

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

GARDASIL[®] 9, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: 9-ovalentna vakcina protiv humanog papilomavirusa (rekombinantna, adsorbovana)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (0,5 mL) sadržipribližno:

humani papilomavirus ¹ tip 6, L1 protein ^{2,3}	30 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 11, L1 protein ^{2,3}	40 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 16, L1 protein ^{2,3}	60 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 18, L1 protein ^{2,3}	40 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 31, L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 33, L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 45, L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 52, L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 58, L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma

¹ Humani papilomavirus = HPV.

² L1 protein u obliku čestica nalik virusu proizvedenih u ćelijama kvasca (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (soj 1895)) rekombinantnom DNK tehnologijom.

³ adsorbovan na adjuvans aluminijum-hidroksifosfat-sulfat, amorfni (0,5 miligrama Al).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.
Bistra tečnost sa belim precipitatom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

GARDASIL 9 je vakcina indikovana za aktivnu imunizaciju osoba uzrasta od 9 godina i starijih protiv sledećih bolesti uzrokovanih HPV-om:

- premalignih lezija i kancera koji zahvataju cerviks, vulvu, vaginu i anus, uzrokovanih tipovima HPV-a sadržanih u vakcini
- genitalnih kondiloma (*Condyloma acuminata*) uzrokovanih određenim tipovima HPV-a.

Za važne informacije o podacima koji podržavaju ove indikacije, videti odeljke 4.4 i 5.1.

Primena vakcine GARDASIL 9 treba da bude u skladu sa zvaničnim preporukama nacionalnih referentnih institucija.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Osobe uzrasta od 9 do, uključujući i 14 godina u vreme primene prve doze

GARDASIL 9 se može primeniti prema rasporedu za 2 doze (videti odeljak 5.1). Drugu dozu treba primeniti u periodu između 5. i 13. meseca nakon prve doze. Ukoliko se druga doza primeni ranije od 5 meseci nakon prve doze, tada se mora primeniti i treća doza.

GARDASIL 9 se može primeniti prema rasporedu za 3 doze (u 0., 2. i 6. mesecu). Drugu dozu treba primeniti najmanje jedan mesec nakon prve doze, a treću dozu najmanje 3. meseca nakon druge doze. Sve tri doze treba primeniti u roku od 1 godine.

Osobe uzrasta 15 godina i stariji, u vreme primene prve doze

GARDASIL 9 treba primeniti prema rasporedu za 3 doze (u 0., 2. i 6. mesecu).

Drugu dozu treba primeniti najmanje jedan mesec nakon prve doze, a treću dozu najmanje 3. meseca nakon druge doze. Sve tri doze treba primeniti u roku od 1 godine.

Primena vakcine GARDASIL 9 treba da bude u skladu sa zvaničnim preporukama nacionalnih referentnih institucija.

Preporučuje se da osobe koje prime prvu dozu vakcine GARDASIL 9 do kraja sprovedu vakcinaciju vakcinom GARDASIL 9 (videti odeljak 4.4).

Potreba za dodatnom dozom vakcine nije ustanovljena.

Za GARDASIL 9 nisu sprovedena ispitivanja koja koriste mešani režim primene vakcina (međusobno zamenjivih) protiv HPV-a.

Osobe koje su prethodno bile vakcinisane prema 3-doznom režimu kvadrivalentne vakcine protiv HPV-a tipova 6, 11, 16 i 18 (Gardasil), u daljem tekstu qHPV vakcinom, mogu primiti 3 doze vakcine GARDASIL 9 (videti odeljak 5.1).

Pedijatrijska populacija (deca uzrasta <9 godina)

Bezbednost i efikasnost vakcine GARDASIL 9 kod dece mlađe od 9 godina nisu ustanovljeni. Nema dostupnih podataka (videti odeljak 5.1).

Ženska populacija uzrasta ≥ 27 godina

Bezbednost i efikasnost vakcine GARDASIL 9 kod žena uzrasta od 27 godina i starijih nisu ispitane (videti odeljak 5.1).

Način primene

Vakcinu treba primeniti intramuskularnom injekcijom. Najpogodniji deo tela je deltoidna regija nadlaktice ili gornja anterolateralna površina butine.

GARDASIL 9 se ne sme primenjivati intravaskularno, supkutano ili intradermalno. Vakcina ne sme da se meša u istom špricu sa drugim vakcinama i rastvorima.

Za uputstvo o rukovanju vakcinom pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Osobe kod kojih su se nakon prethodne primene vakcine GARDASIL 9 ili vakcine Gardasil javili simptomi preosetljivosti ne smeju da prime sledeću dozu vakcine GARDASIL 9.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Odluku da se osoba vakciniše treba doneti uz prethodno razmatranje rizika od prethodne izloženosti HPV i moguće koristi od vakcinacije.

Kao i kod svih vakcina koje se primenjuju putem injekcije, neophodno je da uvek bude dostupna odgovarajuća medicinska terapija u slučaju nastanka retkih anafilaktičkih reakcija nakon primene vakcine.

Sinkopa (iznenadni, kratkotrajni gubitak svesti), ponekad udružena sa padom, se može javiti nakon ili čak pre bilo koje vakcinacije, naročito kod adolescenata, kao psihogeni odgovor na ubod injekcionom iglom. Može biti praćena sa nekoliko neuroloških znakova kao što su prolazni poremećaj vida, parestezija i tonično-klonični pokreti udova tokom oporavka. Stoga je vakcinisanu osobu potrebno pažljivo nadgledati otprilike 15 minuta nakon primene vakcine. Važno je obezbediti odgovarajuće mere zaštite kako bi se izbegle povrede prilikom gubitka svesti.

Vakcinaciju treba odložiti kod osoba koje boluju od teške, akutne febrilne bolesti. Međutim, prisustvo manje infekcije, kao što je blaga infekcija gornjeg dela respiratornog trakta ili subfebrilna telesna temperatura, nisu kontraindikacije za imunizaciju.

Kao i kod primene drugih vakcina, vakcinacija vakcinom GARDASIL 9 možda neće zaštititi sve koji su primili vakcinu.

Vakcina će zaštititi samo od onih bolesti koje su uzrokovane tipovima HPV-a protiv kojih je vakcina usmerena (videti odeljak 5.1). Iz tog razloga, treba nastaviti sa adekvatnim merama predostrožnosti u cilju sprečavanja bolesti koje se prenose seksualnim putem.

Vakcina je namenjena samo za profilaktičku primenu i ne deluje na aktivne HPV infekcije ili utvrđeno kliničko oboljenje. Nije utvrđeno da vakcina ima terapijski efekat. Stoga ova vakcina nije indikovana za terapiju kancera cerviksa, vulve, vagine i anusa, displastičnih lezija visokog stepena na cerviksu, vulvi, vagini i anusu ili genitalnih kondiloma. Takođe, vakcina nije namenjena za sprečavanje progresije drugih, već postojećih lezija povezanih sa HPV-om.

GARDASIL 9 ne sprečava pojavu lezija izazvanih tipom HPV-a koji se nalazi u vakcini kod osoba koje su u vreme vakcinacije već bile inficirane tim tipom HPV-a (videti odeljak 5.1).

