

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

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) sadrži približno:

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

Vakcina GARDASIL 9 je 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 injekcije

Vakcina GARDASIL 9 se može primeniti prema rasporedu za 2 doze (u 0., 6-12. mesecu) (videti odeljak 5.1). Drugu dozu treba primeniti u periodu između 5. i 13. meseca nakon prve doze. Ukoliko se druga doza vakcine primeni nakon manje od 5 meseci od primene prve doze, mora se uvek primeniti i treća doza.

Vakcina 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 injekcije

Vakcinu 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 ciklus vakcinacije vakcinom GARDASIL 9 (videti odeljak 4.4).

Potreba za dodatnom (engl. *booster*) dozom vakcine nije utvrđena.

Za vakcinu 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 kvadrivalentnom vakcinom 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 utvrđene. Nema dostupnih podataka (videti odeljak 5.1).

Način primene

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

Vakcina 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

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, naziv i broj serije primenjenog leka potrebno je jasno evidentirati.

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. Zato je vakcinisanu osobu potrebno pažljivo nadgledati približno 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 odgovarajućim 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 uticaj. Zato 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.

Vakcina 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.

Vakcinacija nije zamena za rutinski pregled cerviksa. Budući da nijedna vakcina nije 100% efektivna i da vakcina 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 imunskim odgovorom zbog primene jake imunosupresivne terapije, genetskog oštećenja, infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili drugih uzroka možda neće odgovoriti na vakcinu.

Vakcina se mora primeniti 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.

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. 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

Vakcina 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, starosti od 16 do 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 imunski 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

Vakcina GARDASIL 9 se može primenjivati tokom dojenja.

Ukupno 92 žene dojile su u periodu vakcinisanja tokom kliničkih ispitivanja vakcine GARDASIL 9 kod žena uzrasta od 16 do 26 godina. 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

Vakcina GARDASIL 9 nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, neka od dejstava navedena u odeljku 4.8 „Neželjena dejstva” 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 vakcinu 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 vakcinu GARDASIL 9. Nekoliko osoba (0,1%) je prekinulo ispitivanje zbog neželjenih dejstava.

U jednom od ovih kliničkih ispitivanja koje je uključilo 1053 zdravih adolescenata uzrasta od 11 do 15 godina, prijavljeno je više reakcija na mestu primene (oticanje, eritem), glavobolja i pireksija nakon primene prve doze vakcine GARDASIL 9 istovremeno sa dodatnom (engl. *booster*) dozom kombinovane vakcine protiv difterije, tetanusa, pertusisa [acelularna, komponentna] i poliomijelitisa [inaktivisana]. Uočene razlike iznosile su < 10 % i kod većine ispitanika prijavljeni neželjeni događaji su bili blagog do umerenog intenziteta (videti odeljak 4.5).

U kliničkom ispitivanju koje je uključilo 640 osoba starosti od 27 do 45 godina i 570 osoba starosti od 16 do 26 godina koje su primile vakcine GARDASIL 9, bezbednosni profil vakcine GARDASIL 9 bio je uporediv između dve poredbene starosne grupe.

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

Neželjene reakcije su svrstane u kategorije učestalosti prema sledećoj konvenciji:

- veoma često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Kliničke studije

U Tabeli 1 navedene su neželjene reakcije za koje se smatralo da postoji barem mogućnost da su povezane sa vakcinacijom koje su uočene kod osoba koje su primile vakcinu GARDASIL 9 uz učestalost od najmanje 1,0 % u 7 kliničkih ispitivanja (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 i 009, N=15 776 osoba) (videti odeljak 5.1 za opis kliničkih ispitivanja).

Iskustva nakon stavljanja vakcine u promet

U Tabeli 1 uključene su i neželjeni događaji koji su spontano prijavljeni nakon stavljanja vakcine GARDASIL 9 u promet širom sveta. Njihova učestalost procenjena je na osnovu relevantnih kliničkih ispitivanja.

