

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gardasil, sospensione iniettabile.

Gardasil, sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Vaccino del Papillomavirus Umano [Tipi 6, 11, 16, 18] (Ricombinante, adsorbito).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 mL) contiene circa:

Proteina ^{2,3} L1 Tipo 6 di Papillomavirus Umano ¹	20 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 11 di Papillomavirus Umano ¹	40 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 16 di Papillomavirus Umano ¹	40 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 18 di Papillomavirus Umano ¹	20 microgrammi

¹ Papillomavirus Umano = HPV.

² proteina L1 sotto forma di particelle simili al virus prodotte da cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Ceppo 1895)) mediante tecnologia da DNA ricombinante.

³ adsorbita su adiuvante alluminio idrossifosfato solfato amorfo (0,225 milligrammi di Al).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gardasil, sospensione iniettabile.

Gardasil, sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Prima di agitare, Gardasil può presentarsi come un liquido limpido con un precipitato bianco. Dopo essere stato accuratamente agitato si presenta come un liquido bianco, opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Gardasil è un vaccino indicato per l'impiego a partire dai 9 anni di età per la prevenzione di:

- lesioni genitali precancerose (del collo dell'utero, della vulva e della vagina), lesioni anali precancerose, cancri del collo dell'utero e cancri anali causati da vari tipi oncogenici di Papillomavirus Umano (HPV)
- lesioni genitali (condilomi acuminati) causate da tipi specifici di HPV

Vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per informazioni importanti inerenti i dati di supporto alle indicazioni terapeutiche.

L'utilizzo di Gardasil deve essere stabilito in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Individui dai 9 ai 13 anni di età inclusi

Gardasil può essere somministrato in accordo ad una schedula a 2 dosi (0,5 mL a 0, 6 mesi) (vedere paragrafo 5.1).

Se la seconda dose di vaccino viene somministrata prima di 6 mesi dopo la prima dose, una terza dose deve essere sempre somministrata.

Alternativamente Gardasil può essere somministrato in accordo ad una schedula a 3 dosi (0,5 mL a 0, 2, 6 mesi).

La seconda dose deve essere somministrata almeno un mese dopo la prima dose e la terza dose almeno 3 mesi dopo la seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno.

Individui di età pari o superiore a 14 anni

Gardasil deve essere somministrato in accordo ad una schedula a 3 dosi (0,5 mL a 0, 2, 6 mesi).

La seconda dose deve essere somministrata almeno un mese dopo la prima dose e la terza dose deve essere somministrata almeno 3 mesi dopo la seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro il periodo di 1 anno.

L'uso di Gardasil deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Gardasil in bambini di età inferiore ai 9 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.1).

Si raccomanda che gli individui che ricevono una prima dose di Gardasil completino il ciclo vaccinale con Gardasil (vedere paragrafo 4.4).

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo.

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per iniezione intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio o l'area anterolaterale superiore della coscia.

Gardasil non deve essere iniettato per via intravascolare. La somministrazione per via sottocutanea e – quella per via intradermica non sono state studiate. Questi modi di somministrazione non sono raccomandati (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Gli individui che sviluppano sintomi indicativi di ipersensibilità dopo aver ricevuto una dose di Gardasil non devono ricevere dosi ulteriori di Gardasil.

La somministrazione di Gardasil deve essere rimandata negli individui affetti da malattie febbrili severe in fase acuta. Tuttavia la presenza di un'infezione minore, come una lieve infezione del tratto respiratorio superiore o un lieve rialzo febbrile, non rappresenta una controindicazione all'immunizzazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Nella decisione di vaccinare un individuo si deve tenere in considerazione il rischio di una precedente esposizione all'HPV ed il beneficio potenziale della vaccinazione.

Come per tutti i vaccini iniettabili, un adeguato trattamento medico deve essere sempre prontamente disponibile in caso di una rara reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino.

Si può verificare una sincope (svenimento), talvolta associata a cadute, a seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione specialmente negli adolescenti come risposta psicogena all'iniezione con ago. Questo fenomeno può essere accompagnato da vari disturbi neurologici come disturbi transitori della vista, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. Pertanto, i soggetti vaccinati devono essere mantenuti per circa 15 minuti sotto osservazione a seguito della somministrazione del vaccino. È importante che siano poste in essere adeguate procedure per evitare infortuni causati dallo svenimento.

Come con qualsiasi altro vaccino, la vaccinazione con Gardasil potrebbe non assicurare la protezione di tutti i soggetti vaccinati.

Gardasil proteggerà unicamente dalle patologie causate da HPV tipi 6, 11, 16 e 18, ed in misura limitata dalle patologie causate da alcuni tipi di HPV correlati (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, devono continuare ad essere seguite precauzioni appropriate contro le malattie sessualmente trasmesse.

Gardasil è indicato solamente per uso profilattico e non ha effetto su infezioni attive o accertate patologie cliniche da HPV. Gardasil non ha mostrato di avere un effetto terapeutico. Il vaccino non è pertanto indicato per il trattamento del cancro del collo dell'utero, delle lesioni displastiche di alto grado del collo dell'utero, della vulva e della vagina, o dei condilomi genitali. Il vaccino non è altresì indicato per prevenire la progressione di altre lesioni già esistenti correlate a HPV.

Gardasil non previene lesioni dovute ad un tipo di HPV contenuto nel vaccino in individui infetti dallo stesso tipo di HPV al momento della vaccinazione (vedere paragrafo 5.1).

Per l'impiego di Gardasil in donne adulte si deve tenere in considerazione la variabilità della prevalenza dei tipi di HPV nelle differenti aree geografiche.

La vaccinazione non sostituisce l'abituale screening del collo dell'utero. Poiché nessun vaccino è al 100 % efficace e poiché Gardasil non protegge contro ogni tipo di HPV né contro infezioni preesistenti da HPV, l'abituale screening del collo dell'utero mantiene importanza critica e deve essere effettuato in accordo con le raccomandazioni locali.

La sicurezza e l'immunogenicità del vaccino sono state valutate in individui con infezione nota da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV) di età compresa tra 7 e 12 anni (vedere paragrafo 5.1). Gli individui con una risposta immunitaria compromessa, dovuta all'impiego di una forte terapia immunosoppressiva, ad un difetto genetico o ad altre cause, possono non rispondere al vaccino.

Questo vaccino deve essere somministrato con cautela negli individui affetti da trombocitopenia o da ogni altro disturbo della coagulazione poiché in questi individui può verificarsi un sanguinamento a seguito della somministrazione per via intramuscolare.

Sono stati effettuati studi di estensione a lungo termine per determinare la durata della protezione (vedere paragrafo 5.1).

Non sono disponibili dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia, che supportino l'eventualità di sostituire Gardasil con altri vaccini HPV che non coprono gli stessi tipi di HPV. Pertanto, è importante che lo stesso vaccino venga prescritto per l'intero ciclo di dosaggio.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In tutti gli studi clinici sono stati esclusi individui che avevano ricevuto immunoglobuline o prodotti derivati dal sangue umano nei 6 mesi precedenti la prima dose di vaccino.

Uso con altri vaccini

La somministrazione concomitante (tuttavia, in siti diversi di iniezione per i vaccini iniettabili) di Gardasil con il vaccino dell'epatite B (ricombinante) non interferisce con la risposta immunitaria ai tipi di HPV. I tassi di sieroprotezione (percentuale di individui che raggiungono un livello sieroprotettivo anti-HBs ≥ 10 mUI/mL) non hanno subito modifiche (96,5 % per la vaccinazione concomitante e 97,5 % per il vaccino dell'epatite B somministrato da solo).

I titoli geometrici medi anticorpali anti-HBs sono risultati ridotti in somministrazione concomitante, tuttavia il significato clinico di questa osservazione non è noto.

Gardasil può essere somministrato in concomitanza con un vaccino di richiamo combinato contenente la difterite (d) ed il tetano (T) insieme con la pertosse [componente acellulare] (ap) e/o la poliomielite [inattivata] (IPV) (vaccini dTap, dT-IPV, dTap-IPV) senza interferire in alcun modo con la risposta immunitaria verso i differenti componenti di ciascun vaccino. Tuttavia, un andamento più basso dei livelli di GMT anti-HPV è stato osservato nel gruppo di pazienti che hanno ricevuto la somministrazione concomitante. Il significato clinico di questa osservazione non è noto. Tali dati si basano sui risultati osservati nel corso di uno studio clinico condotto somministrando un vaccino combinato dTap-IPV in concomitanza con la prima dose di Gardasil (vedere paragrafo 4.8).

