

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gardasil 9 sospensione iniettabile.

Gardasil 9 sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Vaccino del Papillomavirus Umano 9-valente (ricombinante, adsorbito)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 mL) contiene circa:

Proteina ^{2,3} L1 Tipo 6 di Papillomavirus Umano ¹	30 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 11 di Papillomavirus Umano ¹	40 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 16 di Papillomavirus Umano ¹	60 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 18 di Papillomavirus Umano ¹	40 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 31 di Papillomavirus Umano ¹	20 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 33 di Papillomavirus Umano ¹	20 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 45 di Papillomavirus Umano ¹	20 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 52 di Papillomavirus Umano ¹	20 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 58 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 (0,5 milligrammi di Al).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Liquido limpido con precipitato bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Gardasil 9 è indicato per l'immunizzazione attiva di individui a partire da 9 anni di età contro le seguenti patologie da virus del Papilloma Umano (Human Papilloma Virus, HPV):

- Lesioni pre-cancerose e cancri che colpiscono il collo dell'utero, la vulva, la vagina e l'ano causati dai sottotipi di HPV contenuti nel vaccino.
- Condilomi genitali (*Condyloma acuminata*) causati da tipi specifici di HPV.

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

L'utilizzo di Gardasil 9 deve essere stabilito in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Individui da 9 a 14 anni di età (inclusi) al momento della prima iniezione

Gardasil 9 può essere somministrato secondo una schedula di vaccinazione a 2 dosi (0, 6 – 12 mesi) vedere paragrafo 5.1). La seconda dose di vaccino va somministrata tra i 5 e i 13 mesi dopo la prima

dose. Se la seconda dose di vaccino viene somministrata prima dei 5 mesi dalla prima dose, deve essere sempre somministrata una terza dose.

Gardasil 9 può essere somministrato secondo una schedula di vaccinazione a 3 dosi (0, 2, 6 mesi). La seconda dose va somministrata almeno un mese dopo la prima dose e la terza dose va somministrata 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 15 anni al momento della prima iniezione

Gardasil 9 può essere somministrato secondo una schedula di vaccinazione a 3 dosi (0, 2, 6 mesi).

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

L'uso di Gardasil 9 deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

Si raccomanda che gli individui che ricevono una prima dose di Gardasil 9 completino il ciclo vaccinale con Gardasil 9 (vedere paragrafo 4.4).

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

Per Gardasil 9, non sono stati effettuati studi utilizzando regimi misti (di intercambiabilità) dei vaccini HPV.

I soggetti precedentemente vaccinati con un regime a 3 dosi di vaccino HPV quadrivalente tipi 6, 11, 16 e 18 (Gardasil), di seguito indicato come vaccino qHPV, possono ricevere 3 dosi di Gardasil 9 (vedere paragrafo 5.1). In alcuni paesi il vaccino qHPV era noto anche come Silgard.

Popolazione pediatrica (bambini di età inferiore a 9 anni)

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

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 9 non deve essere iniettato per via intravascolare, sottocutanea o intradermica. Il vaccino non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o soluzione.

Per le istruzioni sulla manipolazione del vaccino prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Gli individui che hanno sviluppato ipersensibilità dopo una precedente somministrazione di Gardasil 9 o Gardasil/Silgard non devono ricevere dosi ulteriori di Gardasil 9.

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 trattamento medico e una supervisione adeguati devono essere sempre prontamente disponibili in caso di rare reazioni anafilattiche a seguito della somministrazione del vaccino.

Si può verificare una sincope (svenimento), talvolta associata a caduta, a seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione, specialmente negli adolescenti come una 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 dopo la vaccinazione. È importante che siano messe in atto procedure per evitare infortuni causati dallo svenimento.

La vaccinazione deve essere rimandata negli individui affetti da malattie febbrili acute gravi. Tuttavia, la presenza di un'infezione minore, come una lieve infezione del tratto respiratorio superiore o febbre bassa, non è una controindicazione all'immunizzazione.

Come con qualsiasi altro vaccino, la vaccinazione con Gardasil 9 potrebbe non assicurare la protezione di tutti i soggetti vaccinati.

Il vaccino proteggerà unicamente dalle patologie causate dai tipi di HPV coperti dal vaccino (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, devono continuare ad essere seguite precauzioni appropriate contro le malattie sessualmente trasmesse.

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

Gardasil 9 non previene lesioni dovute ad uno dei tipi di HPV contenuti nel vaccino in individui infettati dallo stesso tipo di HPV al momento della vaccinazione.

La vaccinazione non sostituisce il tradizionale screening del collo dell'utero. Poiché nessun vaccino è efficace al 100 % e poiché Gardasil 9 non protegge contro ogni tipo di HPV, né contro infezioni da HPV presenti al momento della vaccinazione, il tradizionale screening del collo dell'utero rimane di fondamentale importanza e deve essere effettuato in accordo con le raccomandazioni locali.

Non ci sono dati sull'uso di Gardasil 9 in individui con una risposta immunitaria compromessa. La sicurezza e l'immunogenicità del vaccino qHPV sono state valutate in individui di età compresa tra 7 e 12 anni con infezione nota da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV) (vedere paragrafo 5.1).

Gli individui con una risposta immunitaria compromessa, dovuta all'impiego di una forte terapia immunosoppressiva, a un difetto genetico, all'infezione da HIV 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.

Studi di follow-up a lungo termine sono attualmente in corso per determinare la durata della protezione (vedere paragrafo 5.1).

Non sono disponibili dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia, che supportino l'intercambiabilità di Gardasil 9 con i vaccini HPV bivalenti o quadrivalenti.

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 d'interazione

La sicurezza e l'immunogenicità in individui che hanno ricevuto immunoglobuline o emoderivati nei 3 mesi precedenti alla vaccinazione non sono state studiate durante gli studi clinici.