Vakcinacija nije zamena za rutinski pregled cerviksa. Budući da nijedna vakcina nije 100% efektivna i da GARDASIL 9 neće pružiti zaštitu od svih tipova HPV-a ili infekcija HPV-om koje su prisutne u vreme vakcinacije, rutinski pregled cerviksa je i dalje od ključne važnosti i treba ga sprovoditi u skladu sa lokalnim preporukama.

Nema podataka o primeni vakcine GARDASIL 9 kod osoba sa poremećenim imunskim odgovorom. Bezbednost i imunogenost qHPV vakcine procenjena je kod osoba uzrasta od 7 do 12 godina kod kojih je potvrđena infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) (videti odeljak 5.1).

Osobe sa poremećenim imunološkim odgovorom zbog primene jake immunosupresivne terapije, genetskog oštećenja, infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili drugih uzroka možda neće odgovoriti na vakcinu.

Vakcina se mora davati sa oprezom osobama sa trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem zgrušavanja krvi jer intramuskularna primena vakcine kod ovih osoba može dovesti do krvarenja.

Trenutno su u toku ispitivanja sa dugotrajnim praćenjem kako bi se utvrdila dužina trajanja zaštite. (Videti odeljak 5.1).

Nema podataka o bezbednosti, imunogenosti ili efikasnosti koji bi govorili u prilog zamenjivosti vakcine GARDASIL 9 sa bivalentnim ili kvadrivalentnim vakcinama protiv HPV-a.

GARDASIL 9 sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U kliničkim ispitivanjima nisu ispitane bezbednost i imunogenost kod osoba koje su primile imunoglobulin ili preparate dobijene iz krvi u periodu od 3 meseca pre vakcinacije.

Primena sa drugim vakcinama

GARDASIL 9 se može istovremeno primeniti sa kombinovanom buster vakcinom koja sadrži toksoid difterije (d) i tetanusa (T), zajedno sa pertusisom [acelularni, komponentni] (ap) i/ili poliomijelitisom [inaktivisanim] (IPV) (dTap, dT-IPV i dTap-IPV vakcine), pri čemu odgovor antitela ni na jednu komponentu jedne ili druge vakcine neće biti značajno promenjen. Ovo se bazira na rezultatima kliničkog ispitivanja u kojem je kombinovana vakcina dTap-IPV istovremeno primenjena sa prvom dozom vakcine GARDASIL 9 (videti odeljak 4.8).

Primena sa hormonskim kontraceptivima

U kliničkim ispitivanjima je 60,2% žena, uzrasta između 16 i 26 godina koje su primile vakcinu GARDASIL 9, koristilo hormonske kontraceptive tokom perioda vakcinacije u kliničkim ispitivanjima. Izgleda da primena hormonskih kontraceptiva nije uticala na specifični imunološki odgovor na vakcinu GARDASIL 9.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Veliki broj podataka dobijenih ispitivanjem kod trudnica (više od 1000 ishoda trudnoće) ukazuje da vakcina GARDASIL 9 nema malformativnu ili fetoneonatalnu toksičnost (videti odeljak 5.1).

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Međutim, smatra se da ovi podaci nisu dovoljni da bi se preporučila primena vakcine GARDASIL 9 tokom trudnoće. Vakcinaciju treba odložiti do završetka trudnoće (videti odeljak 5.1).

Dojenje

GARDASIL 9 se može primenjivati tokom dojenja.

Ukupno 92 žene dojile su u periodu vakcinisanja tokom kliničkih ispitivanja vakcine GARDASIL 9. U ispitivanjima, imunogenost vakcine je bila uporediva između dojilja i žena koje nisu dojile. Osim toga, profil neželjenih dejstava kod dojilja je bio uporediv sa onim kod žena u celokupnoj populaciji kod ispitivanja bezbednosti. Nije bilo ozbiljnih neželjenih dejstava povezanih sa vakcinom koja su prijavljena kod odojčadi dojenih u periodu vakcinisanja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju vakcine GARDASIL 9 na plodnost kod ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan uticaj na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

GARDASIL 9 nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, neka od dejstava navedena u odeljku 4.8 mogu privremeno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

A. Sažetak bezbednosnog profila

U 7 kliničkih ispitivanja, osobe su primile GARDASIL 9 na dan uključenja u ispitivanje i približno 2 i 6 meseci nakon toga. Bezbednost je procenjivana pomoću kartona vakcinacija tokom 14 dana nakon svake injekcije vakcine GARDASIL 9. Ukupno 15776 osoba (10495 ispitanika uzrasta od 16 do 26 godina i 5281 adolescenta uzrasta od 9 do 15 godina u trenutku uključenja) je primilo GARDASIL 9. Nekoliko osoba (0,1%) je prekinulo ispitivanje zbog neželjenih dejstava.

Najčešće neželjene reakcije uočene kod vakcine GARDASIL 9 su bile reakcije na mestu primene injekcije (84,8% vakcinisanih osoba u periodu od 5 dana nakon bilo koje posete lekaru zbog vakcinacije) i glavobolja (13,2% vakcinisanih osoba u periodu od 15 dana nakon bilo koje posete lekaru zbog vakcinacije). Ove neželjene reakcije su obično bile blagog do umerenog intenziteta.

B. Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Kliničke studije

Neželjene reakcije za koje se smatralo da postoji barem mogućnost da su povezane sa vakcinacijom svrstane su u kategorije prema učestalosti.

Učestalosti su prijavljene kao:

-veoma česte ($\geq 1/10$)

-česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Tabela 1: Neželjene reakcije nakon primene vakcine GARDASIL 9 koje su se javile sa učestalošću od najmanje 1,0% iz kliničkih ispitivanja

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
Poremećaji nervnog sistema	veoma česte	glavobolja
	česte	vertoglavica
Gastrointestinalni poremećaji	česte	mučnina
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	veoma česte	na mestu primene: bol, oticanje, eritem
	česte	pireksija, zamor, na mestu primene: pruritus, podlivi

U kliničkom ispitivanju kod 1053 zdrava adolescenta uzrasta od 11 do 15 godina prijavljeno je više reakcija na mestu primene injekcije (oticanje, eritem), glavobolja i pireksija nakon primene prve doze vakcine

GARDASIL 9 istovremeno sa kombinovanom buster vakcinom protiv difterije, tetanusa, pertusisa [acelularna, komponentna] i poliomijelitisa [inaktivisana]. Primećene razlike su bile <10% i kod većine ispitanika su prijavljeni neželjeni događaji bili blagog do umerenog intenziteta (videti odeljak 4.5).

Iskustva nakon stavljanja vakcine u promet

Sledeća neželjena dejstva su spontano prijavljena tokom primene vakcine qHPV nakon odobrenja za stavljanje u promet pa mogu biti primećene i nakon stavljanja u promet vakcine GARDASIL 9. Iskustvo u pogledu bezbednosti primene nakon stavljanja u promet vakcine qHPV relevantno je i za GARDASIL 9 jer obe vakcine sadrže L1 proteine ista 4 tipa HPV-a.

Budući da su prijave tih događaja bile dobrovoljne i dobijene iz populacije nepoznate veličine, nije moguće pouzdano oceniti njihovu učestalost ili ustanoviti, za sve događaje, uzročno-posledični odnos sa izloženosti vakcini.