La somministrazione concomitante di Gardasil con vaccini differenti da quelli sopra menzionati non è stata studiata.

Uso con i contraccettivi ormonali

Nel corso degli studi clinici, il 57,5 % delle donne di età compresa tra 16 e 26 anni ed il 31,2 % delle donne di età compresa tra 24 e 45 anni che hanno ricevuto Gardasil faceva uso di contraccettivi ormonali durante il periodo della vaccinazione. L'uso di contraccettivi ormonali non sembra abbia influenzato la risposta immunitaria a Gardasil.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in gravidanza. Durante il programma di sviluppo clinico, 3.819 donne (di cui 1.894 avevano ricevuto il vaccino e 1.925 il placebo) hanno riportato almeno una gravidanza. Non sono state riportate differenze significative nella tipologia di anomalie o nella percentuale di gravidanze con esito negativo nelle donne che avevano ricevuto Gardasil ed in quelle che avevano ricevuto il placebo. Questi dati su donne in stato di gravidanza (più di 1.000 casi interessati) indicano assenza di malformazioni o di tossicità feto/neonatale.

I dati sulla somministrazione di Gardasil durante la gravidanza non hanno fornito alcuna segnalazione relativamente alla sicurezza di impiego. Tuttavia, tali dati sono insufficienti per raccomandare l'uso di Gardasil durante la gravidanza. La vaccinazione deve, pertanto, essere rimandata sino al completamento della gravidanza.

Allattamento

Nelle madri in allattamento che avevano ricevuto Gardasil o placebo durante il periodo di vaccinazione degli studi clinici, il tasso di reazioni avverse nelle madri e nei lattanti è stata paragonabile tra il gruppo che aveva ricevuto il vaccino e quello che aveva ricevuto placebo. Inoltre, l'immunogenicità del vaccino è stata paragonabile tra le madri in allattamento e le donne che non erano in allattamento durante la somministrazione del vaccino.

Pertanto, Gardasil può essere impiegato durante l'allattamento.

Fertilità

Studi condotti sugli animali non mostrano effetti dannosi, diretti o indiretti, rispetto alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Nessun effetto sulla fertilità nei maschi è stato osservato nei ratti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi riguardanti gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

A. Riassunto del profilo di sicurezza

Nel corso di 7 studi clinici (di cui 6 controllati con placebo), gli individui arruolati hanno ricevuto Gardasil o placebo nel giorno dell'arruolamento e dopo circa 2 e 6 mesi dall'arruolamento. Pochi individui (0,2 %) hanno interrotto la sperimentazione a causa di reazioni avverse. La sicurezza è stata valutata, sia per l'intera popolazione in studio (6 studi) che per un sottogruppo predefinito della popolazione in studio (uno studio), sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione (VRC - *vaccination report card*), nei 14 giorni successivi ad ogni iniezione di Gardasil o di placebo. Gli individui che sono stati monitorati sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione VRC includevano 10.088 individui che avevano ricevuto Gardasil (di cui 6.995 femmine di età compresa tra 9 e 45 anni e 3.093 maschi di età compresa tra 9 e 26 anni, al momento dell'arruolamento) e 7.995 individui che avevano ricevuto il placebo (5.692 femmine e 2.303 maschi).

Le più comuni reazioni avverse osservate sono state quelle al sito di iniezione (77,1 % dei vaccinati entro i 5 giorni dopo ogni seduta di vaccinazione) e cefalea (16,6 % dei vaccinati). Queste reazioni avverse sono state generalmente di lieve o moderata intensità.

B. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Studi clinici

La tabella 1 presenta le reazioni avverse correlate al vaccino che sono state osservate nei soggetti che hanno ricevuto Gardasil con una frequenza almeno pari all'1,0 %, ed inoltre con una frequenza maggiore rispetto a quella osservata nei soggetti che hanno ricevuto il placebo. Le reazioni sono state raggruppate per frequenza in accordo alla seguente convenzione:

[Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100 < 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000 < 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$)]

Esperienza post-marketing

La tabella 1 comprende anche ulteriori eventi avversi che sono stati segnalati spontaneamente durante l'impiego post-marketing di Gardasil in tutto il mondo. Poiché questi eventi sono stati segnalati volontariamente da una popolazione di dimensione non certa, non sempre è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza o stabilire una relazione causale con l'esposizione al vaccino. Di conseguenza, la frequenza di questi eventi avversi è definita come "non nota".

Tabella 1: Eventi avversi a seguito della somministrazione di Gardasil nel corso degli studi clinici e durante la sorveglianza Post-Marketing

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Eventi avversi
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Non nota	Cellulite al sito di iniezione*
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non nota	Porpora trombocitopenica idiopatica*, linfadenopatia*
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non nota	Reazioni di ipersensibilità che comprendono reazioni anafilattiche/anafilattoidi*
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Molto comune	Cefalea
	Non nota	Encefalomielite disseminata acuta*, Capogiri ¹ *, sindrome di Guillain-Barré*, sincope talvolta accompagnata da movimenti tonico-clonici*
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune	Nausea
	Non nota	Vomito*
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Comune	Dolore alle estremità
	Non nota	Artralgia*, Mialgia*
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Molto comune	Al sito di iniezione: eritema, dolore, gonfiore
	Comune	Piressia Al sito di iniezione: ematoma, prurito
	Non nota	Astenia*, brividi*, affaticamento*, malessere*

* eventi avversi Post-Marketing (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

¹ nel corso degli studi clinici, i capogiri sono stati osservati come una reazione avversa comune nelle donne. Nei maschi i capogiri non sono stati osservati con una frequenza maggiore nei soggetti vaccinati rispetto ai soggetti che avevano ricevuto il placebo.

Inoltre, nel corso degli studi clinici, sono state osservate, con una frequenza inferiore all'1 %, reazioni avverse che sono state ritenute correlate al vaccino o al placebo dagli sperimentatori:

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: broncospasmo.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: orticaria.

Nove casi (0,06 %) di orticaria sono stati riportati nel gruppo Gardasil e 20 casi (0,15 %) sono stati osservati nel gruppo placebo contenente l'adiuvante.

Nel corso degli studi clinici, gli individui facenti parte della popolazione valutata per la sicurezza di impiego hanno segnalato qualunque nuova condizione medica durante il periodo di follow-up. Nell'ambito di 15.706 individui che hanno ricevuto Gardasil e 13.617 individui che hanno ricevuto placebo, sono stati riportati 39 casi di artrite/artropatia non specifica, di cui 24 nel gruppo Gardasil e 15 nel gruppo placebo.

Nel corso di uno studio clinico condotto su 843 adolescenti sani (maschi e femmine) di 11-17 anni di età, la somministrazione della prima dose di Gardasil in concomitanza con un vaccino di richiamo combinato della difterite, del tetano, della pertosse [componente acellulare] e della poliomielite [inattivata], ha mostrato che gonfiore al sito di iniezione e cefalea erano riportati con una frequenza maggiore a seguito della somministrazione concomitante. Le differenze osservate erano < 10 % e nella maggior parte dei soggetti gli eventi avversi osservati erano riportati con un'intensità da lieve a moderata.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di somministrazione di dosi di Gardasil superiori a quelle raccomandate.

In generale, il profilo degli eventi avversi riportato in caso di sovradosaggio è risultato paragonabile a quello delle singole dosi raccomandate di Gardasil.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino virale, codice ATC: J07BM01

Meccanismo di azione

Gardasil è un vaccino quadrivalente ricombinante non infettante adiuvato preparato da particelle simili al virus (Virus-Like Particles, VLPs) dalla proteina capsidica maggiore L1 dell'HPV tipi 6, 11, 16 e 18 altamente purificate. Le VLPs non contengono DNA virale, non possono infettare le cellule, riprodursi o causare malattia. L'HPV infetta soltanto l'uomo, ma gli studi sugli animali con papillomavirus analoghi suggeriscono che l'efficacia dei vaccini L1 VLP sia mediata dallo sviluppo di una risposta immune di tipo umorale.