Uso con altri vaccini

Gardasil 9 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 alcuna interferenza significativa con la risposta anticorpale di entrambi i vaccini. Tali dati si basano sui risultati osservati nel corso di uno studio clinico in cui il vaccino combinato dTap-IPV è stato somministrato in concomitanza alla prima dose di Gardasil 9 (vedere paragrafo 4.8).

Uso con i contraccettivi ormonali

Nel corso degli studi clinici, il 60,2 % delle donne di età compresa tra 16 e 26 anni che hanno ricevuto Gardasil 9 faceva uso di contraccettivi ormonali durante il periodo della vaccinazione degli studi clinici. L'uso di contraccettivi ormonali non sembrava influenzare le risposte immunitarie specifiche a Gardasil 9.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un'ampia quantità di dati su donne in gravidanza (più di 1.000 casi di gravidanza) non indicano alcuna malformazione o tossicità fetale/neonatale di Gardasil 9 (vedere paragrafo 5.1).

Studi condotti su animali non indicano tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Tuttavia, tali dati sono considerati insufficienti per raccomandare l'uso di Gardasil 9 durante la gravidanza. La vaccinazione deve essere rimandata fino al completamento della gravidanza (vedere paragrafo 5.1).

Allattamento

Gardasil 9 può essere impiegato durante l'allattamento al seno.

Un totale di 92 donne stavano allattando al seno durante il periodo di vaccinazione degli studi clinici di Gardasil 9 in donne di età compresa tra 16 e 26 anni. Negli studi, l'immunogenicità del vaccino era simile tra le donne in allattamento al seno e quelle che non allattavano al seno. In aggiunta, il profilo di reazioni avverse per le donne in allattamento al seno era simile a quello delle donne nella popolazione generale degli studi clinici. Non sono state riportate reazioni avverse gravi correlate al vaccino nei bambini che sono stati allattati al seno durante il periodo di vaccinazione.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di Gardasil 9 sulla fertilità umana. Studi condotti sugli animali non mostrano effetti dannosi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Gardasil 9 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti riportati nel paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati" possono influenzare momentaneamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

A. Riassunto del profilo di sicurezza

Nel corso di 7 studi clinici, agli individui è stato somministrato Gardasil 9 il giorno dell'arruolamento e circa 2 e 6 mesi dopo. La sicurezza è stata valutata tramite la sorveglianza assistita della scheda di vaccinazione (VRC - *vaccination report card*) nei 14 giorni successivi ad ogni iniezione di Gardasil 9. Un totale di 15.776 individui (di cui 10.495 individui di età compresa tra 16 e 26 anni e 5.281 adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni, al momento dell'arruolamento) ha ricevuto Gardasil 9. Pochi individui (0,1 %) hanno interrotto il trattamento a seguito di reazioni avverse.

In uno di questi studi clinici nel quale sono stati arruolati 1.053 adolescenti sani di età compresa tra 11 e 15 anni, la somministrazione della prima dose di Gardasil 9 in concomitanza con la dose di richiamo di un vaccino combinato contro difterite, tetano, pertosse [componente acellulare] e poliomielite [inattivato] ha mostrato un aumento delle segnalazioni di reazioni al sito di iniezione (gonfiore, eritema), cefalea e piressia. Le differenze osservate erano < 10 % e nella maggior parte dei soggetti, gli eventi avversi sono stati riportati con intensità da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.5).

In uno studio clinico nel quale sono stati inclusi 640 individui di età compresa tra 27 e 45 anni e 570 individui di età compresa tra 16 e 26 anni che avevano ricevuto Gardasil 9, il profilo di sicurezza di Gardasil 9 è risultato confrontabile tra i due gruppi di età.

Le più comuni reazioni avverse osservate con Gardasil 9 erano relative al sito di iniezione (84,8 % dei vaccinati entro i 5 giorni dopo ogni seduta di vaccinazione) e cefalea (13,2 % dei vaccinati entro i 15 giorni dopo ogni seduta di vaccinazione). Queste reazioni avverse sono state generalmente di intensità lieve o moderata.

B. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Studi clinici

Nella tabella 1 sono riportate le reazioni avverse che sono state considerate come possibilmente correlate alla vaccinazione e che sono state osservate nei soggetti vaccinati con Gardasil 9 con una frequenza di almeno l'1,0 % nei 7 studi clinici (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 e 009, N = 15.776 individui) (vedere paragrafo 5.1 per la descrizione degli studi clinici).

Esperienza post-marketing

Nella Tabella 1 sono comprese anche le reazioni avverse che sono state segnalate spontaneamente durante l'uso post-marketing di Gardasil 9 in tutto il mondo. Le loro frequenze sono state stimate sulla base di studi clinici pertinenti.

Tabella 1: Reazioni avverse osservate a seguito della somministrazione di Gardasil 9 da studi clinici e eventi avversi da dati post-marketing

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Linfoadenopatia*
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Ipersensibilità*
	Non nota	Reazioni anafilattiche*
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiro
	Non comune	Sincope talvolta accompagnata da movimenti tonico-clonici*
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea
	Non comune	Vomito*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Orticaria*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Artralgia*, mialgia*
Patologie generali e condizioni relative al sito di somministrazione	Molto comune	Al sito di iniezione: dolore, gonfiore, eritema
	Comune	Piressia, stanchezza Al sito di iniezione: prurito, ecchimosi
	Non comune	Astenia*, brividi*, malessere*

*Eventi avversi segnalati durante l'uso post-marketing di Gardasil 9. La frequenza è stata stimata sulla base di studi clinici pertinenti. Per gli eventi non osservati negli studi clinici la frequenza viene riportata come "Non nota".