Infekcije i infestacije: celulitis na mestu primene injekcije.

Poremećaji krvi i limfnog sistema: idiopatska trombocitopenijska purpura, limfadenopatija.

Poremećaji imunskog sistema: reakcije preosetljivosti uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, bronhospazam i urtikariju.

Poremećaji nervnog sistema: akutni diseminovani encefalomijelitis, *Guillain-Barré*-ov sindrom, sinkopa ponekad praćena tonično-kloničnim pokretima.

Gastrointestinalni poremećaji: povraćanje.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva: artralgiya, mijalgija.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene: astenija, jeza, osećaj slabosti.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: virusne vakcine, papilomavirus vakcine

ATC šifra: J07BM03

Mehanizam dejstva

GARDASIL 9 je adjuvantna neinfektivna rekombinantna 9-valentna vakcina. Pripremljena je od visokoprečišćenih čestica nalik virusu glavnog L1 proteina kapsida četiri tipa HPV-a (6, 11, 16 i 18) koje sadrži vakcina qHPV Gardasil i 5 dodatnih tipova HPV-a (31, 33, 45, 52 i 58). U njoj se koristi isti adjuvans aluminijum-hidroksifosfat-sulfat, amorfni kao i u vakcini qHPV. Čestice nalik virusu ne mogu da inficiraju ćelije niti mogu da se reprodukuju ili izazovu bolest. Smatra se da je efikasnost L1 čestica nalik virusu sadržanih u vakcini posredovana razvojem humoralnog imunskog odgovora.

Na osnovu epidemioloških ispitivanja očekuje se da će GARDASIL 9 štititi protiv tipova HPV-a koji uzrokuju približno: 90% kancera cerviksa, više od 95% adenokarcinoma *in situ* (AIS), 75-85% intraepitelne neoplazije cerviksa visokog stepena (CIN 2/3), 85-90% kancera vulve povezanih sa HPV-om, 90-95% intraepitelne neoplazije vulve visokog stepena povezanih sa HPV-om (VIN 2/3), 80-85% kancera vagine povezanih sa HPV-om, 75-85% vaginalnih intraepitelne neoplazije visokog stepena povezanih sa HPV-om (VaIN 2/3), 90-95% kancera anusa povezanih sa HPV-om, 85-90% analnih intraepitelne neoplazije visokog stepena povezanih sa HPV-om (AIN 2/3) i 90% genitalnih kondiloma.

Indikacija za GARDASIL 9 se zasniva na:

- neinferiornosti imunogenosti između vakcine GARDASIL 9 i vakcine qHPV protiv tipova 6, 11, 16 i 18 HPV-a kod devojčica uzrasta od 9 do 15 godina, žena i muškaraca uzrasta od 16 do 26 godina; posledično se može zaključiti da je efikasnost vakcine GARDASIL 9 protiv perzistentne infekcije i bolesti povezane sa tipovima 6, 11, 16 ili 18 HPV-a uporediva sa efikasnošću vakcine qHPV.
- pokazanoj efikasnosti protiv perzistentne infekcije i bolesti povezane sa tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a kod devojaka i žena uzrasta od 16 do 26 godina, i
- pokazanoj neinferiornosti imunogenosti protiv tipova HPV-a u vakcini GARDASIL 9 kod dečaka i devojčica uzrasta od 9 do 15 godina i muškaraca uzrasta od 16 do 26 godina, u poređenju sa devojka i ženama uzrasta od 16 do 26 godina.

Kliničke studije za qHPV vakcinu

Efikasnost kod žena i muškaraca uzrasta od 16 do 26 godina

Efikasnost vakcine je procenjivana u 6 placebo kontrolisanih, dvostruko slepih, randomizovanih kliničkih ispitivanja faze II i III koja su procenjivala 28413 ispitanika (20541 devojaka i žena uzrasta od 16 do 26 godina, 4055 dečaka i muškaraca uzrasta od 16 do 26 godina, 3817 žena uzrasta od 24 do 45 godina). Vakcina qHPV je efikasno smanjila incidencu CIN-a (bilo kojeg stepena uključujući CIN 2/3); AIS-a; genitalnih kondiloma; VIN-a 2/3 i VaIN-a 2/3 povezanog sa tipovima 6, 11, 16 ili 18 HPV-a sadržanim u vakcini kod devojaka i žena koje su na početku ispitivanja imale negativan PCR nalaz i bile seronegativne (Tabela 2). Vakcina qHPV je efikasno smanjila incidencu genitalnih kondiloma povezanih sa tipovima 6 i 11 HPV-a sadržanim u vakcini kod dečaka i muškaraca koji su na početku ispitivanja imali negativan PCR nalaz i bili seronegativni. Efikasnost protiv penilne/perinealne/perianalne intraepitelne neoplazije (PIN) stepena 1/2/3 ili penilnog/perinealnog/perianalnog kancera nije dokazana jer je broj slučajeva bio previše ograničen da bi se postigla statistička značajnost (Tabela 2). Vakcina qHPV je efikasno smanjila incidencu analne intraepitelne neoplazije (AIN) stepena 2 i 3 povezane sa tipovima 6, 11, 16 i 18 HPV-a sadržanim u vakcini kod dečaka i muškaraca koji su na početku ispitivanja imali negativan PCR nalaz i bili seronegativni (Tabela 2).

Tabela 2: Analiza efikasnosti vakcine qHPV u PPE* populaciji za tipove HPV-a sadržane u vakcini

Parametri efikasnosti bolesti	qHPV		Placebo kontrola		% efikasnosti (95% CI)
	N	Broj slučajeva	N	Broj slučajeva	
Devojke i žene uzrasta od 16 do 26 godina [†]					
CIN 2/3 ili AIS povezan sa tipovima 16 ili 18 HPV-a**	8493	2	8464	112	98,2 (93,5; 99,8)
CIN (CIN 1, CIN 2/3) ili AIS povezan sa tipovima 6, 11, 16 ili 18 HPV-a	7864	9	7865	225	96,0 (92,3; 98,2)
VIN 2/3 povezan sa tipovima 6, 11, 16 ili 18 HPV-a	7772	0	7744	10	100,0 (67,2; 100,0)
VaIN 2/3 povezan sa tipovima 6, 11, 16 ili 18 HPV-a	7772	0	7744	9	100,0 (55,4; 100,0)
Genitalni kondilomi povezani sa tipovima 6, 11, 16 ili 18 HPV-a	7900	2	7902	193	99,0 (96,2; 99,9)
Dečaci i muškarci uzrasta od 16 do 26 godina					
Spoljašnje genitalne lezije povezane sa tipovima 6, 11, 16 ili 18 HPV-a***	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Genitalni kondilomi povezani sa tipovima 6, 11, 16 ili 18 HPV-a***	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN 1/2/3 povezan sa tipovima 6, 11, 16 ili 18 HPV-a***	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)
AIN 2/3 povezan sa tipovima 6, 11, 16 ili 18 HPV-a****	194	3	208	13	74,9 (8,8; 95,4)

*PPE populacija sastojala se od osoba koje su primile sve 3 doze vakcine u roku od 1 godine od uključanja u ispitivanje, nisu imale velikih odstupanja od studijskog protokola i nisu bile prethodno izložene (negativan PCR nalaz i seronegativnost) relevantnim tipovima HPV-a (tipovi 6, 11, 16 i 18) pre 1. doze i tokom 1. meseca nakon 3. doze (7. mesec).