Tabela 1: Neželjene reakcije nakon primene vakcine GARDASIL 9 iz kliničkih ispitivanja i neželjeni događaji iz podataka prikupljenih nakon stavljanja u promet

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Povremeno	Limfadenopatija*
Poremećaji imunskog sistema	Retko	Preosetljivost*
	Nepoznato	Anafilaktičke reakcije*
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Glavobolja
	Često	Vrtoglavica
	Povremeno	Sinkopa, ponekad praćena tonično-kloničnim pokretima*
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Mučnina
	Povremeno	Povraćanje*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno	Urtikarija*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Povremeno	Artralgija*, mialgija*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Na mestu primene: bol, oticanje, eritem
	Često	Pireksija, zamor, na mestu primene: pruritus, podlivi
	Povremeno	Astenija*, jeza*, malaksalost*

*Neželjeni događaji prijavljeni nakon stavljanja vakcine GARDASIL 9 u promet. Njihova učestalost procenjena je na osnovu relevantnih kliničkih ispitivanja. Za reakcije koje nisu zabeležene u kliničkim ispitivanjima učestalost je definisana kao „nepoznata“.

qHPV vakcina

Tabela 2 sadrži sledeća neželjena dejstva koja 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 vakcinu 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.

Tabela 2: Neželjene reakcije prijavljene nakon stavljanja u promet vakcine qHPV

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	Nepoznato	Celulitis na mestu primene injekcije
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nepoznato	Idiopatska trombocitopenijska purpura
Poremećaji imunskog sistema	Nepoznato	Anafilaktoidne reakcije, bronhospazam

Poremećaji nervnog sistema	Nepoznato	Akutni diseminovani encefalomijelitis, <i>Guillain-Barré</i> -ov sindrom
----------------------------	-----------	--

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: vakcine, papiloma virus vakcine

ATC šifra: J07BM03

Mehanizam dejstva

Vakcina GARDASIL 9 je adjuvantna neinfektivna rekombinantna 9-valentna vakcina. Pripremljena je od visokoprečišćenih čestica nalik virusu glavnog L1 proteina kapsida iz ista četiri tipa HPV-a (6, 11, 16 i 18) koje sadrži qHPV vakcina 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 qHPV vakcini. 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. Genotipovi HPV-a koji se nalaze u vakcini uključuju tipove 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 i u nastavku se nazivaju tipovi HPV-a sadržani u vakcini.

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

Indikacija za vakcinu GARDASIL 9 se zasniva na:

- pokazanoj efikasnosti qHPV vakcine u sprečavanju perzistentne infekcije i bolesti povezanih sa tipovima 6, 11, 16 i 18 HPV-a kod žena starosti od 16 do 45 godina i muškaraca starosti od 16 do 26 godina,
- pokazanoj neinferiornosti imunogenosti vakcine GARDASIL 9 u odnosu na qHPV vakcinu protiv tipova 6, 11, 16 i 18 HPV-a kod devojčica uzrasta 9 do 15 godina, žena i muškaraca starosti od 16

do 26 godina; posledično se može zaključiti da je efikasnost vakcine GARDASIL 9 protiv perzistentne infekcije i bolesti povezanih sa tipovima 6, 11, 16 ili 18 HPV-a uporediva sa efikasnošću qHPV vakcine,

- pokazanoj efikasnosti protiv perzistentne infekcije i bolesti povezanih sa tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a kod devojčica i žena starosti od 16 do 26 godina, i
- pokazanoj neinferiornoj imunogenosti protiv tipova HPV-a sadržanih u vakcini GARDASIL 9 kod dečaka i devojčica uzrasta od 9 do 15 godina, muškaraca starosti od 16 do 26 godina i žena starosti od 27 do 45 godina, u poređenju sa devojčicama i ženama starosti od 16 do 26 godina.

Klinička ispitivanja vakcine GARDASIL 9

Efikasnost i/ili imunogenost vakcine GARDASIL 9 su bile procenjivane u deset 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 HPV infekcije i bolesti.

Zato se u pivotalnom kliničkom ispitivanju (Protokol 001) procenjivala efikasnost vakcine GARDASIL 9 korišćenjem qHPV vakcine kao komparatora.

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 [engl. *Geometric Mean Titres, GMT*]) vakcine GARDASIL 9 uporediva sa imunogenošću qHPV vakcine (Protokol 001, GDS01C/Protokol 009 i GDS07C/Protokol 020).

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

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

U Protokolu 003 je procenjivana imunogenost vakcine GARDASIL 9 kod muškaraca starosti od 16 do 26 godina i žena starosti od 16 do 26 godina (N=2515: 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 vakcinu GARDASIL 9).

