верхнюю переднелатеральную область бедра.
- Вакцина произведена готовой для использования. Следует вводить полную назначенную дозу вакцины.

Любую неиспользованную вакцину и другие отходы следует утилизировать в соответствии с установленными в клинике правилами.