Si stima che l'HPV 16 e l'HPV 18 siano responsabili di circa il 70 % dei cancri del collo dell'utero e del 75-80 % dei cancri anali; dell'80 % degli adenocarcinomi in situ (AIS); del 45-70 % delle neoplasie intraepiteliali di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3); del 25 % delle neoplasie intraepiteliali di basso grado del collo dell'utero (CIN 1); di circa il 70 % delle neoplasie intraepiteliali di alto grado correlate all'HPV della vulva (VIN 2/3) e della vagina (VaIN 2/3) e dell'80 % delle neoplasie intraepiteliali anali di alto grado correlate all'HPV (AIN 2/3).

Gli HPV 6 e 11 sono responsabili di circa il 90 % dei condilomi genitali e del 10 % delle neoplasie intraepiteliali di basso grado del collo dell'utero (CIN 1). CIN 3 e AIS sono stati considerati come precursori diretti del carcinoma invasivo del collo dell'utero.

L'espressione "lesioni genitali precancerose" riportata al paragrafo 4.1 identifica la neoplasia intraepiteliale di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3), la neoplasia intraepiteliale di alto grado della vulva (VIN 2/3) e la neoplasia intraepiteliale di alto grado della vagina (VaIN 2/3).

Il termine "lesioni precancerose anali" riportato nel paragrafo 4.1 corrisponde alla neoplasia intraepiteliale anale di alto grado (AIN 2/3).

L'indicazione è basata sulla dimostrazione di efficacia di Gardasil in donne di età compresa tra 16 e 45 anni e uomini di età compresa tra 16 e 26 anni, e sulla dimostrazione dell'immunogenicità di Gardasil in bambini e adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni.

Studi clinici

Efficacia in donne di età compresa tra 16 e 26 anni

L'efficacia di Gardasil in donne di età compresa tra 16 e 26 anni è stata valutata in 4 studi clinici di Fase II e III, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo che includevano un totale di 20.541 donne che sono state arruolate e vaccinate senza effettuare uno screening preliminare per la

presenza di una infezione da HPV.

Gli endpoint primari di efficacia includevano le lesioni della vulva e della vagina (condilomi genitali, VIN, VaIN) e il CIN di qualunque grado ed i cancro del collo dell'utero correlati all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18 (Protocollo 013, FUTURE I), il CIN 2/3 e l'adenocarcinoma in situ (AIS) ed i cancro del collo dell'utero correlati all'HPV tipi 16 o 18 (Protocollo 015, FUTURE II), l'infezione persistente e le patologie correlate all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18 (Protocollo 007), e l'infezione persistente correlata all'HPV tipo 16 (Protocollo 005). Le analisi primarie di efficacia, rispetto ai tipi di HPV contenuti nel vaccino (HPV 6, 11, 16 e 18), sono state effettuate nella popolazione per -protocollo (PPE *Per-protocol Efficacy*) (ad es., tutte e 3 le vaccinazioni entro 1 anno dall'arruolamento, nessuna deviazione maggiore dal protocollo di studio e naïve nei confronti dei relativi tipi di HPV prima della dose 1 e fino ad 1 mese dopo la dose 3 (Mese 7)).

I risultati di efficacia vengono presentati sulla base dell'analisi combinata dei diversi protocolli di studio. L'efficacia per CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18 si basa sui dati estratti dai protocolli 005 (solo endpoint correlati al tipo 16), 007, 013 e 015. L'efficacia per tutti gli altri endpoint è basata sui protocolli 007, 013 e 015. La durata mediana del periodo di follow-up per questi studi di cui ai protocolli 005, 007, 013 e 015 è stata rispettivamente di 4, 3, 3 e 3 anni. La durata mediana di follow-up per i protocolli combinati (005, 007, 013 e 015) è stata di 3,6 anni. I risultati dei singoli studi supportano i risultati delle analisi combinate. Gardasil si è dimostrato efficace contro le patologie da HPV causate da ciascuno dei quattro tipi di HPV contenuti nel vaccino. Al termine dello studio, gli individui arruolati nei due studi di Fase III (Protocollo 013 e Protocollo 015) sono stati seguiti per un periodo fino a 4 anni (mediana 3,7 anni).

La neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) di grado 2/3 (displasia di grado da moderato a severo) e l'adenocarcinoma in situ (AIS) sono stati utilizzati negli studi clinici quale marcatore clinico surrogato del cancro del collo dell'utero.

Nello studio di estensione a lungo termine del Protocollo 015, sono state seguite 2.536 donne di 16-23 anni di età al momento della vaccinazione con Gardasil nello studio di base. Nella popolazione PPE non è stato osservato alcun caso di malattie da HPV (CIN di alto grado correlata ad HPV tipi 6/11/16/18) sino ad un periodo di approssimativamente 14 anni (follow-up mediano di 11,9 anni). In questo studio, una protezione duratura è stata statisticamente dimostrata sino ad approssimativamente 12 anni.

Efficacia in donne naïve ai tipi di HPV contenuti nel vaccino

L'efficacia è stata misurata a partire dalla visita al mese 7. Complessivamente il 73 % delle donne era naïve (negative alla PCR e sieronegative) per tutti e 4 i tipi di HPV.

Nella Tabella 2 vengono presentati i risultati di efficacia sui relativi endpoint analizzati a 2 anni dall'arruolamento ed al termine dello studio (durata mediana di follow-up = 3,6 anni) nella popolazione per protocollo.

In un'analisi supplementare, l'efficacia di Gardasil è stata valutata verso CIN 3 e AIS correlati ad HPV 16/18.

Tabella 2: Analisi di efficacia di Gardasil verso le lesioni di alto grado del collo dell'utero nella popolazione PPE

	Gardasil	Placebo	% di efficacia a 2 anni (IC 95 %)	Gardasil	Placebo	% di efficacia*** al termine dello studio (IC 95 %)
	Numero di casi	Numero di casi		Numero di casi	Numero di casi	
	Numero di individui*	Numero di individui*		Numero di individui*	Numero di individui*	
CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18	0 8487	53 8460	100,0 (92,9 - 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5,- 99,8)
CIN 3 correlate ad HPV 16/18	0 8487	29 8460	100 (86,5 - 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4,- 99,6)
AIS correlati ad HPV 16/18	0 8487	6 8460	100 (14,8 - 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6-100,0)

*Numero di individui con almeno una visita di follow-up dopo il 7° mese

**sulla base dell'evidenza virologica, il primo caso di CIN 3 in una paziente cronicamente infetta con HPV 52 è probabile sia correlato causalmente all'HPV 52. Solamente in 1 degli 11 campioni è stato riscontrato HPV 16 (al mese 32,5) e non è stato rilevato nel tessuto raccolto ed esaminato durante la LEEP (Loop Electro-Excision Procedure). Nel secondo caso di CIN 3 osservato in una paziente infettata da HPV 51 al giorno 1 (in 2 su 9 campioni), l'HPV 16 è stato riscontrato in una biopsia al Mese 51 (in 1 su 9 campioni) e l'HPV 56 è stato rilevato in 3 su 9 campioni al Mese 52 su tessuto raccolto ed esaminato durante la LEEP.

***1 pazienti sono stati seguiti per un periodo sino a 4 anni (mediana 3,6 anni)

Nota: I valori percentuali e gli intervalli di confidenza sono stati normalizzati rispetto al tempo di follow-up per persona.

Al termine dello studio e nei protocolli combinati,

- l'efficacia di Gardasil verso CIN 1 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 95,9 % (IC 95 %: 91,4-98,4),
- l'efficacia di Gardasil verso CIN (1, 2, 3) o AIS correlati a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 96,0 % (IC 95 %: 92,3-98,2),
- l'efficacia di Gardasil verso VIN2/3 e VaIN 2/3 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata rispettivamente del 100 % (IC 95 %: 67,2-100) e del 100 % (IC 95 %: 55,4-100),
- l'efficacia di Gardasil verso i condilomi genitali correlati a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 99,0 % (IC 95 %: 96,2-99,9).

Nel protocollo 012, l'efficacia di Gardasil verso la definizione a 6 mesi di infezione persistente [campioni positivi su due o più visite consecutive effettuate a distanza di 6 mesi (± 1 mese) o più] è stata del 98,7 % (IC 95 %: 95,1-99,8) per HPV 16 e del 100,0 % (IC 95 %: 93,2-100,0) per HPV 18, dopo un follow-up sino a 4 anni (valore medio di 3,6 anni). Per la definizione a 12 mesi di infezione persistente, l'efficacia è stata del 100,0 % (IC 95 %: 93,9-100,0) verso HPV 16 e del 100,0 % (IC 95 %: 79,9-100,0) verso HPV 18.