U Protokolu 004 je procenjivana imunogenost vakcine GARDASIL 9 kod žena starosti od 16 do 45 godina (N=1210: 640 žena starosti od 27 do 45 godina i 570 žena starosti od 16 do 26 godina).

U Protokolima 005 i 007 se procenjivala vakcina GARDASIL 9 primenjena 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 starosti od 12 do 26 godina koje su prethodno bile vakcinisane qHPV vakcinom (N=921; 615 je primilo vakcinu GARDASIL 9, a 306 je primilo placebo).

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

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

U Protokolu 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 starosti od 16 do 26 godina (N=1518; 753 devojčice; 451 dečak i 314 žena).

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

Efikanost qHPV vakcine protiv tipova 6, 11, 16, 18 HPV-a

U kliničkim ispitivanjima, u PPE (engl. *Per Protocol Efficacy*) populaciji je pokazana efikasnost i dugotrajna efektivnost qHPV vakcine protiv bolesti povezanih sa tipovima 6, 11, 16 i 18 HPV-a, koje su postavljene kao parametri praćenja. PPE populacija se sastojala od osoba koje su primile sve 3 doze qHPV vakcine u osnovnom ispitivanju u roku od 1 godine od uključenja bez velikih odstupanja od protokola ispitivanja, koje su bile seronegativane na relevantni tip (relevantne tipove) HPV-a (tipovi 6, 11, 16 i 18) pre 1. doze i koje su, među ispitanicima koji su u vreme uključivanja u osnovno ispitivanje bili starosti 16 godina ili više, imale negativan PCR nalaz na relevantni tip (relevantne tipove) HPV-a pre 1. doze do jednog meseca nakon 3. doze (7. mesec).

Kod žena starosti od 16 do 26 godina (N=20541), efikasnost protiv CIN-a 2/3, AIS-a ili kancera cerviksa povezanih sa tipovima 16 i 18 HPV-a iznosila je 98,2% (95% CI: 93,5; 99,8) na osnovu praćenja u trajanju od 4 godine (medijana 3,6 godina); efikasnost protiv bolesti povezanih sa tipovima 6, 11, 16 ili 18 HPV-a je bila 96,0% (95% CI: 92,3; 98,2) za CIN ili AIS, 100% (95% CI: 67,2; 100) za VIN2/3, 100% (95% CI: 55,4; 100) za VaIN2/3 i 99,0% (95% CI: 96,2; 99,9) za genitalne kondilome.

Kod žena starosti od 24 to 45 godina (N=3817), efikasnost protiv perzistentne infekcije, genitalnih kondiloma, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kog stepena, AIS-a i kancera cerviksa povezanih sa tipovima 6, 11, 16 i 18 HPV-a je bila 88,7% (95% CI: 78,1; 94,8).

Kod muškaraca starosti od 16 do 26 godina (N=4055) efikasnost protiv bolesti povezanih sa tipovima 6, 11, 16 ili 18 HPV-a je bila 74,9% (95% CI: 8,8; 95,4) za AIN2/3 (medijana trajanja praćenja 2,15 godina), 100% (95% CI: -52,1; 100) za penilnu/perinealnu/perianalnu intraepitelnu neoplaziju (PIN) 1/2/3 i 89,3% (95% CI: 65,3; 97,9) za genitalne kondilome (medijana trajanja praćenja 4 godine).

U dugotrajnom produžetku ispitivanja na osnovu registra kod žena starosti 16-23 godine (N=2121), nije uočen nijedan slučaj CIN-a visokog stepena u periodu do približno 14 godina. U ovom ispitivanju je statistički pokazano da je dužina trajanja zaštite približno 12 godina.

U dugotrajnim produžecima kliničkih ispitivanja, nisu uočeni slučajevi intraepitelne neoplazije visokog stepena niti genitalnih kondiloma:

- tokom 10,7 godina kod devojčica (n=369) i 10,6 godina kod dečaka (n=326) uzrasta 9-15 godina u vreme vakcinacije (medijana praćenja 10,0 godina odnosno 9,9 godina);
- tokom 11,5 godina kod muškaraca (n=917) starosti 16-26 godina u vreme vakcinacije (medijana perioda praćenja 9,5 godina); i tokom 10,1 godine kod žena (n=685) starosti 24-45 godina u vreme vakcinacije (medijana perioda praćenja 8,7 godina).