Vaccino qHPV

Nella tabella 2 sono riportate le reazioni avverse che sono state segnalate spontaneamente durante l'uso del vaccino qHPV in seguito alla sua autorizzazione e che possono anche essere osservate durante l'esperienza post-marketing con Gardasil 9. L'esperienza di sicurezza post-marketing con il vaccino qHPV è correlata a Gardasil 9, poichè i vaccini contengono proteine L1 HPV di 4 degli stessi tipi di HPV.

Poiché questi eventi avversi sono stati riportati volontariamente da una popolazione di grandezza non definita, non è possibile stimare in modo affidabile la loro frequenza o stabilire, per tutti gli eventi, una relazione causale con l'esposizione al vaccino.

Tabella 2: Reazioni avverse riportate dall'esperienza post-marketing con il vaccino qHPV

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Non nota	Cellulite al sito di iniezione
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Porpora trombocitopenica idiopatica
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazioni anafilattoidi, broncospasmo
Patologie del sistema nervoso	Non nota	Encefalomielite disseminata acuta, sindrome di Guillain-Barré

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

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini, vaccini del Papillomavirus, codice ATC: J07BM03

Meccanismo d'azione

Gardasil 9 è un vaccino 9-valente ricombinante adiuvato non infettante. È preparato da particelle simili al virus (Virus-Like Particles, VLPs) altamente purificate della proteina capsidica maggiore L1 proveniente dagli stessi quattro tipi (6, 11, 16 e 18) di HPV, presenti nel vaccino qHPV e dai 5 tipi addizionali di HPV (31,33, 45, 52, 58). Utilizza lo stesso adiuvante alluminio idrossifosfato solfato amorfo usato nel vaccino qHPV. Le VLPs non possono infettare le cellule, riprodursi o causare malattia. L'efficacia dei vaccini L1 VLP è pensata per essere mediata dallo sviluppo di una risposta immune di tipo umorale. I genotipi presenti nel vaccino, che comprendono i tipi di HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 saranno indicati come tipi di HPV contenuti nel vaccino.

Sulla base di studi epidemiologici, è previsto che Gardasil 9 protegge contro i tipi di HPV responsabili di circa: il 90 % dei cancri del collo dell'utero, più del 95 % degli adenocarcinomi in situ (AIS), il 75-85 % delle neoplasie intraepiteliali di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3), l'85-90 % dei cancri della vulva correlati all'HPV, il 90-95 % delle neoplasie vulvari intraepiteliali di alto grado correlate all'HPV (VIN 2/3), l'80-85 % dei cancri vaginali correlati all'HPV, il 75-85 % delle neoplasie vaginali intraepiteliali di alto grado (VaIN 2/3) correlate all'HPV, il 90-95 % dei cancri anali correlati all'HPV, l'85-90 % delle neoplasie intraepiteliali anali (AIN 2/3) di alto grado correlate all'HPV e il 90 % dei condilomi genitali.

L'indicazione di Gardasil 9 è basata su:

- la dimostrazione di efficacia del vaccino qHPV di prevenire l'infezione persistente e la malattia correlata ai tipi di HPV 6, 11, 16 e 18 in donne di età compresa tra 16 e 45 anni e in uomini di età compresa tra 16 e 26 anni.
- la dimostrazione dell'immunogenicità non inferiore tra Gardasil 9 e il vaccino qHPV per i tipi di HPV 6, 11, 16 e 18 nelle ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni, in donne e uomini di età compresa tra 16 e 26 anni; di conseguenza, si può dedurre che l'efficacia per Gardasil 9 contro l'infezione persistente e la malattia correlata ai tipi di HPV 6, 11, 16, o 18, è paragonabile a quella del vaccino qHPV.
- la dimostrazione di efficacia contro l'infezione persistente e la malattia correlata ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52 e 58 in ragazze e donne di età compresa tra 16 e 26 anni, e
- la dimostrazione dell'immunogenicità non inferiore contro i tipi di HPV contenuti in Gardasil 9, in ragazzi e ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni, uomini di età compresa tra 16 e 26 anni e donne di età compresa tra 27 e 45 anni, rispetto a ragazze e donne di età compresa tra 16 e 26 anni.

Studi clinici di Gardasil 9

L'efficacia e/o l'immunogenicità di Gardasil 9 sono state valutate in dieci studi clinici. Gli studi clinici di valutazione dell'efficacia di Gardasil 9 contro placebo non erano accettabili perché la vaccinazione

contro HPV è raccomandata e implementata in molti paesi per la protezione contro l'infezione e le malattie da HPV.

Pertanto, lo studio clinico pivotal (Protocollo 001) ha valutato l'efficacia di Gardasil 9, usando il vaccino qHPV come confronto.

L'efficacia contro i tipi di HPV 6, 11, 16, e 18 è stata valutata in primo luogo con una strategia di bridging, che dimostra una immunogenicità simile (come misurato dalla Media Geometrica dei Titoli [GMT]) di Gardasil 9 rispetto al vaccino qHPV (Protocollo 001, GDS01C/Protocollo 009 e GDS07C/Protocollo 020).

Nello studio pivotal Protocollo 001, l'efficacia di Gardasil 9 contro i tipi di HPV 31, 33, 45, 52, e 58 è stata valutata rispetto al vaccino qHPV in donne di età compresa tra 16 e 26 anni (N = 14.204: 7.099 riceventi Gardasil 9; 7.105 riceventi il vaccino qHPV).

Il Protocollo 002 ha valutato l'immunogenicità di Gardasil 9 in ragazze e ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni e donne di età compresa tra 16 e 26 anni (N = 3.066: 1.932 ragazze, 666 ragazzi e 468 donne che hanno ricevuto Gardasil 9).