Efficacia in donne con evidenza di infezione o patologia da HPV 6, 11, 16 o 18, al giorno 1

Non vi è stata evidenza di protezione dalla patologia causata dai tipi di HPV contenuti nel vaccino per i quali le donne erano positive alla PCR al giorno 1. Le donne che erano state già infettate con uno o più tipi di HPV contenuti nel vaccino prima della vaccinazione sono risultate protette dalla patologia clinica causata dagli altri tipi di HPV contenuti nel vaccino.

Efficacia in donne con e senza infezione o patologia da HPV 6, 11, 16 o 18

La popolazione *intention to treat* modificata (ITT) includeva donne che avevano ricevuto almeno una vaccinazione, indipendentemente dallo stato basale HPV al giorno 1 e per le quali il conteggio dei casi è iniziato a partire dal 1° mese dopo la dose 1. Questa popolazione è simile alla popolazione generale femminile rispetto alla prevalenza dell'infezione o della patologia da HPV al momento dell'arruolamento. I risultati sono riassunti nella Tabella 3.

Tabella 3: Efficacia di Gardasil verso le lesioni di alto grado del collo dell'utero nella popolazione ITT modificata che includeva donne indipendentemente dallo stato per HPV al basale

	Gardasil	Placebo	% di efficacia** a 2 anni (IC 95 %)	Gardasil	Placebo	% di efficacia** al termine dello studio (IC 95 %)
	Numero di casi Numero di individui*	Numero di casi Numero di individui*		Numero di casi Numero di individui*	Numero di casi Numero di individui*	
CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16 o HPV 18	122 9831	201 9896	39,0 (23,3 - 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1 - 60,7)
CIN 3 correlate ad HPV 16/18	83 9831	127 9896	34,3 (12,7 - 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0 - 57,9)
AIS correlati ad HPV 16/18	5 9831	11 9896	54,3 (< 0 - 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (< 0 - 87,3)

*Numero di individui con almeno una visita di follow-up dopo 30 giorni dal Giorno 1

**La percentuale di efficacia è calcolata sulla base dei protocolli combinati. L'efficacia per CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18 si basa sui dati estratti dai protocolli 005 (solo endpoint correlati al tipo 16), 007, 013 e 015. I pazienti sono stati seguiti per un periodo fino a 4 anni (mediana 3,6 anni).

Nota: i valori percentuali e gli intervalli di confidenza sono stati normalizzati rispetto al tempo di follow-up per persona.

L'efficacia verso VIN 2/3 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 73,3 % (IC 95 %: 40,3- 89,4), verso VaIN 2/3 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata dell'85,7 % (IC 95 %: 37,6- 98,4), e verso i condilomi genitali correlati a HPV 6, 11, 16, 18, è stata dell'80,3 % (IC 95 %: 73,9-85,3) nei protocolli combinati al termine dello studio.

Complessivamente, il 12 % della popolazione di studio combinata aveva un Pap test anormale indicativo di CIN al giorno 1. Nell'ambito delle donne con Pap test anormale al giorno 1, che erano naïve ai tipi HPV contenuti nel vaccino al giorno 1, l'efficacia del vaccino è rimasta alta. Non è stata osservata efficacia del vaccino nell'ambito delle donne con Pap test anormale al giorno 1 che erano state già infettate dai tipi HPV contenuti nel vaccino.

Protezione verso l'impatto complessivo delle patologie del collo dell'utero da HPV in giovani donne di età compresa tra i 16 ed i 26 anni

L'impatto di Gardasil nei confronti del rischio complessivo di patologie del collo dell'utero da HPV (ad es., patologie causate da ogni tipo di HPV) è stato valutato a partire da 30 giorni dopo la prima dose in 17.599 individui arruolati nei due studi di efficacia di Fase III (Protocolli 013 e 015). Tra le donne che erano naïve ai 14 tipi comuni di HPV e che avevano un Pap test negativo al Giorno 1, la somministrazione di Gardasil ha ridotto l'incidenza di CIN 2/3 o AIS correlati a tipi di HPV contenuti o meno nel vaccino, del 42,7 % (IC 95 %: 23,7-57,3) e l'incidenza dei condilomi genitali dell'82,8 % (IC 95 %: 74,3-88,8) al termine dello studio.

Nella popolazione ITT modificata il beneficio del vaccino rispetto all'incidenza complessiva di CIN 2/3 o AIS (causati da ogni tipo di HPV) e dei condilomi genitali è risultato molto inferiore, con una riduzione rispettivamente del 18,4 % (IC 95 %: 7,0-28,4) e del 62,5 % (IC 95 %: 54,0-69,5), poiché Gardasil non ha influenza sul decorso dell'infezione o delle malattie già presenti all'inizio della vaccinazione.

Impatto sulle procedure terapeutiche cervicali conclusive

L'impatto di Gardasil sul tasso di impiego delle procedure terapeutiche cervicali conclusive, indipendentemente dai tipi di HPV che abbiano causato l'infezione, è stato valutato in 18.150 individui arruolati nei Protocolli 007, 013 e 015. Nella popolazione HPV-naïve (intesa come naïve ai 14 tipi di HPV più comuni e con Pap test negativo al giorno 1), Gardasil ha ridotto la percentuale di donne che hanno sperimentato una procedura terapeutica cervicale conclusiva (Loop

Electro-Excision Procedure o Conizzazione a lama fredda) del 41,9 % (IC 95 %: 27,7- 53,5) al termine dello studio. Nella popolazione ITT la corrispondente riduzione è stata del 23,9 % (IC 95 %: 15,2- 31,7).

Efficacia su cross-protezione

L'efficacia di Gardasil verso CIN (ogni grado) e CIN 2/3 o AIS causati da 10 tipi di HPV non contenuti nel vaccino (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), strutturalmente correlati all'HPV 16 o HPV 18, è stata valutata sulla base dei dati combinati di efficacia di Fase III (N = 17.599) dopo un follow-up mediano di 3,7 anni (al termine dello studio). L'efficacia è stata valutata rispetto ad endpoint quali patologie causate da tipi di HPV non contenuti nel vaccino in combinazioni pre-specificate. Gli studi non sono stati predisposti per valutare l'efficacia verso patologie causate da singoli tipi di HPV.

L'analisi primaria è stata eseguita in popolazioni tipo-specifiche, ossia in donne sieronegative al tipo di HPV analizzato ma che potevano essere sieropositive per altri tipi di HPV (96 % della popolazione complessiva). Dopo 3 anni, al primo intervallo temporale, l'analisi primaria non ha raggiunto la significatività statistica per tutti gli endpoint pre-specificati. I risultati finali al termine dello studio sull'incidenza combinata di CIN 2/3 o AIS in questa popolazione dopo un follow-up mediano di 3,7 anni sono mostrati in Tabella 4. Per gli endpoint composti, un'efficacia statisticamente significativa verso patologie da HPV è stata dimostrata contro tipi di HPV filogeneticamente correlati ad HPV 16 (soprattutto HPV 31), mentre un'efficacia non statisticamente significativa è stata osservata per tipi di HPV filogeneticamente correlati ad HPV 18 (incluso HPV 45). Relativamente ai 10 tipi singoli di HPV, la significatività statistica è stata ottenuta solo per HPV 31.