Premošćavanje imunogenosti od qHPV vakcine do vakcine GARDASIL 9 za tipove 6, 11, 16, 18 HPV-a

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

Statističkom analizom neinferiornosti sprovedenoj u 7. mesecu upoređivani su GMT-ovi (na osnovu cLIA) za anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 i anti-HPV 18 između osoba kod kojih je bila primenjena vakcina GARDASIL 9 i osoba kod kojih je bila primenjena vakcina Gardasil. Imunski odgovori, mereni GMT-om, na vakcinu GARDASIL 9 bili su neinferiorni u odnosu na imunske odgovore na vakcinu 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 ispitivanim grupama. U Protokolu 001, GMT-ovi za tipove 6, 11, 16 i 18 HPV-a bili su uporedivi tokom najmanje 3,5 godine između ispitanika koji su primili qHPV vakcinu i onih koji su primili vakcinu GARDASIL 9.

Tabela 3: Poređenje imunskih odgovora (na osnovu cLIA) između vakcine GARDASIL 9 i qHPV vakcine za tipove 6, 11, 16 i 18 HPV-a u PPI (engl. *Per Protocol Immunogenicity*)* populaciji devojčica uzrasta od 9 do 15 godina i žena i muškaraca starosti od 16 do 26 godina

POPULACIJA	Vakcina GARDASIL 9		Vakcina qHPV		Vakcina GARDASIL 9/ vakcina qHPV	
	N (n)	GMT (95% CI) mMj.Š/mL	N (n)	GMT (95% CI) mMj.Š/mL	GMT Ratio	(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 starosti 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 starosti 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 starosti 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 starosti 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 starosti 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 starosti 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 starosti 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 starosti 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 protokola ispitivanja, dostigle su prethodno definisane kriterijume za interval između poseta u 6. i 7. mesecu, bile su seronegativne na relevantni tip (relevantne tipove) HPV-a (tipovi 6, 11, 16 i 18) pre 1. doze, i među ženama starosti od 16 do 26 godina su imale negativan PCR nalaz na relevantni tip (relevantne tipove) 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* imunski 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 starosti 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 (vakcina GARDASIL 9 = 7099; qHPV vakcina =7105). Ispitanici su bili praćeni do 67. meseca posle 3. doze sa medijanom trajanja praćenja od 43 meseca posle 3. doze.

Vakcina GARDASIL 9 je bila efikasna u sprečavanju perzistentne infekcije i bolesti povezanih sa tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a (Tabela 4). Vakcina GARDASIL 9 je takođe smanjila incidencu izmenjenih nalaza

Papa-testa, postupaka na cerviksu i spoljašnjim polnim organima (tj., biopsiju) i konačnih terapijskih postupaka na cerviksu povezanih sa tipovima 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a (Tabela 4).

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

Parametar praćenja bolesti	Vakcina 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)
Izmenjen 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 protokola ispitivanja i nisu bile prethodno izložene (negativan PCR nalaz i seronegativnost) relevantnom tipu (relevantnim tipovima) HPV-a (tipovi 31, 33, 45, 52 i 58) pre 1. doze, i koje su ostale PCR negativne na relevantni tip (relevantne tipove) HPV-a do jednog meseca nakon 3. doze (7. mesec).

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 neodređenog značaja.

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).

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

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

Dodatna procena efikasnosti vakcine GARDASIL 9 protiv tipova HPV-a sadržanih u vakcini

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 HPV-a sadržanih u vakcini u PPE

Efikasnost vakcine GARDASIL 9 protiv CIN 2 i višeg stepena, povezanog sa tipovima HPV-a sadržanim u vakcini u poređenju sa qHPV vakcinom je iznosila 94,4% (95% CI 78,8; 99,0) sa 2/5952 slučaja u odnosu na 36/5947 slučajeva. Efikasnost vakcine GARDASIL 9 protiv CIN 3 povezane sa tipovima HPV-a sadržanim u vakcini u poređenju sa qHPV vakcinom je iznosila 100% (95% CI 46,3; 100,0) sa 0/5952 u odnosu na 8/5947 slučajeva.

Uticaj vakcine GARDASIL 9 na smanjenje broja biopsija i konačnih terapijskih postupaka na cerviksu povezanih sa tipovima HPV-a sadržanim u vakcini u PPE.