[†]Analize kombinovanih ispitivanja su bile prospektivno planirane i uključile su primenu sličnih kriterijuma za ulazak u ispitivanje.

N=broj osoba sa najmanje 1 posetom lekaru zbog praćenja nakon 7. meseca.

CI=interval pouzdanosti.

**Pacijenti su praćeni do 4 godine (medijana 3,6 godina)

***Medijana trajanja praćenja 2,4 godine

****Medijana trajanja praćenja je bila 2,15 godina

Efikasnost kod žena uzrasta od 24 do 45 godina

Efikasnost vakcine qHPV kod žena uzrasta od 24 do 45 godina je bila procenjena u 1. placebo kontrolisanom, dvostruko slepom, randomizovanom kliničkom ispitivanju faze III (Protokol 019, FUTURE III) koje je uključilo ukupno 3817 žena.

U PPE populaciji, efikasnost vakcine qHPV protiv kombinovane incidence perzistentne infekcije, genitalnih kondiloma, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kojeg stepena, AIS-a i kancera cerviksa povezanih sa tipovima 6, 11, 16 ili 18 HPV-a iznosila je 88,7% (95% CI: 78,1; 94,8). Efikasnost vakcine qHPV protiv kombinovane incidence perzistentne infekcije, genitalnih kondiloma, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a

bilo kojeg stepena, AIS-a i kancera cerviksa povezane sa tipovima 16 ili 18 HPV-a iznosila je 84,7% (95% CI: 67,5; 93,7).

Ispitivanja dugotrajne efikasnosti

Trenutno se prati podgrupa ispitanika tokom 10 do 14 godina nakon vakcinisanja vakcinom qHPV zbog bezbednosti, imunogenosti i zaštite od kliničkih bolesti povezanih sa tipovima 6/11/16/18 HPV-a.

Zapaženo je da odgovor antitela (nakon 3. doze) traje 10 godina kod adolescenata koji su u vreme vakcinisanja bili uzrasta od 9 do 15 godina; 9 godina kod žena koje su u vreme vakcinisanja bile uzrasta od 16 do 23 godine; 6 godina kod muškaraca koji su u vreme vakcinisanja bili uzrasta od 16 do 26 godina i 8 godina kod žena koje su u vreme vakcinisanja bile uzrasta od 24 do 45 godina.

U dugotrajnom produžetku studije iz registra pacijenata kod žena od 16 do 23 godine koje su vakcinisane qHPV vakcinom u osnovnoj studiji (n=1984), nije bilo slučajeva bolesti povezanih sa HPV-om do približno 10 godina (CIN visokog stepena povezan sa HPV tipovima 6/11/16/18). U ovoj studiji, statistički je dokazano trajanje zaštite od približno 8 godina.

U dugotrajnom produžetku kliničkih studija, zaštita je zabeležena nakon 3. doze u PPE populaciji. PPE populaciju su sačinjavale osobe:

- koje su primile sve 3 doze vakcine u roku od 1 godine od uključenja u studiju, nisu imale značajna odstupanja od studijskog protokola,
- koje su bile seronegativne na relevantne tipove HPV-a (tipovi 6, 11, 16 i 18) pre 1. doze i bile su među ispitanicima uzrasta 16 godina i starijima u trenutku uključenja u osnovnu studiju, imale su negativan PCR nalaz na relevantne tip(ove) HPV-a pre 1. doze do jednog meseca nakon 3. doze (7. mesec).

U ovim produžecima kliničkih studija, kod osoba koje su primile qHPV vakcinu u osnovnoj studiji nisu zabeleženi slučajevi intraepitalnih neoplazija visog stepena ni genitalnih kondiloma:

- tokom 10,7 godina kod devojčica (n=369) i 10,6 godina kod dečaka (n=326), koji su imali 9-15 godina u vreme vakcinacije (medijana praćenja 10,0 godina, odnosno 9,9 godina)
- tokom 9,6 godina kod muškaraca (n=918), koji su imali 16-26 godina u vreme vakcinacije (medijana praćenja 8,5 godina); i
- tokom 8,4 godina kod žena (n=684), koje su imale 24-45 godina u vreme vakcinacije (medijana praćenja 7,2 godina).

Efikasnost kod osoba zaraženih HIV-om

Ispitivanje u kojem se dokumentovala bezbednost i imunogenost vakcine qHPV je sprovedeno kod 126 osoba uzrasta od 7 do 12 godina zaraženih virusom HIV-a sa početnim CD4% ≥ 15 i najmanje 3 meseca visokoaktivne antiretrovirusne terapije (engl. *highly active antiretroviral therapy*, HAART) kod ispitanika sa CD4% < 25 (od kojih je 96 primilo vakcinu qHPV). Serokonverzija za sva četiri antigena dogodila se kod više od 96% ispitanika. Geometrijski srednji titar (engl. *Geometric Mean Titers*, GMT) je bio nešto niži nego geometrijski srednji titar prijavljen u drugim ispitivanjima kod osoba istog uzrasta koje nisu bile zaražene HIV-om. Klinički značaj nižeg odgovora nije poznat. Bezbednosni profil je bio sličan onom zabeleženom u drugim ispitivanjima kod osoba koje nisu bile zaražene HIV-om. Vakcinisanje nije uticalo na CD4% ili RNK HIV-a u plazmi.

Klinička ispitivanja vakcine GARDASIL 9

Efikasnost i/ili imunogenost vakcine GARDASIL 9 su bili procenjivani u osam kliničkih ispitivanja. Klinička ispitivanja koja su procenjivala efikasnost vakcine GARDASIL 9 u odnosu na placebo nisu bila prihvatljiva jer se vakcinisanje protiv HPV-a preporučuje i sprovodi u mnogim zemljama zbog zaštite od infekcije HPV-om i bolesti uzrokovane tim virusom.

Stoga se u osnovnom kliničkom ispitivanju (Protokol 001) procenjivala efikasnost vakcine GARDASIL 9 koristeći vakcinu qHPV kao komparator.

Efikasnost protiv tipova 6, 11, 16 i 18 HPV-a se primarno procenjivala pomoću strategije premošćavanja (engl. *bridging strategy*) koja je pokazala da je imunogenost (merena geometrijskim srednjim titrom) vakcine GARDASIL 9 uporediva sa imunogenošću vakcine qHPV (Protokol 001, GDS01C/Protokol 009 i GDS07C/Protokol 020).

U osnovnom ispitivanju Protokol 001, efikasnost vakcine GARDASIL 9 protiv tipova 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a je procenjivana u poređenju sa vakcinom qHPV kod žena uzrasta od 16 do 26 godina (N=14204: 7099 je primilo GARDASIL 9; 7105 je primilo vakcinu qHPV).

U Protokolu 002 je procenjivana imunogenost vakcine GARDASIL 9 kod devojčica i dečaka uzrasta od 9 do 15 godina i žena uzrasta od 16 do 26 godina (N=3066: 1932 devojčice; 666 dečaka i 468 žena je primilo GARDASIL 9).