Il Protocollo 003 ha valutato l'immunogenicità di Gardasil 9 in uomini di età compresa tra 16 e 26 anni e in donne di età compresa tra 16 e 26 anni (N=2.515: 1.103 uomini eterosessuali [HM], 313 uomini che hanno avuto rapporti sessuali con uomini [MSM] e 1.099 donne riceventi Gardasil 9).

Il Protocollo 004 ha valutato l'immunogenicità di Gardasil 9 in donne di età compresa tra 16 e 45 anni (N=1.210: 640 donne di età compresa tra 27 e 45 anni e 570 donne di età compresa tra 16 e 26 anni).

I Protocolli 005 e 007 hanno valutato la somministrazione di Gardasil 9 in concomitanza con i vaccini regolarmente raccomandati in ragazze e ragazzi di età compresa tra 11 e 15 anni (N = 2.295).

Il Protocollo 006 ha valutato la somministrazione di Gardasil 9 in ragazze e donne di età compresa tra 12 e 26 anni, precedentemente vaccinate con il vaccino qHPV (N = 921, 615 che hanno ricevuto Gardasil 9 e 306 che hanno ricevuto il placebo).

Il GDS01C/Protocollo 009 ha valutato l'immunogenicità di Gardasil 9 in ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni (N = 600, 300 che hanno ricevuto Gardasil 9 e 300 che hanno ricevuto il vaccino qHPV).

Il GDS07C/Protocollo 020 ha valutato l'immunogenicità di Gardasil 9 in uomini di età compresa tra 16 e 26 anni (N = 500; 249 che hanno ricevuto Gardasil 9 e 251 che hanno ricevuto il vaccino qHPV).

Il Protocollo 010 ha valutato l'immunogenicità delle 2 dosi di Gardasil 9 in ragazze e ragazzi di età compresa tra 9 e 14 anni e delle 3 dosi di Gardasil 9 in ragazze di età compresa tra 9 e 14 anni e in donne di età compresa tra 16 e 26 anni (N = 1.518, 753 ragazze, 451 ragazzi e 314 donne).

Studi a supporto dell'efficacia di Gardasil 9 contro i tipi di HPV 6, 11, 16, 18

Efficacia del vaccino qHPV contro i tipi di HPV 6, 11, 16, 18

L'efficacia derivata dagli studi clinici e l'efficacia a lungo termine derivata dalla pratica clinica del vaccino qHPV valutate verso le misure di esito della malattia correlata ai tipi di HPV 6, 11, 16 e 18, sono state dimostrate in studi clinici nella popolazione per protocollo (*Per Protocol Efficacy*, PPE). La popolazione PPE consisteva di individui che avevano ricevuto tutte e 3 le vaccinazioni con vaccino qHPV nello studio di base entro 1 anno dall'arruolamento che non avevano avuto deviazioni maggiori dal protocollo di studio, che erano sieronegativi per il(i) tipo(i) di HPV in questione (6, 11, 16, e 18) prima della dose 1 e, tra i soggetti che al momento dell'arruolamento allo studio di base avevano un'età pari o superiore a 16 anni, erano negativi alla PCR per il(i) tipo(i) di HPV in questione prima della dose 1 e fino ad un mese dopo la dose 3 (Mese 7).

In donne di età compresa tra 16 e 26 anni (N=20.541) l'efficacia contro CIN 2/3, AIS o cancro al collo dell'utero correlati ai tipi di HPV 16 e 18 è stata del 98,2 % (IC 95 %: 93,5; 99,8) in base al follow-up di 4 anni (mediana di 3,6 anni); l'efficacia contro le malattie correlate ai tipi di HPV 6, 11, 16 o 18 è stata del 96,0 % (IC 95 %: 92,3; 98,2) per CIN o AIS, del 100 % (IC 95 %: 67,2; 100) per VIN 2/3, del 100 % (IC 95 %: 55,4; 100) per VaIN 2/3 e del 99,0 % (IC 95 %: 96,2; 99,9) per condilomi genitali.

In donne di età compresa tra 24 e 45 anni (N=3.817) l'efficacia contro infezione persistente, condilomi genitali, lesioni della vulva e della vagina, CIN di qualunque grado, AIS e cancri del collo dell'utero, correlati ai tipi di HPV 6, 11, 16 e 18 è stata dell'88,7 % (IC 95 %: 78,1; 94,8).

In uomini di età compresa tra 16 e 26 anni (N=4.055) l'efficacia contro le malattie correlate ai tipi di HPV 6, 11, 16 o 18 è stata del 74,9 % (IC 95 %: 8,8; 95,4) per AIN 2/3 (mediana della durata del follow-up di 2,15 anni), del 100 % (IC 95 %: -52,1; 100) per neoplasia intraepiteliale del pene/perineale/perianale (PIN) 1/2/3 e dell'89,3 % (IC 95 %: 65,3; 97,9) per condilomi genitali (mediana della durata del follow-up di 4 anni).

Nella estensione dello studio di registro a lungo termine in donne di età compresa tra 16 e 23 anni (n = 2.121), non è stato osservato alcun caso di CIN di alto grado fino a circa 14 anni. In questo studio, è stata statisticamente dimostrata una protezione duratura fino a circa 12 anni.

Nelle estensioni di studi clinici a lungo termine, non è stato osservato alcun caso di neoplasia intraepiteliale di alto grado e alcun caso di condilomi genitali:

- per 10,7 anni nelle ragazze (n = 369) e per 10,6 anni nei ragazzi (n = 326), di età compresa tra 9 e 15 anni al momento della vaccinazione (follow-up mediano di 10,0 anni e di 9,9 anni, rispettivamente);
- per 11,5 anni in uomini (n = 917), di età compresa tra 16 e 26 anni al momento della vaccinazione (follow-up mediano di 9,5 anni); e per 10,1 anni in donne (n = 685), di età compresa tra 24 e 45 anni al momento della vaccinazione (follow-up mediano di 8,7 anni).