Efikasnost vakcine GARDASIL 9 na smanjenje broja biopsija cerviksa povezanih sa tipovima HPV-a sadržanim u vakcini u poređenju sa qHPV vakcinom je iznosila 95,9% (95% CI 92,7; 97,9) sa 11/6016 slučajeva u odnosu na 262/6018 slučaja. Efikasnost vakcine GARDASIL 9 na broj konačnih terapijskih postupaka na cerviksu (uključujući postupak elektrohirurške ekscizije petljom [LEEP] ili konizacije) povezanih sa tipovima HPV-a sadržanim u vakcini u poređenju sa qHPV vakcinom je iznosila 90,7% (95% CI 76,3; 97,0) sa 4/6016 slučaja u odnosu na 43/6018 slučaja.

Ispitivanja dugotrajne efektivnosti

Podgrupa ispitanika se prati 10 do 14 godina nakon vakcinacije vakcinom GARDASIL 9 radi procene bezbednosti, imunogenosti i efektivnosti protiv kliničkih bolesti povezanih sa tipovima HPV-a sadržanim u vakcini.

U dugotrajnim produžecima kliničkih ispitivanja Protokol 001 i 002 uočena je efektivnost u PPE populaciji. PPE populacija sastojala se od osoba:

- koje su primile sve 3 doze vakcine u roku od 1 godine od uključenja u ispitivanje i nisu imale velikih odstupanja od protokola ispitivanja,
- koje su bile seronegativne na relevantni tip (relevantne tipove) HPV-a sadržan (sadržane) u vakcini pre 1. doze i koje su, među ženama starosti od 16 do 26 godina, imale negativan PCR nalaz na relevantni tip (relevantne tipove) HPV-a pre 1. doze do jednog meseca nakon 3. doze (7. mesec).

U Protokolu 001, ispitivanju zasnovanom na podacima iz registra, tokom 9,5 godina nakon 3. doze (medijana praćenja 6,3 godine) nije zabeležen nijedan slučaj CIN-a visokog stepena povezanog sa tipovima HPV-a sadržanim u vakcini kod žena (n=1448) koje su u vreme vakcinacije vakcinom GARDASIL 9 bile starosti od 16 do 26 godina.

U produžetku ispitivanja Protokol 002, tokom 11,0 godina nakon 3. doze (medijana praćenja 10,0 godina) nije zabeležen nijedan slučaj intraepitelnih neoplazija visokog stepena ni genitalnih kondiloma kod devojčica

(n=872) i tokom 10,6 godina nakon 3. doze (medijana praćenja 9,9 godina) kod dečaka (n=262) koji su u vreme vakcinacije vakcinom GARDASIL 9 bili uzrasta od 9 do 15 godina. Stope incidence tipova HPV iz vakcine povezanih sa 6-mesečnim perzistentnim infekcijama kod devojčica i dečaka uočenih tokom studije bile su 52,4 odnosno 54,6 na 10000 osoba-godina i unutar raspona stopa incidence koji se očekuje kod vakcinisanih kohorta slične starosti (na osnovu rezultata iz prethodnih studija efikasnosti vakcina GARDASIL 9 i qHPV).

Imunogenost

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

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

Imunski odgovor na vakcinu 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).

Vakcina GARDASIL 9 je izazvala jake 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 odgovore izmerene u 7. mesecu u Protokolima 001, 002, 004, 005, 007 i GDS01C/Protokol 009. U kliničkim ispitivanjima je 99,2% 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 ispitivanim grupama. GMT-ovi su bili viši kod devojčica i dečaka nego kod žena starosti od 16 do 26 godina i viši kod dečaka nego kod devojčica i žena. Kao što je i očekivano, uočeni GMT-ovi kod žena starosti od 27 do 45 godina (Protokol 004) bili su niži nego oni uočeni kod žena starosti od 16 do 26 godina.

Anti-HPV odgovori u 7. mesecu kod devojčica/dečaka uzrasta od 9 do 15 godina bili su uporedivi sa anti-HPV odgovorima kod žena starosti 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 premošćavanja podataka o imunogenosti.