U Protokolu 003 je procenjivana imunogenost vakcine GARDASIL 9 kod muškaraca uzrasta od 16 do 26 godina i žena uzrasta od 16 do 26 godina (1103 heteroseksualna muškarca [HM]; 313 muškaraca koji imaju polne odnose sa drugim muškarcima [engl. *men who have sex with men*, MSM] i 1099 žena je primilo GARDASIL 9).

U Protokolima 005 i 007 se procenjivao GARDASIL 9 primenjen istovremeno sa vakcinama koje se rutinski preporučuju za devojčice i dečake uzrasta od 11 do 15 godina (N=2295).

U Protokolu 006 je procenjivana primena vakcine GARDASIL 9 kod devojčica i žena uzrasta od 12 do 26 godina koje su prethodno bile vakcinisane vakcinom qHPV (N=921; 615 je primilo GARDASIL 9, a 306 je primilo placebo).

U GDS01C/Protokol 009 procenjivana je imunogenost vakcine GARDASIL 9 kod devojčica uzrasta od 9 do 15 godina (N=600; 300 je primilo GARDASIL 9, a 300 je primilo vakcinu qHPV).

U GDS07C/Protokol 020 procenjivana je imunogenost vakcine GARDASIL 9 kod muškaraca uzrasta od 16 do 26 godina (N=500; 249 je primilo vakcinu GARDASIL 9 i 251 je primilo vakcinu qHPV).

U Protokol 010 je procenjivana imunogenost 2 doze vakcine GARDASIL 9 kod devojčica i dečaka uzrasta od 9 do 14 godina i 3 doze vakcine GARDASIL 9 kod devojčica uzrasta od 9 do 14 godina i žena uzrasta od 16 do 26 godina (N=1518; 753 devojčice; 451 dečaka i 314 žena).

Ispitivanja koja podržavaju efikasnost vakcine GARDASIL 9 protiv HPV tipova 6, 11, 16 i 18

Poređenje između vakcine GARDASIL 9 i vakcine qHPV u pogledu tipova 6, 11, 16 i 18 HPV-a je sprovedeno u populaciji žena uzrasta od 16 do 26 godina iz Protokola 001, kod devojčica uzrasta od 9 do 15 godina iz ispitivanja GDS01C/Protokol 009 i kod muškaraca od 16 do 26 godina iz ispitivanja GDS07C/Protokol 020.

Statističkom analizom neinferiornosti sprovedenoj u 7. mesecu uporedili su se geometrijski srednji titri cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 i anti-HPV 18 kod osoba kod kojih je bio primenjen GARDASIL 9 i osoba kod kojih je bio primenjen Gardasil. Imunološki odgovori, mereni geometrijskim srednjim titrom, na GARDASIL 9 bili su neinferiorni u odnosu na imunološke odgovore na Gardasil (Tabela 3). U kliničkim ispitivanjima je 98,2% do 100% onih koji su primili vakcinu GARDASIL 9 postalo seropozitivno u pogledu antitela na svih 9 tipova HPV-a sadržanih u vakcini do 7. meseca u svim ispitanim grupama.

Tabela 3: Poređenje imunoloških odgovora (na osnovu cLIA) na GARDASIL 9 i vakcinu qHPV za tipove 6, 11, 16 i 18 HPV-a u PPI* populaciji devojčica uzrasta od 9 do 15 godina i žena i muškaraca uzrasta od 16 do 26 godina

POPULACIJA	GARDASIL 9		Vakcina qHPV		GARDASIL 9/ vakcina qHPV	
	N (n)	GMT (95% CI) mMj. §/mL	N (n)	GMT (95% CI) mMj. §/m	GMT odnos	(95% CI) [#]
Anti-HPV 6						
Devojčice uzrasta od 9 do 15 godina	300 (273)	1679,4 (1518,9; 1856,9)	300 (261)	1565,9 (1412,2; 1736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
Žene uzrasta od 16 do 26 godina	6792 (3993)	893,1 (871,7; 915,1)	6795 (3975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06) [¶]
Muškarci uzrasta od 16 do 26 godina	249 (228)	758,3 (665,9; 863,4)	251 (226)	618,4 (554,0; 690,3)	1,23	(1,04; 1,45) [¶]
Anti-HPV 11						
Devojčice uzrasta od 9 do 15 godina	300 (273)	1315,6 (1183,8; 1462,0)	300 (261)	1417,3 (1274,2; 1576,5)	0,93	(0,80; 1,08)
Žene uzrasta od 16 do 26 godina	6792 (3995)	666,3 (649,6; 683,4)	6795 (3982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83) [¶]
Muškarci uzrasta od 16 do 26 godina	249 (228)	681,7 (608,9; 763,4)	251 (226)	769,1 (683,5; 865,3)	0,89	(0,76; 1,04) [¶]

Anti-HPV 16						
Devojčice uzrasta od 9 do 15 godina	300 (276)	6739,5 (6134,5; 7404,1)	300 (270)	6887,4 (6220,8; 7625,5)	0,97	(0,85; 1,11) [¶]
Žene uzrasta od 16 do 26 godina	6792 (4032)	3131,1 (3057,1; 3206,9)	6795 (4062)	3156,6 (3082,3; 3232,7)	0,99	(0,96; 1,03) [¶]
Muškarci uzrasta od 16 do 26 godina	249 (234)	3924,1 (3513,8; 4382,3)	251 (237)	3787,9 (3378,4; 4247,0)	1,04	(0,89; 1,21) [¶]
Anti-HPV 18						
Devojčice uzrasta od 9 do 15 godina	300 (276)	1956,6 (1737,3; 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2; 2057,3)	1,08	(0,91; 1,29) [¶]
Žene uzrasta od 16 do 26 godina	6792 (4539)	804,6 (782,7; 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23) [¶]
Muškarci uzrasta od 16 do 26 godina	249 (234)	884,3 (766,4; 1020,4)	251 (236)	790,9 (683,0; 915,7)	1,12	(0,91; 1,37) [¶]

*PPI populacija sastojala se od osoba koje su primile sve 3 doze vakcine unutar prethodno definisanog raspona dana, nisu imale velikih odstupanja od studijskog protokola, dostigle su prethodno definisane kriterijume za interval između 6. i 7. meseca posete lekaru, seronegativne na relevantne tip(ove) HPV-a (tipovi 6, 11, 16 i 18) pre 1. doze, i među ženama uzrasta od 16 do 26 godina koje su imale negativan PCR nalaz za relevantne tip(ove) HPV-a pre 1. doze do jednog meseca nakon 3. doze (7. mesec).

§mMj.=mili-Merck jedinice.

¶p-vrednost <0,001.

#Dokaz neinferiornosti zahtevao je da donja granica 95% CI od GMT odnosa bude veća od 0,67.

CI=interval pouzdanosti.

GMT=geometrijski srednji titar.

cLIA=kompetitivni *Luminex* imunološki test.

N=broj osoba randomizovanih u tu grupu koje su primile najmanje jednu injekciju vakcine.

n=broj osoba uključenih u analize.