Bridging di immunogenicità tra il vaccino qHPV e Gardasil 9 per i tipi di HPV 6, 11, 16, 18

Studi di efficacia comparativi tra Gardasil 9 e il vaccino qHPV, rispetto ai diversi tipi di HPV 6, 11, 16 e 18, sono stati condotti in una popolazione di donne con età compresa tra 16 e 26 anni provenienti dal Protocollo 001, ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni provenienti dal GDS01C/Protocollo 009 e uomini di età compresa tra 16 e 26 anni provenienti dal GDS07C/Protocollo 020.

Un'analisi statistica di non inferiorità è stata eseguita al Mese 7 ed ha comparato le GMT anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, ottenute tramite il saggio cLIA, tra individui vaccinati con Gardasil 9 e individui vaccinati con Gardasil. Le risposte immunitarie, misurate dalle GMT, di Gardasil 9 sono risultate non inferiori alle risposte immunitarie di Gardasil (Tabella 3). Negli studi clinici, dal 98,2 % al 100 % dei soggetti che aveva ricevuto Gardasil 9 è diventato sieropositivo per gli anticorpi contro tutti e 9 i ceppi vaccinali entro il Mese 7, in tutti i gruppi valutati. Nel Protocollo 001, le GMT per i tipi di HPV 6, 11, 16 e 18 erano comparabili nei soggetti che avevano ricevuto il vaccino qHPV o Gardasil 9 per almeno 3,5 anni.

Tabella 3: Confronto delle risposte immunitarie (sulla base della cLIA) tra Gardasil 9 e il vaccino qHPV per i tipi di HPV 6, 11, 16, e 18 nella popolazione per protocollo (*Per Protocol Immunogenicity*, PPI)* comprendenti ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni, e uomini e donne di età compresa tra 16 e 26 anni.

POPOLAZIONE	Gardasil 9		Vaccino qHPV		Gardasil 9 /Vaccino qHPV	
	N (n)	GMT (IC 95 %) mMU [§] /mL	N (n)	GMT (IC 95 %) mMU [§] /mL	GMT Ratio	(IC 95 %) [#]
Anti-HPV 6						
Ragazze di età tra 9 e 15 anni	300 (273)	1.679,4 (1.518,9; 1.856,9)	300 (261)	1.565,9 (1.412,2; 1.736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
Donne di età tra 16 e 26 anni	6792 (3.993)	893,1 (871,7; 915,1)	6795 (3.975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06) [¶]
Uomini di età tra 16 e 26 anni	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						
Ragazze di età tra 9 e 15 anni	300 (273)	1.315,6 (1.183,8; 1.462,0)	300 (261)	1.417,3 (1.274,2; 1.576,5)	0,93	(0,80; 1,08)
Donne di età tra 16 e 26 anni	6.792 (3.995)	666,3 (649,6; 683,4)	6795 (3.982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83) [¶]
Uomini di età tra 16 e 26 anni	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						
Ragazze di età tra 9 e 15 anni	300 (276)	6.739,5 (6.134,5; 7.404,1)	300 (270)	6.887,4 (6.220,8; 7.625,5)	0,97	(0,85; 1,11) [¶]
Donne di età tra 16 e 26 anni	6.792 (4.032)	3.131,1 (3.057,1; 3.206,9)	6.795 (4.062)	3.156,6 (3.082,3; 3.232,7)	0,99	(0,96; 1,03) [¶]
Uomini di età tra 16 e 26 anni	249 (234)	3924,1 (3.513,8; 4.382,3)	251 (237)	3.787,9 (3.378,4; 4.247,0)	1,04	(0,89; 1,21) [¶]
Anti-HPV 18						
Ragazze di età tra 9 e 15 anni	300 (276)	1.956,6 (1.737,3; 2.203,7)	300 (269)	1.795,6 (1.567,2; 2.057,3)	1,08	(0,91; 1,29) [¶]
Donne di età tra 16 e 26 anni	6.792 (4539)	804,6 (782,7; 827,1)	6.795 (4541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23) [¶]
Uomini di età tra 16 e 26 anni	249 (234)	884,3 (766,4; 1.020,4)	251 (236)	790,9 (683,0; 915,7)	1,12	(0,91; 1,37) [¶]

*La popolazione PPI consisteva di individui che avevano ricevuto tutte e tre le vaccinazioni entro gli intervalli di giorni prestabiliti, non avevano avuto deviazioni maggiori dal protocollo di studio, soddisfacevano i criteri predefiniti per gli intervalli tra le visite al Mese 6 e al Mese 7, erano sieronegativi per il(i) tipo(i) di HPV in questione (tipi 6, 11, 16, e 18) prima della dose 1, e tra le donne di età compresa tra 16 e 26 anni, PCR negative per il(i) tipo(i) di HPV in questione prima della dose 1 fino a 1 mese dalla dose 3 (Mese 7).

[§]mMU= unità milli-Merck.

[¶]valore-p <0,001.

[#]La dimostrazione della non inferiorità richiedeva che il limite inferiore del IC del 95 % del rapporto GMT fosse superiore a 0,67.

IC= Intervallo di Confidenza.

GMT= Media Geometrica dei Titoli.

cLIA= Competitive Luminex Immunoassay.

N = Numero di individui randomizzati nel rispettivo gruppo di vaccinazione che ha ricevuto almeno una iniezione.

n = numero di individui che ha contribuito all'analisi.