U Protokolu 003, GMT-ovi anti-HPV antitela u 7. mesecu kod dečaka i muškaraca (HM) starosti od 16 do 26 godina su bili uporedivi sa GMT-ovima anti-HPV antitela kod devojčica i žena starosti od 16 do 26 godina za tipove HPV-a sadržane u vakcini. Takođe je uočena visoka imunogenost kod MSM populacije starosti od 16 do 26 godina, iako niža nego kod HM, slično kao kod qHPV vakcine. U Protokolu 020/GDS07C, GMT-ovi anti-HPV antitela u 7. mesecu kod dečaka i muškaraca (HM) starosti od 16 do 26 godina su bili uporedivi sa GMT-ovima anti-HPV antitela kod dečaka i muškaraca (HM) starosti od 16 do 26 godina kod kojih je primenjena qHPV vakcina za tipove 6, 11, 16 i 18 HPV-a. Ovi rezultati podržavaju efikasnost vakcine GARDASIL 9 kod muške populacije.

U Protokolu 004, GMT-ovi anti-HPV antitela u 7. mesecu kod žena starosti od 27 do 45 godina su bili neinferiorni u odnosu na GMT-ove anti-HPV antitela kod devojčica i žena starosti od 16 do 26 godina za tipove 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a, sa GMT odnosima između 0,66 i 0,73. U *post hoc* analizi za tipove 6 i 11 HPV-a, GMT odnosi su bili 0,81 za tip 6 i 0,76 za tip 11 HPV-a. Ovi rezultati podržavaju efikasnost vakcine GARDASIL 9 kod žena starosti od 27 do 45 godina.

Trajanje imunskog odgovora na vakcinu GARDASIL 9

Tokom dugotrajnih produžetaka kliničkih ispitivanja sa ciljem praćenja, Protokol 001 i 002, uočeno je da odgovor antitela traje:

- tokom najmanje 5 godina kod žena koje su u vreme vakcinacije vakcinom GARDASIL 9 bile starosti od 16 do 26 godina; zavisno od tipa HPV-a, 78 do 100% ispitanika bilo je seropozitivno, međutim, efikasnost je bila održana kod svih ispitanika bez obzira na status seropozitivnosti na bilo koji od tipova HPV-a sadržanih u vakcini sve do završetka ispitivanja (do 67 meseci nakon 3. doze; medijana trajanja praćenja od 43 meseca nakon 3. doze),
- tokom najmanje 10 godina kod devojčica i dečaka koji su u vreme vakcinacije vakcinom GARDASIL 9 bili uzrasta od 9 do 15 godina; zavisno od tipa HPV-a, 81 do 98% ispitanika bilo je seropozitivno.

Dokaz anamnestičkog (memorijskog imunskog) odgovora

Dokaz anamnestičkog odgovora je uočen kod vakcinisanih žena koje su bile seropozitivne na relevantni tip (relevantne tipove) HPV-a pre vakcinacije. Osim toga, žene (n=150) koje su primile 3 doze vakcine GARDASIL 9 u Protokolu 001 i provokacionu (engl. *challenge*) dozu 5 godina kasnije, pokazale su brz i snažan anamnestički odgovor koji je premašio GMT-ove anti-HPV antitela uočene mesec dana nakon 3. doze.

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

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

Seropozitivnost na tipove HPV-a sadržane u vakcini u populaciji vakcinisanoj prema protokolu je bila u rasponu od 98,3 do 100% do 7. meseca kod osoba koje su primile vakcinu GARDASIL 9. GMT-ovi za tipove 6, 11, 16 i 18 HPV-a su bili viši nego u populaciji koja prethodno, u drugim ispitivanjima, nije primila qHPV vakcinu, dok su GMT-ovi za tipove 31, 33, 45, 52 i 58 HPV-a bili niži. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat.

Imunogenost kod osoba inficiranih HIV-om

Nisu sprovedena klinička ispitivanja vakcine GARDASIL 9 kod osoba inficiranih HIV-om.

Ispitivanje koje je dokumentovalo bezbednost i imunogenost qHPV vakcine sprovedeno je kod 126 ispitanika inficiranih HIV-om, uzrasta od 7 do 12 godina 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 qHPV vakcinu). Serokonverzija za sva četiri antigena javila se kod više od 96% ispitanika. GMT-ovi bili su nešto niži od onih prijavljenih kod ispitanika istog uzrasta koji nisu bili inficirani HIV-om u drugim ispitivanjima. Klinički značaj nižeg odgovora nije poznat. Bezbednosni profil je bio sličan onom zabeleženom u drugim ispitivanjima kod ispitanika koji nisu bile inficirani HIV-om. Vakcinacija nije uticala na CD4% ili RNK HIV-a u plazmi.