Ispitivanja koja podržavaju efikasnost vakcine GARDASIL 9 protiv tipova 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a

Efikasnost vakcine GARDASIL 9 kod žena uzrasta od 16 do 26 godina je bila procenjivana u dvostruko slepom, randomizovanom, kliničkom ispitivanju kontrolisanom aktivnim komparatorom (Protokol 001) koje je uključivalo ukupno 14204 žena (GARDASIL 9 = 7099; vakcina qHPV=7105). Ispitanici su bili praćeni do 67. meseca posle 3. doze uz medijanu trajanja od 43 meseca posle 3. doze.

GARDASIL 9 je bio efikasan u sprečavanju perzistentne infekcije i bolesti povezanih sa tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a (Tabela 4). GARDASIL 9 je takođe smanjio incidencu abnormalnih nalaza Papa- testa povezanih sa tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a, postupaka na cerviksu i spoljašnjim polnim organima (tj., biopsiju) i konačnih terapijskih postupaka na cerviksu (Tabela 4).

Tabela 4: Analiza efikasnosti vakcine GARDASIL 9 protiv tipova 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a u PPE[‡] populaciji žena uzrasta od 16 do 26 godina

Parametar efikasnosti bolesti	GARDASIL 9 N=7099		Vakcina qHPV N=7105		%Efikasnosti** (95% CI)
	n	Broj slučajeva*	n	Broj slučajeva*	
CIN 2/3, AIS, kancer cerviksa, VIN 2/3, VaIN 2/3, kancer vulve i kancer vagine povezan sa tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a ^α	6016	1	6017	38	97,4 (85,0; 99,9)
CIN 2/3 ili AIS povezan sa tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a ^α	5949	1	5943	35	97,1 (83,5; 99,9)
CIN2 povezan sa tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a	5949	1	5943	32	96,9 (81,5; 99,8)
CIN3 povezan sa tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a	5949	0	5943	7	100 (39,4; 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3 povezan sa tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
Perzistentna infekcija ≥6 meseci povezana sa tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a [§]	5941	41	5955	946	96,0 (94,6; 97,1)
Perzistentna infekcija ≥12 meseci povezana sa tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a [¶]	5941	23	5955	657	96,7 (95,1; 97,9)
Abnormalni nalaz Papa-testa [#] pozitivan na ASC-US HR-HPV ili lošiji povezano sa tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a	5883	37	5882	506	92,9 (90,2; 95,1)
Konačni terapijski postupci na cerviksu povezani sa tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a [†]	6013	4	6014	41	90,2 (75,0; 96,8)

[‡]PPE populacija sastojala se od osoba koje su primile sve 3 doze vakcine u roku od 1 godine od uključenja u ispitivanje, nisu imale velikih odstupanja od studijskog protokola i nisu bile prethodno izložene (negativan PCR nalaz i seronegativnost) relevantnim tip(ovima) HPV-a (tipovi 31, 33, 45, 52 i 58) pre 1. doze, pa su i tokom 1. meseca nakon 3. doze (7. mesec) ostale PCR negativne na relevantne tip(ove) HPV-a.

N=broj osoba randomizovanih u tu grupu koji su primili najmanje jednu injekciju vakcine.

n=broj osoba uključenih u analizu.

[§]Perzistentna infekcija otkrivena u uzorcima prilikom dve ili više uzastopnih poseta u razmaku od 6 meseci (±1 mesec).

[¶]Perzistentna infekcija otkrivena u uzorcima prilikom tri ili više uzastopnih poseta u razmaku od 6 meseci (±1 mesec).

[#]Papanicolaou test.

CI=interval pouzdanosti.

ASC-US=atipične skvamozne ćelije neodređene značajnosti.

HR=visoki rizik.

*Broj osoba sa najmanje jednom kontrolnom posetom zbog praćenja nakon 7. meseca.

**Ispitanici su bili praćeni do 67 meseci nakon 3. doze (medijana 43 meseca posle 3. doze).

^eNije bilo dijagnostikovanih slučajeva kancera cerviksa, VIN2/3, kancera vulve i vagine u PPE populaciji.

[†]Elektrohirurška ekscizija petljom (engl. *loop electrosurgical excision procedure*, LEEP) ili konizacija.

Dodatna procena efikasnosti vakcine GARDASIL 9 protiv tipova 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a

Budući da se efikasnost vakcine GARDASIL 9 nije mogla proceniti u odnosu na placebo, sprovedene su sledeće eksplorativne analize.

Procena efikasnosti vakcine GARDASIL 9 protiv bolesti cerviksa visokog stepena uzrokovanih tipovima 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a u PPE

Efikasnost vakcine GARDASIL 9 protiv CIN 2 i višeg stepena, povezanog sa tipovima 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a u poređenju sa vakcinom qHPV je iznosila 94,4% (95% CI 78,8; 99,0) uz 2/5952 naspram 36/5947 slučajeva. Efikasnost vakcine GARDASIL 9 protiv CIN 3 povezanog sa tipovima 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a u poređenju sa vakcinom qHPV je iznosila 100% (95% CI 46,3; 100,0) uz 0/5952 naspram 8/5947 slučajeva.

Uticaj vakcine GARDASIL 9 na smanjenje broja biopsija i konačnih terapijskih postupaka na cerviksu povezanih sa tipovima 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a u PPE.

Efikasnost vakcine GARDASIL 9 na smanjenje broja biopsija cerviksa povezanih sa tipovima 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a u poređenju sa vakcinom qHPV je iznosila 95,9% (95% CI 92,7; 97,9) uz 11/6016 naspram 262/6018 slučajeva. Efikasnost vakcine GARDASIL 9 na broj konačnih terapijskih postupaka na cerviksu (uključujući postupak elektrohirurške ekscizije petljom [LEEP] ili konizacije) povezanih sa tipovima 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a u poređenju sa vakcinom qHPV je iznosila 90,7% (95% CI 76,3; 97,0) uz 4/6016 naspram 43/6018 slučajeva.

Imunogenost

Minimalni anti-HPV titar koji osigurava efikasnu zaštitu nije utvrđen.

Za procenu imunogenosti na svaki od tipova HPV-a sadržanih u vakcini koristili su se tipsko-specifični imunološki testovi sa tipsko-specifičnim standardima. Ti testovi su merili antitela na neutrališuće epitope kod svakog od tipova HPV-a u vakcini. Skale za ove testove su jedinstvene za svaki tip HPV-a; stoga nije moguće poređenje između tipova i sa drugim testovima.

Imunološki odgovor na GARDASIL 9 u 7. mesecu

Imunogenost je merena (1) procentom osoba koje su imale seropozitivni nalaz za antitela na relevantne tipove HPV-a sadržane u vakcini i (2) geometrijskim srednjim titrom (GMT).

GARDASIL 9 je izazvao jak odgovor anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52 i anti-HPV 58 izmeren u 7. mesecu u Protokolima 001, 002, 005, 007 i GDS01C/Protokol 009 (Tabela 5). U kliničkim ispitivanjima je 99,6% do 100% onih koji su primili GARDASIL 9 je postalo seropozitivno za antitela na svih 9 tipova sadržanih u vakcini do 7. meseca u svim testiranim grupama. GMT-ovi su bili veći kod devojčica i dečaka nego kod žena uzrasta od 16 do 26 godina i veći kod dečaka nego kod devojčica i žena.