Studi a sostegno dell'efficacia di Gardasil 9 contro i tipi di HPV 31, 33, 45, 52 e 58

L'efficacia di Gardasil 9 su donne di età compresa tra 16 e 26 anni, è stata valutata in uno studio clinico controllato con comparatore attivo, in doppio cieco, randomizzato (Protocollo 001), che includeva un totale di 14.204 donne (Gardasil 9 = 7.099; vaccino qHPV = 7.105). I soggetti sono stati seguiti fino a 67 mesi dopo la dose 3 con una durata mediana di 43 mesi dopo la dose 3.

Gardasil 9 è risultato efficace nel prevenire l'infezione persistente e la malattia correlata ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52 e 58 (Tabella 4). Gardasil 9 ha anche ridotto l'incidenza di anomalie del Pap test, di operazioni al collo dell'utero e ai genitali esterni (ad es., biopsie) e di terapie definitive al collo dell'utero, correlate ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52 e 58 (Tabella 4).

Tabella 4: Analisi dell'efficacia di Gardasil 9 contro i tipi di HPV 31, 33, 45, 52 e 58 nella popolazione PPE[‡] comprendente donne di età compresa tra 16 e 26 anni.

Endpoint della malattia	Gardasil 9 N=7.099		Vaccino qHPV N=7.105		%Efficacia** (IC 95 %)
	n	Numero di casi*	n	Numero di casi*	
CIN 2/3, AIS, Cancro al collo dell'utero, VIN 2/3, VaIN 2/3, Cancro Vulvare e Cancro Vaginale^a correlati ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52, 58	6.016	1	6.017	38	97,4 (85,0; 99,9)
CIN 2/3 o AIS^a correlati ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52, 58	5.949	1	5.943	35	97,1 (83,5; 99,9)
CIN2 correlati ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52, 58	5.949	1	5.943	32	96,9 (81,5; 99,8)
CIN3 correlati ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52, 58	5.949	0	5.943	7	100 (39,4; 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3 correlati ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52, 58	6.009	0	6.012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
Infezione Persistente ≥ 6 Mesi[§] correlata ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52, 58	5.941	41	5.955	946	96,0 (94,6; 97,1)
Infezione Persistente ≥ 12 Mesi[¶] correlata ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52, 58	5.941	23	5.955	657	96,7 (95,1; 97,9)
ASC-US HR-HPV Positivo o Anomalia del Pap Test[#] correlati ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52, 58	5.883	37	5.882	506	92,9 (90,2; 95,1)
Terapie definitive al collo dell'utero correlate ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52, 58[†]	6.013	4	6.014	41	90,2 (75,0; 96,8)

[‡] La popolazione PPE consisteva di individui che avevano ricevuto tutte e 3 le vaccinazioni entro 1 anno dall'arruolamento, non avevano avuto deviazioni maggiori dal protocollo di studio, ed erano naïve (negativi alla PCR e sieronegativi) per il(i) tipo(i) di HPV in questione (tipi 31, 33, 45, 52 e 58) prima della dose 1, e che rimanevano PCR negativi per il(i) tipo(i) di HPV in questione a 1 mese dalla dose 3 (Mese 7).

N= Numero di individui randomizzati nel rispettivo gruppo di vaccinazione che hanno ricevuto almeno una iniezione

n= Numero di individui che hanno contribuito all'analisi.

[§]Infezione persistente rilevata in campioni da due o più visite consecutive effettuate a 6 mesi di distanza (finestre di visita ±1 mese).

[¶]Infezione persistente rilevata in campioni da tre o più visite consecutive effettuate a 6 mesi di distanza (finestre di visita di ± 1 mese).

[#]Test di Papanicolaou.

IC=Intervallo di Confidenza.

ASC-US=Cellule squamose atipiche di significato incerto.

HR=Alto Rischio.

*Numero di individui con almeno una visita di follow-up dopo il Mese 7.

**Soggetti seguiti fino a 67 mesi dopo la dose 3 (mediana 43 mesi dopo la dose 3).

¶Nessun caso di cancro al collo dell'utero, VIN2/3, cancro vulvare e vaginale diagnosticato nella popolazione PPE.

†Procedura di escissione elettrochirurgica ad ansa (LEEP) o conizzazione.

Valutazione dell'efficacia addizionale di Gardasil 9 contro i tipi di HPV contenuti nel vaccino

Dal momento che l'efficacia di Gardasil 9 non poteva essere valutata contro placebo, sono state condotte le seguenti analisi esplorative.

Valutazione dell'efficacia di Gardasil 9 contro le malattie del collo dell'utero di alto grado causate dai tipi di HPV contenuti nel vaccino nella PPE

L'efficacia di Gardasil 9 contro le CIN 2 e superiori, correlata ai tipi di HPV contenuti nel vaccino rispetto al vaccino qHPV è stata del 94,4 % (IC 95 % 78,8; 99,0) con 2/5.952 vs. 36/5.947 casi.

L'efficacia di Gardasil 9 contro le CIN 3 correlate ai tipi di HPV contenuti nel vaccino rispetto al vaccino qHPV è stata del 100 % (IC 95 % 46,3; 100,0) con 0/5.952 vs. 8/5.947 casi.

Impatto di Gardasil 9 sulla biopsia del collo dell'utero e la terapia conclusiva correlate ai tipi di HPV contenuti nel vaccino nella PPE

L'efficacia di Gardasil 9 contro la biopsia del collo dell'utero correlata ai tipi di HPV contenuti nel vaccino rispetto al vaccino qHPV è stata del 95,9 % (IC 95 % 92,7; 97,9), con 11/6.016 vs. 262/6.018 casi. L'efficacia di Gardasil 9 contro la terapia definitiva del collo dell'utero (inclusa la procedura di escissione elettrochirurgica ad ansa [Loop Electrosurgical Excision Procedure, LEEP] o conizzazione) correlata ai tipi di HPV contenuti nel vaccino rispetto al vaccino qHPV è stata del 90,7 % (IC 95 % 76,3; 97,0) con 4/6.016 vs. 43/6.018 casi.