Tabella 4: Risultati per CIN 2/3 o AIS in individui[†] naïve a tipi specifici di HPV (risultati al termine dello studio)

Naïve a ≥ 1 tipo di HPV				
Endpoint composto	Gardasil	Placebo	% Efficacia	IC 95 %
	casi	casi		
(HPV 31/45) [‡]	34	60	43,2 %	12,1 - 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25,8 %	4,6 - 42,5
10 tipi di HPV non contenuti nel vaccino	162	211	23,0 %	5,1 - 37,7
Tipi correlati ad HPV-16 (specie A9)	111	157	29,1 %	9,1 - 44,9
HPV 31	23	52	55,6 %	26,2 - 74,1 [†]
HPV 33	29	36	19,1 %	< 0 - 52,1 [†]
HPV 35	13	15	13,0 %	< 0 - 61,9 [†]
HPV 52	44	52	14,7 %	< 0 - 44,2 [†]
HPV 58	24	35	31,5 %	< 0 - 61,0 [†]
Tipi correlati ad HPV-18 (specie A7)	34	46	25,9 %	< 0 - 53,9
HPV 39	15	24	37,5 %	< 0 - 69,5 [†]
HPV 45	11	11	0,0 %	< 0 - 60,7 [†]
HPV 59	9	15	39,9 %	< 0 - 76,8 [†]
Specie A5 (HPV 51)	34	41	16,3 %	< 0 - 48,5 [†]
Specie A6 (HPV 56)	34	30	-13,7 %	< 0 - 32,5 [†]
[†] Gli studi non sono stati predisposti per valutare l'efficacia contro patologie causate da singoli tipi di HPV [‡] Efficacia basata sulla riduzione di CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 31 [§] Efficacia basata sulla riduzione di CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 31, 33, 52 e 58 Include i tipi di HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 non contenuti nel vaccino, identificati con saggio				

Efficacia in donne di età compresa tra 24 e 45 anni

L'efficacia di Gardasil in donne dai 24 ai 45 anni di età è stata valutata in uno studio clinico di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (Protocollo 019, FUTURE III), che includeva un totale di 3.817 donne che sono state arruolate e vaccinate senza effettuare uno screening preliminare per la presenza di un'infezione da HPV.

Gli endpoint primari di efficacia includevano l'incidenza combinata di infezione persistente (definizione a 6 mesi), condilomi genitali, lesioni della vulva e della vagina, CIN di qualunque grado, AIS, e cancri del collo dell'utero, correlati all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18, e correlati all'HPV tipi 16 o 18. La durata mediana del follow-up per questo studio è stata di 4,0 anni.

Nello studio di estensione a lungo termine del Protocollo 019, sono state seguite 685 donne tra 24 e 45 anni durante la vaccinazione con Gardasil nello studio di base. Nella popolazione PPE non è stato osservato alcun caso di malattie da HPV (CIN di ogni grado e condilomi genitali correlati ad HPV tipi 6/11/16/18) per 10,1 anni (un periodo di follow-up mediano di 8,7 anni).

Efficacia in donne naïve ai tipi di HPV contenuti nel vaccino

Le analisi primarie di efficacia sono state effettuate nella popolazione per protocollo (PPE) (ad es., tutte e 3 le vaccinazioni entro 1 anno dall'arruolamento, nessuna deviazione maggiore dal protocollo di studio e naïve nei confronti dei relativi tipi di HPV prima della dose 1 e fino ad 1 mese dopo la dose 3 (Mese 7)). L'efficacia è stata misurata a partire dalla visita al mese 7. Complessivamente il 67 % degli individui erano naïve (negativi alla PCR e sieronegativi) per tutti e 4 i tipi di HPV all'arruolamento.

L'efficacia di Gardasil verso l'incidenza combinata di infezione persistente, condilomi genitali, lesioni della vulva e della vagina, CIN di qualunque grado, AIS, e cancri del collo dell'utero, correlati all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18, è stata dell'88,7 % (IC 95 %: 78,1 – 94,8).

L'efficacia di Gardasil verso l'incidenza combinata di infezione persistente, condilomi genitali, lesioni della vulva e della vagina, CIN di qualunque grado, AIS, e cancri del collo dell'utero, correlati all'HPV tipi 16 o 18 è stata dell'84,7 % (IC 95 %: 67,5 – 93,7).

Efficacia in donne con e senza infezione o patologia da HPV 6, 11, 16 o 18

La popolazione in analisi *full set* (anche nota come popolazione ITT) includeva donne che avevano ricevuto almeno una vaccinazione, indipendentemente dallo stato basale HPV al giorno 1, e per le quali il conteggio dei casi è iniziato a partire dal giorno 1. Questa popolazione è simile alla popolazione generale femminile rispetto alla prevalenza dell'infezione o della patologia da HPV al momento dell'arruolamento.

L'efficacia di Gardasil verso l'incidenza combinata di infezione persistente, condilomi genitali, lesioni della vulva e della vagina, CIN di qualunque grado, AIS, e cancri del collo dell'utero correlati all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18, è stata del 47,2 % (IC 95 %: 33,5 – 58,2).

L'efficacia di Gardasil verso l'incidenza combinata di infezione persistente, condilomi genitali, lesioni della vulva e della vagina, CIN di qualunque grado, AIS, e cancri del collo dell'utero correlati all'HPV tipi 16 o 18, è stata del 41,6 % (IC 95 %: 24,3 – 55,2).

Efficacia nelle donne (da 16 a 45 anni) con evidenza di infezione pregressa con un tipo di HPV vaccinale (sieropositive) che non era più rilevabile all'inizio della vaccinazione (negative alla PCR)

Nelle analisi post hoc degli individui (che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino) con evidenza di infezione pregressa con un tipo di HPV vaccinale (sieropositivi) che non era più rilevabile (negativi alla PCR) all'inizio della vaccinazione, l'efficacia di Gardasil nella prevenzione di condizioni dovute alla ricorrenza dello stesso tipo di HPV era del 100 % (IC 95 %: 62,8 - 100,0; 0 vs. 12 casi [n = 2.572 dagli studi combinati condotti in donne giovani]) nei confronti delle lesioni CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 e condilomi genitali correlati ad HPV 6, 11, 16 e 18 in donne di età da 16 a 26 anni. L'efficacia era del 68,2 % (IC 95 %: 17,9 - 89,5; 6 vs. 20 casi [n = 832 dagli studi condotti in donne giovani ed adulte combinate]) nei confronti delle infezioni persistenti correlate ad HPV 16 e 18 in donne di età da 16 a 45 anni.

Efficacia in uomini di età compresa tra 16 e 26 anni

L'efficacia è stata valutata contro i condilomi genitali esterni, la neoplasia intraepiteliale del pene/perineale/perianale (PIN) di grado 1/2/3, e l'infezione persistente, correlati all'HPV tipi 6, 11, 16, 18.

L'efficacia di Gardasil in uomini di età compresa tra 16 e 26 anni è stata valutata in 1 studio clinico di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (Protocollo 020), che includeva un totale di 4.055 uomini che sono stati arruolati e vaccinati senza effettuare uno screening preliminare per la presenza di una infezione da HPV. La durata mediana di follow-up è stata di 2,9 anni.

L'efficacia contro la neoplasia intraepiteliale anale (AIN gradi 1/2/3) ed il cancro anale, e l'infezione persistente intra-anale, è stata valutata in un sottogruppo di 598 uomini (GARDASIL = 299; placebo = 299), appartenenti al Protocollo 020, che hanno auto-dichiarato di avere rapporti sessuali con altri uomini (popolazione MSM).

La popolazione MSM ha un rischio maggiore di infezione anale da HPV rispetto alla popolazione generale; si presume che un beneficio assoluto della vaccinazione in termini di prevenzione del cancro anale nella popolazione generale sia molto basso.

L'infezione da HIV è stato un criterio di esclusione (vedere anche paragrafo 4.4).

Efficacia in uomini naïve ai tipi di HPV contenuti nel vaccino

Le analisi primarie di efficacia, rispetto ai tipi di HPV contenuti nel vaccino (HPV 6, 11, 16, 18), sono state effettuate nella popolazione per protocollo (PPE - ossia tutte e 3 le vaccinazioni entro 1 anno dall'arruolamento, nessuna deviazione maggiore dal protocollo di studio e naïve nei confronti dei relativi tipi di HPV prima della dose 1 e fino ad 1 mese dopo la dose 3 (Mese 7)). L'efficacia è stata misurata a partire dalla visita al mese 7. Complessivamente l'83 % degli uomini (87 % di soggetti eterosessuali e 61 % di soggetti appartenenti alla popolazione MSM) era naïve (negativi alla PCR e sieronegativi) per tutti e 4 i tipi di HPV al momento dell'arruolamento.

La neoplasia intraepiteliale anale (AIN) di grado 2/3 (displasia di grado da moderato a severo) è stata utilizzata negli studi clinici quale marcatore clinico surrogato del cancro anale.

I risultati di efficacia per i relativi endpoint analizzati alla fine dello studio (durata mediana di follow-up = 2,4 anni) nella popolazione per protocollo sono presentati nella Tabella 5. L'efficacia contro la PIN di grado 1/2/3 non è stata dimostrata.