Tabela 5: Sažeti prikaz geometrijskih srednjih titara anti-HPV prema cLIA u PPI* populaciji u 7. mesecu

Populacija	N	n	GMT (95% CI) mMj. §/mL
Anti-HPV 6			
Devojčice uzrasta od 9 do 15 godina	2805	2349	1744,6 (1684,7; 1806,7)
Dečaci uzrasta od 9 do 15 godina	1239	1055	2085,3 (1984,2; 2191,6)
Žene uzrasta od 16 do 26 godina	7260	4321	893,7 (873,5; 914,3)
Anti-HPV 11			
Devojčice uzrasta od 9 do 15 godina	2805	2350	1289,7 (1244,3; 1336,8)
Dečaci uzrasta od 9 do 15 godina	1239	1055	1469,2 (1397,7; 1544,4)
Žene uzrasta od 16 do 26 godina	7260	4327	669,3 (653,6; 685,4)
Anti-HPV 16			
Devojčice uzrasta od 9 do 15 godina	2805	2405	7159,9 (6919,7; 7408,5)
Dečaci uzrasta od 9 do 15 godina	1239	1076	8444,9 (8054,2; 8854,5)
Žene uzrasta od 16 do 26 godina	7260	4361	3159,0 (3088,6; 3231,1)
Anti-HPV 18			
Devojčice uzrasta od 9 do 15 godina	2805	2420	2085,5 (2002,2; 2172,3)
Dečaci uzrasta od 9 do 15 godina	1239	1074	2620,4 (2474,3; 2775,2)
Žene uzrasta od 16 do 26 godina	7260	4884	809,9 (789,2; 831,1)
Anti-HPV 31			
Devojčice uzrasta od 9 do 15 godina	2805	2397	1883,3 (1811,3; 1958,1)
Dečaci uzrasta od 9 do 15 godina	1239	1069	2173,5 (2057,0; 2296,6)
Žene uzrasta od 16 do 26 godina	7260	4806	664,8 (647,4; 682,6)
Anti-HPV 33			
Devojčice uzrasta od 9 do 15 godina	2805	2418	960,6 (927,5; 994,9)
Dečaci uzrasta od 9 do 15 godina	1239	1076	1178,6 (1120,9; 1239,4)
Žene uzrasta od 16 do 26 godina	7260	5056	419,2 (409,6; 429,1)

Anti-HPV 45			
Devojčice uzrasta od 9 do 15 godina	2805	2430	728,7 (697,6; 761,2)
Dečaci uzrasta od 9 do 15 godina	1239	1079	841,7 (790,0; 896,7)
Žene uzrasta od 16 do 26 godina	7260	5160	254,1 (247,0; 261,5)
Anti-HPV 52			
Devojčice uzrasta od 9 do 15 godina	2805	2426	978,2 (942,8; 1015,0)
Dečaci uzrasta od 9 do 15 godina	1239	1077	1062,2 (1007,2; 1120,2)
Žene uzrasta od 16 do 26 godina	7260	4792	382,4 (373,0; 392,0)
Anti-HPV 58			
Devojčice uzrasta od 9 do 15 godina	2805	2397	1306,0 (1259,8; 1354,0)
Dečaci uzrasta od 9 do 15 godina	1239	1072	1545,8 (1470,6; 1624,8)
Žene uzrasta od 16 do 26 godina	7260	4818	489,2 (477,5; 501,2)

*PPI populacija se sastojala od osoba koje su primile sve 3 doze vakcine unutar prethodno definisanog raspona dana, nisu imale velikih odstupanja od studijskog protokola, dostigle su prethodno definisane kriterijume za interval između 6. i 7. meseca poseta, nisu bile seronegativne na relevantne tip(ove) HPV-a (tipovi 6, 11, 16 i 18) pre 1. doze i među ženama uzrasta od 16 do 26 godina koje su imale negativan PCR nalaz za relevantne tip(ove) HPV-a pre 1. doze do jednog meseca nakon 3. doze (7. mesec).

[§]mMj.=mili-Merck jedinice.

cLIA=kompetitivni *Luminex* imunološki test.

CI=interval pouzdanosti.

GMT=geometrijski srednji titar.

N=broj osoba randomizovanih u grupu koji su primili najmanje jednu injekciju vakcine.

n=broj osoba uključenih u analizu.

Odgovori antitela na HPV u 7. mesecu kod devojčica/dečaka uzrasta od 9 do 15 godina bili su uporedivi sa odgovorima antitela na HPV kod žena uzrasta od 16 do 26 godina u kombinovanoj bazi podataka ispitivanja imunogenosti vakcine GARDASIL 9.

Efikasnost vakcine GARDASIL 9 kod devojčica i dečaka uzrasta od 9 do 15 godina izvedena je na osnovu tog premoščavanja podataka o imunogenosti.

U studiji po Protokolu 003, GMT-ovi antitela na HPV u 7. mesecu kod dečaka i muškaraca uzrasta od 16 do 26 godina (HM) su bili uporedivi s GMT-ovima antitela na HPV kod devojaka i žena uzrasta od 16 do 26 godina za HPV tipove 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58. Takođe je uočena visoka imunogenost kod MSM populacije uzrasta od 16 do 26 godina, iako manja nego kod HM, slično kao kod vakcine qHPV. U studiji po Protokolu 020/GDS07C, GMT-ovi antitela na HPV u 7. mesecu kod dečaka i muškaraca uzrasta od 16 do 26 godina (HM) su bili uporedivi sa GMT-ovima antitela na HPV kod dečaka i muškaraca uzrasta od 16 do 26 godina (HM) vakcinisanih qHPV vakcinom protiv HPV tipova 6, 11, 16 i 18. Ovi rezultati podržavaju efikasnost vakcine GARDASIL 9 kod muške populacije.

Nisu sprovedena ispitivanja kod žena starijih od 26 godina. Efikasnost vakcine GARDASIL 9 za 4 izvorna tipa kod žena uzrasta od 27 do 45 godina se očekuje na osnovu (1) visoke efikasnosti vakcine qHPV kod žena uzrasta od 16 do 45 godina i (2) uporedivosti imunogenosti vakcine GARDASIL 9 i vakcine qHPV kod devojaka i žena uzrasta od 9 do 26 godina.

Trajanje imunološkog odgovora na GARDASIL 9

Trajanje odgovora antitela nakon potpuno sprovedenog vakcinisanja vakcinom GARDASIL 9 prema rasporedu, ispituje se u podgrupi osoba koje će biti praćene najmanje 10 godina nakon vakcinacije zbog bezbednosti, imunogenosti i efektivnosti.

Kod dečaka i devojčica uzrasta od 9 do 15 godina (Protokol 002), dokazano je da odgovor antitela traje najmanje 3 godine; u zavisnosti od tipa HPV-a, 93 do 99% ispitanika bilo je seropozitivno.

Kod žena uzrasta od 16 do 26 godina (Protokol 001) dokazano je da odgovor antitela traje najmanje 3,5 godine; u zavisnosti od tipa HPV-a, 78-98% ispitanika bilo je seropozitivno. Efikasnost je bila održana kod svih osoba bez obzira na seropozitivnost na bilo koji tip HPV-a sadržan u vakcini sve do završetka ispitivanja (do 67 meseci posle 3. doze; medijana trajanja praćenja od 43 meseca posle 3. doze).