Studi di efficacia a lungo termine

Un sottogruppo di soggetti è stato sottoposto a follow-up da 10 a 14 anni dopo la vaccinazione con Gardasil 9 per valutare la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia contro le malattie cliniche relative ai tipi di HPV contenuti nel vaccino.

Nell'estensioni a lungo termine degli studi clinici Protocolli 001 e 002, l'efficacia è stata osservata nella popolazione PPE. La popolazione PPE consisteva di individui che:

- avevano ricevuto le 3 vaccinazioni entro 1 anno dall'arruolamento, che non avevano avuto deviazioni maggiori dal protocollo di studio,
- erano sieronegativi per il(i) tipo(i) di HPV in questione contenuto(i) nel vaccino prima della dose 1 e, tra le donne di età compresa tra 16 e 26 anni, erano negative alla PCR per il(i) tipo(i) di HPV in questione contenuto(i) nel vaccino, prima della dose 1 e fino ad un mese dopo la dose 3 (Mese 7).

Nello studio registrativo Protocollo 001, non sono stati osservati casi di CIN di alto grado correlati ai tipi di HPV contenuti nel vaccino, fino a 9,5 anni dopo la dose 3 (follow-up mediano di 6,3 anni) in donne (n = 1.448) di età compresa tra 16 e 26 anni al momento della vaccinazione con Gardasil 9.

Nello studio di estensione del Protocollo 002, non sono stati osservati casi di neoplasia intraepiteliale di alto grado o condilomi genitali fino a 8,2 anni dopo la dose 3 (follow-up mediano di 7,6 anni) in ragazze (n = 864) e fino a 8,1 anni dopo la dose 3 (follow-up mediano di 7,6 anni) in ragazzi (n = 261) di età compresa tra 9 e 15 anni al momento della vaccinazione con Gardasil 9.

Immunogenicità

Il titolo minimo anti-HPV che conferisce efficacia protettiva, non è stato determinato.

Per valutare l'immunogenicità di ciascun tipo di HPV contenuto nel vaccino sono stati utilizzati test immunologici tipo-specifici con standard tipo-specifici. Questi test hanno misurato gli anticorpi contro

gli epitopi neutralizzanti per ciascun tipo di HPV. Le scale per questi test sono uniche per ogni tipo di HPV; quindi, comparazioni tra tipi e altri test non sono appropriate.

Risposta immunitaria a Gardasil 9 al Mese 7

L'immunogenicità è stata misurata (1) come percentuale di individui sieropositivi per gli anticorpi contro ogni tipo di HPV presente nel vaccino e (2) come Media Geometrica dei Titoli (GMT).

Gardasil 9 ha indotto robuste risposte anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52 e anti-HPV 58 misurate al Mese 7, nei Protocolli 001, 002, 004, 005, 007, e in GDS01C/Protocollo 009. Negli studi clinici, dal 99,2 % al 100 % degli individui che aveva ricevuto Gardasil 9, dal Mese 7 è diventato sieropositivo per gli anticorpi contro tutti e 9 i tipi HPV presenti nel vaccino, in tutti i gruppi esaminati. Le GMT erano più alte in ragazzi e ragazze rispetto alle donne di età compresa tra 16 e 26 anni e più elevate nei maschi rispetto alle ragazze e alle donne. Come previsto, nelle donne di età compresa tra 27 e 45 anni (Protocollo 004), le GMT osservate erano più basse di quelle osservate nelle donne di età compresa tra 16 e 26 anni.

Le risposte anti-HPV al Mese 7 in ragazze/ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni erano sovrapponibili alle risposte anti-HPV in donne di età compresa tra 16 e 26 anni nel database combinato degli studi di immunogenicità per Gardasil 9.

Sulla base di tale bridging di immunogenicità, viene estrapolata l'efficacia di Gardasil 9 in ragazzi e ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni.

Nel protocollo 003, le GMT degli anticorpi anti-HPV al Mese 7 in ragazzi e uomini eterosessuali (HM) di età compresa tra 16 e 26 anni erano paragonabili alle GMT degli anticorpi anti-HPV in ragazze e donne di età compresa tra 16 e 26 anni per i tipi di HPV contenuti nel vaccino. È stata anche osservata un'elevata immunogenicità in uomini che hanno avuto rapporti sessuali con uomini (MSM) di età compresa tra 16 e 26 anni, anche se inferiore a quella degli HM, analogamente a quanto osservato con il vaccino qHPV. Nel protocollo 020/GDS07C, le GMT degli anticorpi anti-HPV al Mese 7 in ragazzi e uomini eterosessuali (HM) di età compresa tra 16 e 26 anni erano paragonabili alle GMT degli anticorpi anti-HPV di ragazzi e uomini eterosessuali (HM) di età compresa tra 16 e 26 anni ai quali era stato somministrato il vaccino qHPV per HPV di tipo 6, 11, 16 e 18. Questi risultati supportano l'efficacia di Gardasil 9 nella popolazione maschile.

Nel Protocollo 004, le GMT degli anticorpi anti-HPV al Mese 7 in donne di età compresa tra 27 e 45 anni erano non inferiori alle GMT degli anticorpi anti-HPV in ragazze e donne di età compresa tra 16 e 26 anni per HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 con rapporti delle GMT tra 0,66 e 0,73. In un'analisi *post hoc* per HPV 6 e 11, i rapporti delle GMT erano rispettivamente di 0,81 e 0,76. Questi risultati supportano l'efficacia di Gardasil 9 in donne di età compresa tra 27 e 45 anni.