Tabella 5: Efficacia di Gardasil contro le lesioni genitali esterne nella popolazione PPE di uomini di età compresa tra 16 e 26 anni di età*

Endpoint	Gardasil		Placebo		% Efficacia (IC 95 %)
	N	Numero di casi	N	Numero di casi	
Lesioni genitali esterne correlate ad HPV 6/11/16/18					
Lesioni genitali esterne	1394	3	1404	32	90,6 (70,1 - 98,2)
Condilomi genitali	1394	3	1404	28	89,3 (65,3 - 97,9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1 - 100,0)

* gli individui inclusi nella popolazione PPE hanno ricevuto tutte e 3 le vaccinazioni entro 1 anno dall'arruolamento, non hanno avuto nessuna deviazione maggiore dal protocollo di studio ed erano naïve nei confronti dei relativi tipi di HPV prima della dose 1 e fino ad 1 mese dopo la dose 3 (Mese 7).

Alla fine dell'analisi dello studio condotto rispetto alle lesioni anali nella popolazione MSM (durata mediana di follow-up di 2,15 anni), l'effetto preventivo contro AIN 2/3 correlato ad HPV tipi 6, 11, 16, 18 è stato del 74,9 % (IC 95 %: 8,8 – 95,4; 3/194 casi vs 13/208) e contro AIN 2/3 correlato ad HPV tipi 16 o 18 è stato dell'86,6 % (IC 95 %: 0,0 – 99,7; 1/194 casi vs 8/208).

La durata della protezione contro il cancro anale attualmente non è nota. Nello studio di estensione a lungo termine del Protocollo 020, sono stati seguiti 917 uomini tra 16 e 26 anni durante la

vaccinazione con Gardasil nello studio di base. Nella popolazione PPE non è stato osservato alcun caso di condilomi genitali correlati ad HPV 6/11, lesioni genitali esterne da HPV 6/11/16/18 o AIN di alto grado da HPV 6/11/16/18 nella popolazione MSM) per 11,5 anni (un periodo di follow-up mediano di 9,5 anni).

Efficacia negli uomini con o senza infezione o patologia pregresse da HPV 6, 11, 16 o 18

La popolazione in analisi *full set* (anche nota come popolazione ITT) includeva uomini che avevano ricevuto almeno una vaccinazione, indipendentemente dallo stato basale HPV al giorno 1, e per i quali il conteggio dei casi è iniziato a partire dal giorno 1. Questa popolazione è simile alla popolazione generale maschile adulta rispetto alla prevalenza dell'infezione o della patologia da HPV al momento dell'arruolamento.

L'efficacia di Gardasil contro i condilomi genitali esterni da HPV 6, 11, 16, 18, è stata pari al 68,1 % (IC 95 %: 48,8 - 79,3).

L'efficacia di Gardasil contro l'AIN 2/3 correlata ad HPV 6, 11, 16 o 18 e HPV 16 e 18, nel sottostudio MSM, è stata rispettivamente del 54,2 % (IC 95 %: 18,0 - 75,3; 18/275 casi vs 39/276 casi) e del 57,5 % (IC 95 %: -1,8 - 83,9; 8/275 casi vs 19/276 casi).

Protezione verso l'impatto complessivo delle patologie da HPV in uomini di età compresa tra i 16 ed i 26 anni

L'impatto di Gardasil nei confronti del rischio complessivo di lesioni genitali esterne è stato valutato dopo la prima dose in 2.545 individui arruolati nello studio di efficacia di Fase III (Protocollo 020). Tra gli uomini che erano naïve ai 14 tipi comuni di HPV, la somministrazione di Gardasil ha ridotto l'incidenza di lesioni genitali esterne correlate ai tipi di HPV contenuti o meno nel vaccino dell'81,5 % (IC 95 %: 58,0 - 93,0).

Nella popolazione in analisi *full set* (FAS) il beneficio del vaccino rispetto all'incidenza complessiva di lesioni genitali esterne (EGL) è stato inferiore, con una riduzione del 59,3 % (IC 95 %: 40,0 - 72,9), poiché Gardasil non ha influenza sul decorso dell'infezione o delle malattie già presenti all'inizio della vaccinazione.

Impatto sulle biopsie e procedure terapeutiche conclusive

L'impatto di Gardasil sul tasso delle biopsie effettuate e dei trattamenti di EGL indipendentemente dai tipi di HPV è stato valutato in 2.545 individui arruolati nel Protocollo 020. Nella popolazione HPV-naïve (naïve ai 14 tipi comuni di HPV) Gardasil ha ridotto la percentuale di uomini che hanno avuto una biopsia del 54,2 % (IC 95 %: 28,3 - 71,4) e la percentuale di quelli che sono stati trattati del 47,7 % (IC 95 %: 18,4 - 67,1), al termine dello studio. Nella popolazione FAS, la corrispondente riduzione è stata del 45,7 % (IC 95 %: 29,0 - 58,7) e 38,1 % (IC 95 %: 19,4 - 52,6).

Immunogenicità

Saggi per misurare la risposta immunitaria

Per i vaccini HPV non è stato identificato un livello minimo anticorpale associato alla protezione.

L'immunogenicità di Gardasil è stata valutata in 20.132 ragazze e donne di età compresa tra 9 e 26 anni (Gardasil n = 10.723; placebo n = 9.409), in 5.417 ragazzi e uomini di età compresa tra 9 e 26 anni (Gardasil n = 3.109; placebo n = 2.308), ed in 3.819 donne di età compresa tra 24 e 45 anni (Gardasil n = 1.911; placebo n = 1.908).

Per valutare l'immunogenicità a ciascun tipo contenuto nel vaccino, sono stati utilizzati saggi immunologici tipo-specifici, in particolare il saggio competitivo basato sulla tecnologia Luminex (cLIA) con standard tipo-specifici. Questo saggio misura gli anticorpi contro un singolo epitopo neutralizzante per ciascun tipo specifico di HPV.

Risposte immunitarie a Gardasil ad 1 mese dopo la dose 3

Nel corso degli studi clinici condotti in donne di età compresa tra 16 e 26 anni, il 99,8 %, 99,8 %, 99,8 %, e 99,5 % degli individui che avevano ricevuto Gardasil ha mostrato sieropositività rispettivamente all'anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, entro 1 mese dopo la dose 3. Nel corso dello studio clinico condotto in donne di età compresa tra 24 e 45 anni, il 98,4 %, 98,1 %, 98,8 %, e 97,4 % degli individui che avevano ricevuto Gardasil hanno mostrato la sieropositività rispettivamente all'anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, entro 1 mese dopo la dose 3. Negli studi clinici condotti sugli uomini da 16 a 26 anni, il 98,9 %, 99,2 %, 98,8 % e 97,4 % degli individui che avevano ricevuto Gardasil sono divenuti sieropositivi per HPV 6, HPV 11, HPV 16 e HPV 18, rispettivamente, 1 mese dopo la dose 3. Gardasil ha indotto un'elevata media geometrica di titoli anticorpali (GMT) anti-HPV 1 mese dopo la dose 3 in tutti i gruppi di età valutati.

Come atteso per le donne di età compresa tra 24 e 45 anni (Protocollo 019) i titoli anticorpali erano più bassi rispetto a quanto osservato nelle giovani donne di età compresa tra 16 e 26 anni.

I livelli anti-HPV negli individui del gruppo placebo che avevano superato un'infezione da HPV (sieropositivi e PCR negativi) sono risultati sostanzialmente inferiori ai livelli indotti dal vaccino. Inoltre i livelli anti-HPV (GMT) negli individui vaccinati sono rimasti al valore del cut-off sierico o superiore durante il *follow-up* a lungo termine degli studi di Fase III (vedere paragrafo sulla *Persistenza della risposta immunitaria di Gardasil*).

“Bridging” di efficacia di Gardasil tra donne e ragazze

Uno studio clinico (Protocollo 016) ha confrontato l'immunogenicità di Gardasil in ragazze di età compresa tra 10 e 15 anni con quella osservata in donne di età compresa tra 16 e 23 anni. Nel gruppo delle vaccinate, una quota variabile dal 99,1 al 100 % ha mostrato la sieropositività a tutti i sierotipi contenuti nel vaccino nell'arco di 1 mese dalla dose 3.

La Tabella 6 fornisce un confronto tra le GMT anti HPV 6, 11, 16 e 18 osservate 1 mese dopo la dose 3 in ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni rispetto a quelle osservate in donne di età compresa tra 16 e 26 anni.