GMT vrednosti za HPV tipove 6, 11, 16 i 18 su bile brojučano uporedive najmanje 3,5 godine kod osoba koje su primile qHPV vakcinu ili GARDASIL 9 vakcinu.

Primena vakcine GARDASIL 9 kod osoba koje su prethodno vakcinisane vakcinom qHPV

U Protokolu 006 procenjivana je imunogenost vakcine GARDASIL 9 kod 921 devojaka i žena (uzrasta od 12 do 26 godina) koje su prethodno bile vakcinisane vakcinom qHPV. Za ispitanike koji su primili GARDASIL 9 nakon primanja 3 doze vakcine qHPV postojao je vremenski razmak od najmanje 12 meseci između završetka vakcinacije vakcinom qHPV i početka vakcinacije vakcinom GARDASIL 9 prema režimu sa 3 doze (vremenski razmak je bio u rasponu od približno 12 do 36 meseci).

Seropozitivnost na tipove 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a u populaciji vakcinisanoj prema protokolu je bila u rasponu od 98,3 do 100% do 7. meseca kod osoba koje su primile GARDASIL 9. Geometrijski srednji titar za tipove 6, 11, 16 i 18 HPV-a je bio veći nego u populaciji koja prethodno, u drugim ispitivanjima, nije primila vakcinu qHPV, dok je geometrijski srednji titar za tipove 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a bio manji. Kliničko značenje ovog opažanja nije poznato.

Imunološki odgovori na vakcinu GARDASIL 9 primenjenu prema rasporedu za 2 doze kod osoba uzrasta od 9 do 14 godina

U studiji po Protokolu 010 je meren odgovor antitela na 9 tipova HPV-a nakon vakcinacije vakcinom GARDASIL 9 u sledećim kohortama: devojčice i dečaci uzrasta od 9 do 14 godina koji su primili 2 doze u intervalu od 6 ili 12 meseci (+/- 1 mesec); devojčice uzrasta od 9 do 14 godina koje su primile 3 doze (u 0., 2. i 6. mesecu); i žene uzrasta od 16 do 26 godina koje su primile 3 doze (u 0., 2. i 6. mesecu).

Jedan mesec nakon poslednje doze propisanog režima doziranja, između 97,9% i 100% osoba u svim grupama su postale seropozitivne na antitela protiv 9 tipova HPV-a. Vrednosti GMT su bile veće kod devojčica i dečaka koji su primili 2 doze vakcine GARDASIL 9 (ili u 0. i 6. mesecu ili u 0. i 12. mesecu) nego kod devojčica i žena uzrasta od 16 do 26 godina koje su primile 3 doze vakcine GARDASIL 9 (u 0., 2. i 6. mesecu) za svaki od 9 tipova HPV-a sadržanih u vakcini. Na osnovu ovog premoščavanja imunogenosti izvedeni su zaključci o efikasnosti 2-doznog režima vakcinacije vakcinom GARDASIL 9 kod devojčica i dečaka uzrasta od 9 do 14 godina.

U istoj studiji, kod devojčica i dečaka uzrasta od 9 do 14 godina, jedan mesec nakon poslednje doze vakcine, vrednosti GMT su bile brojučano manje za neke tipove HPV-a nakon 2-doznog rasporeda nego nakog 3-doznog rasporeda (npr. HPV tipovi 18, 31, 45 i 52 nakon 0. i 6. meseca i HPV tip 45 nakon 0. i 12. meseci). Klinički značaj ovih podataka nije poznat.

Dužina trajanja zaštite nakog 2-doznog rasporeda vakcinacije vakcinom GARDASIL 9 nije utvrđena.

Trudnoća

Nisu sprovedena posebna ispitivanja vakcine GARDASIL 9 kod trudnica. Vakcina qHPV se koristila kao aktivna kontrola tokom programa kliničkog razvoja vakcine GARDASIL 9.

Tokom kliničkog razvoja vakcine GARDASIL 9, 2586 žena (1347 u grupi koja je primila GARDASIL 9 naspram 1239 žena u grupi koja je primila vakcinu qHPV) prijavilo je najmanje jednu trudnoću. Vrste anomalija ili udeo trudnoća sa nepovoljnim ishodom kod pojedinih žena koje su primile GARDASIL 9 ili vakcinu qHPV su bile uporedive i u skladu sa onima u opštoj populaciji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nije primenjivo.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja ponovljenih doza kod pacova, koja su uključila i procenu toksičnosti pojedinačne doze i lokalnu podnošljivost, nisu ukazala na poseban rizik za ljude.

GARDASIL 9 primenjen kod ženki pacova nije imao uticaj na sposobnost parenja, plodnost ili embrionalni/fetalni razvoj.

GARDASIL 9 primenjen kod ženki pacova nije imao uticaj na razvoj, ponašanje, reproduktivne pokazatelje ili plodnost mladunčadi. Antitela na svih 9 tipova HPV-a su se prenela na mladunčad za vreme gestacije i laktacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid
L-histidin
Polisorbat 80
Natrijum-borat
Voda za injekcije

Za adjuvans, videti odeljak 2.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati. Napunjeni injekcioni špric čuvati u spoljašnjoj kartonskoj kutiji radi zaštite od svetlosti.

GARDASIL 9 se mora primeniti što je pre moguće nakon što se izvadi iz frižidera.

Podaci o stabilnosti pokazuju da su komponente vakcine stabilne 72 sata kada se čuvaju na temperaturi od 8 °C do 25 °C ili od 0 °C do 2 °C. Na kraju tog perioda, GARDASIL 9 treba primeniti ili baciti. Ovi su

podaci namenjeni kao smernica zdravstvenim radnicima samo u slučaju privremenog povišenja ili sniženja temperature čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je napunjeni injekcioni špric (staklo tip I) zapremine 1,5 mL sa klipom (bromobutil elastomer obložen silikonizovanim *FluroTecom*) i poklopcem na vrhu (mešavina sintetičkog izopren-bromobutila) sa dve igle u pakovanju.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 plastični blister sa napunjenim injekcionim špricem (0,5 mL suspenzije) i dve igle i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

- Pre resuspendovanja, GARDASIL 9 izgleda kao bistra tečnost sa belim precipitatom.
- Pre upotrebe dobro protresite napunjeni injekcioni špric da se dobije suspenzija. Nakon što se dobro promućka, tečnost je bela i zamućena.
- Pre primene, vizuelno pregledajte suspenziju na sadržaj čestica i promenu boje. Ako su prisutne čestice i/ili ako je vakcina promenila boju, bacite vakcinu.
- U pakovanju su priložene dve igle različite dužine, odaberite odgovarajuću iglu kako biste osigurali intramuskularnu (i.m.) primenu u zavisnosti od veličine i telesne mase pacijenta.
- Spojite iglu okretanjem u smeru kazaljke na satu sve dok igla ne bude čvrsto pričvršćena za špric. Primenite celu dozu prema standardnom protokolu.
- Odmah ubrizgajte intramuskularnim (i.m.) putem, po mogućnosti u deltoidnu regiju nadlaktice ili gornju anterolateralnu površinu butine.
- Vakcinu treba primeniti u dostavljenom obliku. Potrebno je primeniti celu preporučenu dozu vakcine.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.

Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-03087-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

04.04.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2017.