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

U Protokolu 010 su mereni 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 starosti 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% ispitanika u svim grupama je postalo seropozitivno u pogledu antitela na 9 tipova HPV-a sadržanih u vakcini. Vrednosti

GMT-ova za svaki od 9 tipova HPV-a sadržanih u vakcini 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 starosti od 16 do 26 godina koje su primile 3 doze vakcine GARDASIL 9 (u 0., 2. i 6. mesecu). Na osnovu ovog premošćavanja 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-ova su bile brojačano manje za neke tipove HPV-a sadržane u vakcini nakon vakcinacije prema rasporedu za 2 doze nego nakon vakcinacije prema rasporedu za 3 doze (npr. tipovi 18, 31, 45 i 52 HPV-a nakon 0. i 6. meseca i tip 45 HPV-a nakon 0. i 12. meseci). Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Kod devojčica i dečaka koji su primili 2 doze u razmaku od 6 ili 12 meseci (+/-1 mesec), pokazano je trajanje odgovora antitela tokom 36 meseci; u zavisnosti od tipa HPV-a, seropozitivno je bilo 81% do 99% devojčica i dečaka koji su primili 2 doze u razmaku od 6 meseci i 88% do 100% devojčica i dečaka koji su primili 2 doze u razmaku od 12 meseci. U 36. mesecu, GMT-ovi kod devojčica i dečaka uzrasta od 9 do 14 godina koji su primili 2 doze u razmaku od 6 meseci (+/-1 mesec) i dalje su bili neinferiorni u odnosu na GMT-ove kod žena starosti od 16 do 26 godina koje su primile 3 doze vakcine GARDASIL 9.

U kliničkom ispitivanju je dokazano da odgovor antitela kod devojčica uzrasta od 9 do 13 godina koje su primile 2 doze qHPV vakcine traje najmanje 10 godina.

Dužina trajanja zaštite nakon primene prema rasporedu za 2 doze vakcine GARDASIL 9 nije utvrđena.

Trudnoća

Nisu sprovedena posebna ispitivanja vakcine GARDASIL 9 kod trudnica. qHPV vakcina 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 vakcinu GARDASIL 9 u odnosu na 1239 žena u grupi koja je primila qHPV vakcinu) prijavilo je najmanje jednu trudnoću. Vrste anomalija ili udeo trudnoća sa nepovoljnim ishodom kod žena koje su primile vakcinu GARDASIL 9 ili qHPV vakcinu su bile uporedive i u skladu sa onima u opštoj populaciji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nije primenjivo.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza kod pacova, koje je uključilo i procenu toksičnosti pojedinačne doze i lokalnu podnošljivost, nije ukazalo na posebne rizike kod ljudi.

Vakcina GARDASIL 9 primenjena kod ženki pacova nije imala uticaj na sposobnost parenja, plodnost ili embrionalni/fetalni razvoj.

Vakcina GARDASIL 9 primenjena kod ženki pacova nije imala uticaj na razvoj, ponašanje, reproduktivnu sposobnost 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;
Histidin;

Polisorbat 80;
Boraks;
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.

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

Podaci o stabilnosti pokazuju da su komponente vakcine stabilne 96 sati kada se čuvaju na temperaturi od 8 °C do 40 °C ili 72 sata kada se čuvaju na temperaturi od 0 °C do 2 °C. Na kraju tog perioda, vakcinu GARDASIL 9 treba primeniti ili baciti. Ovi su podaci namenjeni kao smernica zdravstvenim radnicima samo u slučaju privremenog povećanje ili smanjenje 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 špricom (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, vakcina 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.
- Odaberite odgovarajuću iglu kako biste osigurali intramuskularnu (i.m.) primenu u zavisnosti od veličine i telesne mase pacijenta.
- U pakovanju su priložene dve igle različite dužine.
- 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

515-01-03884-21-001

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

Datum prve dozvole: 04.04.2017.
Datum obnove dozvole: 06.06.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2022.