Tabella 6: Bridging di immunogenicità tra ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni e donne di età compresa tra 16 e 26 anni (popolazione per-protocol) basato sui titoli misurati con il metodo cLIA

	Ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni (Protocolli 016 e 018)		Donne di età compresa tra 16 e 26 anni (Protocolli 013 e 015)	
	n	GMT (IC 95 %)	n	GMT (IC 95 %)
HPV 6	915	929 (874 - 987)	2631	543 (526 - 560)
HPV 11	915	1303 (1223 - 1388)	2655	762 (735 - 789)
HPV 16	913	4909 (4548 - 5300)	2570	2294 (2185 - 2408)
HPV 18	920	1040 (965 - 1120)	2796	462 (444 - 480)

GMT - titolo geometrico medio in mMU/mL (mMU= unità milli-Merck)

Le risposte anti-HPV al mese 7 nelle ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni non erano inferiori alle risposte anti-HPV nelle donne di età compresa tra 16 e 26 anni per le quali l'efficacia era stata definita negli studi di Fase III. L'immunogenicità era correlata all'età e al Mese 7 i livelli anti-HPV erano significativamente più alti negli individui più giovani di età inferiore a 12 anni rispetto a quelli di età superiore.

Sulla base di tale bridging di immunogenicità, è estrapolata l'efficacia di Gardasil nelle ragazze di età

compresa tra 9 e 15 anni.

Nello studio di estensione a lungo termine del Protocollo 018, sono state seguite 369 ragazze tra 9 e 15 anni durante la vaccinazione con Gardasil nello studio base. Nella popolazione PPE non è stato osservato alcun caso di malattie da HPV (CIN di ogni grado e condilomi genitali correlati ad HPV tipi 6/11/16/18) per 10,7 anni (un periodo di follow-up mediano di 10,0 anni).

“Bridging” di efficacia di Gardasil tra uomini e ragazzi

Tre studi clinici (Protocolli 016, 018 e 020) sono stati utilizzati per confrontare l’immunogenicità di Gardasil in ragazzi dai 9 ai 15 anni rispetto a uomini di età compresa tra i 16 ed i 26 anni. Nel gruppo dei vaccinati, dal 97,4 al 99,9 % ha mostrato sieropositività a tutti i sierotipi contenuti nel vaccino nell’arco di 1 mese dalla dose 3.

La Tabella 7 confronta le GMT anti-HPV 6, 11, 16 e 18, in ragazzi dai 9 ai 15 anni rispetto a quelle di uomini dai 16 ai 26 anni 1 mese dopo la dose 3.

Tabella 7: Bridging di immunogenicità tra ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni e uomini di età compresa tra 16 e 26 anni (popolazione per-protocol) basato sui titoli misurati con il metodo cLIA

	Ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni		Uomini di età compresa tra 16 e 26 anni	
	n	GMT (IC 95 %)	n	GMT (IC 95 %)
HPV 6	884	1038 (964 - 1117)	1093	448 (419 - 479)
HPV 11	885	1387 (1299 - 1481)	1093	624 (588 - 662)
HPV 16	882	6057 (5601 - 6549)	1136	2403 (2243 - 2575)
HPV 18	887	1357 (1249 - 1475)	1175	403 (375 - 433)

GMT - titolo geometrico medio in mMU/mL (mMU= unità milli-Merck)

Le risposte anti-HPV al mese 7 per i ragazzi di età compresa tra i 9 e i 15 anni non erano inferiori alle risposte anti-HPV osservate negli uomini di età compresa tra i 16 e 26 anni per i quali è stata stabilita l’efficacia in studi di Fase III. L’immunogenicità era correlata all’età ed i livelli di anti-HPV al mese 7 erano significativamente più alti negli individui più giovani.

Sulla base di tale bridging di immunogenicità, si deduce l’efficacia di Gardasil nei ragazzi di età compresa tra i 9 ed i 15 anni.

Nello studio di estensione a lungo termine del Protocollo 018, sono stati seguiti 326 ragazzi tra 9 e 15 anni durante la vaccinazione con Gardasil nello studio base. Nella popolazione PPE non è stato osservato alcun caso di malattie da HPV (lesioni genitali esterne correlate ad HPV tipi 6/11/16/18) per 10,6 anni (un periodo di follow-up mediano di 9,9 anni).

Persistenza della risposta immunitaria di Gardasil

Un sottogruppo di individui arruolati negli studi di Fase III è stato seguito per un periodo a lungo termine rispetto alla sicurezza, immunogenicità, ed efficacia del vaccino. Il saggio Total IgG Luminex Immunoassay (IgG LIA) è stato usato per valutare la persistenza della risposta immunitaria in aggiunta al saggio cLIA.

In tutte le popolazioni (donne di 9 – 45 anni, uomini di 9 – 26 anni), picchi cLIA di GMT anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, e anti-HPV 18, sono stati osservati al Mese 7. Successivamente, le GMT sono declinate durante i Mesi 24-48 e si sono poi stabilizzate. La durata dell’immunità a seguito di una serie di 3 dosi è stata osservata fino a 14 anni dopo la vaccinazione.

Ragazze e ragazzi vaccinati con Gardasil a 9-15 anni di età nello studio base Protocollo 018 saranno sottoposti a follow-up in uno studio di estensione. In funzione del tipo di HPV, il 60-96 % e 78-98 % dei soggetti sono risultati sieropositivi rispettivamente al cLIA e IgG LIA a distanza di 10 anni dalla vaccinazione (vedere Tabella 8).

Tabella 8: Dati di immunogenità a lungo termine (popolazione per protocollo) sulla base della percentuale di soggetti sieropositivi come misurato con saggi cLIA e IgG LIA (Protocollo 018) a 10 anni, in ragazze e ragazzi di 9-15 anni di età

	cLIA		IgG LIA	
	n	% di soggetti sieropositivi	n	% di soggetti sieropositivi
HPV 6	409	89 %	430	93 %
HPV 11	409	89 %	430	90 %
HPV 16	403	96 %	426	98 %
HPV 18	408	60 %	429	78 %

Donne vaccinate con Gardasil a 16-23 anni di età nello studio base Protocollo 015 sono state seguite in uno studio di estensione. Quattordici anni dopo la vaccinazione, il 91 %, 91 %, 98 % e 52 % delle donne è risultato rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio cLIA, ed il 98 %, 98 %, 100 % e 94 % rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio IgG LIA.

Donne vaccinate con Gardasil a 24-45 anni di età nello studio base Protocollo 019 sono state seguite in uno studio di estensione. Dieci anni dopo la vaccinazione, il 79 %, 85 %, 94 % e 36 % delle donne è risultato rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio cLIA, e l'86 %, 79 %, 100 % e 83 % rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio IgG LIA.

Uomini vaccinati con Gardasil a 16-26 anni di età nello studio base Protocollo 020 sono stati seguiti in uno studio di estensione. Dieci anni dopo la vaccinazione, il 79 %, 80 %, 95 % e 40 % degli uomini è risultato rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio cLIA, e il 92 %, 92 %, 100 % e 92 % rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio IgG LIA.

In questi studi, gli individui che erano anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, e anti-HPV 18 sieronegativi con il saggio cLIA, erano ancora protetti contro la malattia clinica dopo un follow-up di 14 anni per le donne di 16-23 anni, di 10 anni per le donne di 24-45 anni, e di 10 anni per gli uomini di 16-26 anni.

Evidenza di risposte anamnestiche (memoria immunitaria)

L'evidenza di una risposta anamnestiche è stata osservata in donne vaccinate che erano sieropositive ai relativi tipi di HPV prima della vaccinazione. Inoltre, un sottogruppo di donne vaccinate che ha ricevuto una dose aggiuntiva di Gardasil 5 anni dopo l'inizio del ciclo di vaccinazione, ha mostrato una rapida e forte risposta anamnestiche con livelli di GMT anti-HPV superiori a quelli osservati un mese dopo la dose 3.

Soggetti con infezione da HIV

Uno studio accademico che ha documentato la sicurezza e l'immunogenicità di Gardasil, è stato condotto su 126 soggetti con infezione da HIV di età compresa tra 7 e 12 anni (di cui 96 vaccinati con Gardasil). La sierconversione rispetto a tutti e quattro gli antigeni è avvenuta in più del 96 % dei soggetti. Le GMT sono state leggermente inferiori rispetto a quanto riportato in altri studi in soggetti della stessa età senza infezione da HIV. La rilevanza clinica della minore risposta non è nota. Il profilo di sicurezza è stato simile a quello dei soggetti senza infezione da HIV in altri studi. I livelli di CD4 o HIV RNA misurati nel plasma non sono stati influenzati dalla vaccinazione.

Risposta immunitaria a Gardasil usando una schedula a 2 dosi in individui dai 9 ai 13 anni di età

Uno studio clinico ha mostrato che tra le ragazze che hanno ricevuto 2 dosi di vaccino HPV a 6 mesi di distanza, le risposte anticorpali ai 4 tipi di HPV, un mese dopo l'ultima dose, non erano inferiori alle risposte osservate tra le giovani donne che hanno ricevuto 3 dosi di vaccino entro 6 mesi.

Al mese 7, nella popolazione per protocollo, la risposta immunitaria nelle ragazze dai 9 ai 13 anni di età (n = 241) che avevano ricevuto 2 dosi di Gardasil (a 0, 6 mesi) era non inferiore ed era numericamente più alta della risposta immunitaria in donne dai 16 ai 26 anni di età (n = 246) che avevano ricevuto 3 dosi di Gardasil (a 0, 2, 6 mesi).

Al follow-up a 36 mesi, le GMT nelle ragazze (2 dosi, n = 86) sono rimaste non inferiori alle GMT nelle donne (3 dosi, n = 86) per tutti e 4 i tipi di HPV.

Nello stesso studio, in ragazze dai 9 ai 13 anni di età, la risposta immunitaria dopo una schedula a 2 dosi è stata numericamente più bassa rispetto ad una schedula a 3 dosi (n = 248 al mese 7; n = 82 al mese 36). La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

Sono state condotte analisi post hoc a 120 mesi di follow-up nelle ragazze (2 dosi, n = 35; 3 dosi, n = 38) e nelle donne (3 dosi, n = 30). I rapporti GMT (ragazze che avevano ricevuto 2 dosi/donne che avevano ricevuto 3 dosi) variavano da 0,99 a 2,02 per tutti i 4 tipi di HPV. I rapporti GMT (ragazze che avevano ricevuto 2 dosi/ragazze che avevano ricevuto 3 dosi) variavano da 1,10 a 2,82 per tutti i 4 tipi di HPV. Il limite inferiore dell'IC 95 % di tutti i rapporti GMT è rimasto > 0,5 fino al mese 120. I tassi di sieropositività nelle ragazze e nelle donne erano > 95 % per HPV 6, 11 e 16 e i tassi di sieropositività per HPV 18 erano > 80 % nelle ragazze che avevano ricevuto 2 dosi, > 90 % nelle ragazze che avevano ricevuto 3 dosi e > 60 % nelle donne che hanno ricevuto 3 dosi, nel saggio cLIA.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità in dose singola e dose-ripetuta e gli studi di tolleranza locale non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo.

Gardasil ha indotto in ratti in gravidanza risposte anticorpali specifiche contro HPV tipi 6, 11, 16 e 18, a seguito di singole o multiple iniezioni intramuscolari. Anticorpi contro tutti e quattro i tipi di HPV sono stati trasmessi alla progenie durante la gestazione e probabilmente durante l'allattamento. Non ci sono stati effetti correlati al trattamento sui parametri dello sviluppo, sul comportamento, sulla capacità riproduttiva o sulla fertilità della progenie.

La somministrazione di Gardasil in ratti maschi al dosaggio intero previsto nell'uomo (120 mcg di proteina totale) non ha avuto effetti sulla capacità riproduttiva, incluse la fertilità, la conta e la motilità degli spermatozoi, e sui testicoli non stati osservate modifiche evidenti o istomorfologiche correlate al vaccino, né effetti sul peso dei testicoli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Istidina

Polisorbato 80

Borace

Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Gardasil, sospensione iniettabile:

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Gardasil deve essere somministrato appena possibile, dopo essere stato rimosso dal frigorifero.

I dati ottenuti negli studi di stabilità dimostrano che i componenti del vaccino sono stabili per 72 ore se il vaccino viene conservato ad una temperatura compresa dagli 8°C ai 42°C. Al termine di questo periodo di tempo Gardasil deve essere utilizzato o smaltito. Questi dati rappresentano una guida per gli operatori sanitari solo in caso di temporanea escursione termica.

Gardasil, sospensione iniettabile in siringa preriempita:

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare. Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Gardasil deve essere somministrato appena possibile, dopo essere stato rimosso dal frigorifero.

I dati ottenuti negli studi di stabilità dimostrano che i componenti del vaccino sono stabili per 72 ore se il vaccino viene conservato ad una temperatura compresa dagli 8°C ai 42°C. Al termine di questo periodo di tempo Gardasil deve essere utilizzato o smaltito. Questi dati rappresentano una guida per gli operatori sanitari solo in caso di temporanea escursione termica.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Gardasil, sospensione iniettabile:

0,5 mL di sospensione in flaconcino (vetro) con tappo (elastomero clorobutilico rivestito con FluroTec o Teflon) e capsula a strappo in plastica (fascetta di chiusura in alluminio), in confezione da 1, 10 o 20.

Gardasil, sospensione iniettabile in siringa preriempita:

0,5 mL di sospensione in siringa preriempita (vetro) con guarnizione del pistone (elastomero bromobutilico rivestito con FluroTec siliconizzato o elastomero clorobutilico non rivestito) e cappuccio (bromobutile), senza ago o con 1 o 2 aghi separati – confezione da 1, 10 o 20.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Gardasil, sospensione iniettabile:

- Prima dell'agitazione, Gardasil può apparire come un liquido trasparente con un precipitato bianco.
- Agitare bene prima dell'uso in modo da ottenere una sospensione. Dopo una accurata agitazione, si ottiene un liquido bianco opalescente.
- Prima della somministrazione, ispezionare la sospensione visivamente per escludere la presenza di particelle e l'alterazione del colore. Scartare il vaccino se sono presenti particelle e/o se il colore appare alterato.
- Aspirare la dose da 0,5 mL di vaccino dal flaconcino monodose impiegando un ago sterile e una siringa.
- Iniettare immediatamente per via intramuscolare (i.m.), preferibilmente nella regione deltoidea del braccio o nell'area anterolaterale superiore della coscia.
- Il vaccino deve essere usato come fornito. Deve essere somministrata l'intera dose raccomandata di vaccino.

Il vaccino non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Gardasil, sospensione iniettabile in siringa preriempita:

- Prima di essere agitato, Gardasil può apparire come un liquido trasparente con un precipitato bianco.
- Agitare bene la siringa preriempita prima dell'uso in modo da ottenere una sospensione. Dopo una accurata agitazione, si ottiene un liquido bianco opalescente.
- Prima della somministrazione, ispezionare la sospensione visivamente per escludere la presenza di particelle e l'alterazione del colore. Scartare il vaccino se sono presenti particelle e/o se il colore appare alterato.
- Nella confezione sono forniti 2 aghi di differente lunghezza, scegliere l'ago appropriato per assicurare una somministrazione intramuscolare (i.m.) in base alla corporatura ed al peso del paziente.
- Inserire l'ago ruotandolo in direzione oraria fino a che non si sia saldamente fissato alla siringa. Somministrare l'intera dose come da protocollo.
- Iniettare immediatamente per via intramuscolare (i.m.), preferibilmente nella regione deltoidea del braccio o nell'area anterolaterale superiore della coscia.
- Il vaccino deve essere usato come fornito. Deve essere somministrata l'intera dose raccomandata di vaccino.

Il vaccino non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lione, Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gardasil, sospensione iniettabile:

EU/1/06/357/001

EU/1/06/357/002

EU/1/06/357/018

Gardasil, sospensione iniettabile in siringa preriempita:

EU/1/06/357/003
EU/1/06/357/004
EU/1/06/357/005
EU/1/06/357/006
EU/1/06/357/007
EU/1/06/357/008
EU/1/06/357/019
EU/1/06/357/020
EU/1/06/357/021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 settembre 2006

Data del rinnovo più recente: 27 luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Merck Sharp & Dohme Corp.
Sumneytown Pike
P.O. Box 4
West Point
PA 19486
USA

Merck Sharp & Dohme Corp.
2778 South East Side Highway
Elkton
Virginia 22827
USA

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agencia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agencia Italiana del Farmaco