Persistenza della risposta immunitaria a Gardasil 9

Nell'estensione di studi clinici di follow-up a lungo termine Protocolli 001 e 002, la persistenza della risposta anticorpale è stata osservata:

- per almeno 5 anni in donne di età compresa tra 16 e 26 anni al momento della vaccinazione con Gardasil 9, a seconda del tipo di HPV, il 78-100 % dei soggetti risultava sieropositivo; tuttavia, l'efficacia è stata mantenuta in tutti i soggetti fino alla fine dello studio, indipendentemente dallo stato di sieropositività per qualsiasi tipo di vaccino HPV (fino a 67 mesi dopo la dose 3; mediana della durata del periodo di follow-up di 43 mesi dopo la dose 3),
- per almeno 7 anni in ragazze e ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni al momento della vaccinazione con Gardasil 9, a seconda del tipo di HPV, il 91-99 % dei soggetti risultava sieropositivo.

Evidenza della risposta anamnestic (memoria immunitaria)

L'evidenza di una risposta anamnestic è stata osservata in donne vaccinate che erano sieropositive

per il(i) tipo(i) di HPV in questione, prima della vaccinazione. Inoltre, le donne (n = 150) che avevano ricevuto 3 dosi di Gardasil 9 nel Protocollo 001 e una dose addizionale 5 anni dopo, hanno mostrato una rapida e forte risposta anamnesticca con livelli di GMTs anti-HPV superiori a quelli osservati 1 mese dopo la dose 3.

Somministrazione di Gardasil 9 ad individui precedentemente vaccinati con il vaccino qHPV

Il Protocollo 006 ha valutato l'immunogenicità di Gardasil 9 in 921 ragazze e donne (di età compresa tra 12 e 26 anni) che erano state precedentemente vaccinate con il vaccino qHPV. Per i soggetti vaccinati con Gardasil 9 dopo aver ricevuto 3 dosi di vaccino qHPV, c'è stato un intervallo di almeno 12 mesi tra il completamento della vaccinazione con il vaccino qHPV e l'inizio della vaccinazione con Gardasil 9 con un regime a 3 dosi, (l'intervallo di tempo variava approssimativamente da 12 a 36 mesi).

Nella popolazione per protocollo, la sieropositività per i tipi di HPV contenuti nel vaccino al Mese 7, variava dal 98,3 % al 100 %, in individui che avevano ricevuto Gardasil 9. Le GMT per i tipi di HPV 6, 11, 16, 18 erano più elevate rispetto alla popolazione che non aveva precedentemente ricevuto il vaccino qHPV in altri studi, mentre le GMT per i tipi di HPV 31, 33, 45, 52 e 58 erano inferiori. Il significato clinico di questa osservazione non è noto.

Immunogenicità nei soggetti infetti da HIV

Non è stato condotto alcuno studio clinico per Gardasil 9 su individui infetti da HIV.

È stato eseguito uno studio, che documenta la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino qHPV, su 126 soggetti infetti da HIV, di età compresa tra 7 e 12 anni, con % di CD4 al basale ≥ 15 e almeno 3 mesi di terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) per i soggetti con % di CD4 < 25 (di cui 96 hanno ricevuto il vaccino qHPV). La sieroconversione a tutti e quattro gli antigeni si è verificata in più del 96 % dei soggetti. Le GMT sono state lievemente inferiori rispetto a quanto riportato in altri studi su soggetti non infetti da HIV della stessa età. La rilevanza clinica della risposta inferiore non è nota. Il profilo di sicurezza era simile a quello di soggetti non infetti da HIV in altri studi. La % dei CD4 o del RNA plasmatico HIV non era influenzata dalla vaccinazione.

Risposta immunitaria di Gardasil 9 impiegando una schedula di vaccinazione a 2 dosi in individui di età compresa tra 9 e 14 anni

Nel Protocollo 010 sono state misurate le risposte anticorpali verso i 9 tipi di HPV dopo la vaccinazione con Gardasil 9 nelle seguenti coorti: ragazze e ragazzi di età compresa tra 9 a 14 anni che hanno ricevuto 2 dosi con un intervallo di 6 mesi o 12 mesi (+/- 1 mese); ragazze di età compresa tra 9 a 14 anni che hanno ricevuto 3 dosi (a 0, 2, 6 mesi) e donne di età compresa tra 16 a 26 anni che hanno ricevuto 3 dosi (a 0, 2, 6 mesi).

Un mese dopo l'ultima dose del regime assegnato, tra il 97,9 % e il 100 % dei soggetti di ciascun gruppo, ha mostrato di essere sieropositivo per gli anticorpi contro i 9 tipi di HPV contenuti nel vaccino. Le GMTs erano più alte nelle ragazze e nei ragazzi che avevano ricevuto 2 dosi di Gardasil 9 (a 0, 6 mesi o 0, 12 mesi) rispetto alle ragazze e alle donne di età compresa tra 16 e 26 anni che avevano ricevuto 3 dosi di Gardasil 9 (a 0, 2, 6 mesi) per ognuno dei 9 tipi di HPV contenuti nel vaccino. Sulla base di tale bridging di immunogenicità, viene estrapolata l'efficacia del regime a 2 dosi di Gardasil 9 in ragazze e ragazzi di età compresa tra 9 e 14 anni.

Nello stesso studio, in ragazze e ragazzi di età compresa tra 9 e 14 anni, le GMT un mese dopo l'ultima dose di vaccino, erano numericamente inferiori per alcuni tipi di HPV contenuti nel vaccino dopo una schedula di vaccinazione a 2 dosi rispetto ad una schedula di vaccinazione a 3 dosi (ovvero per i tipi di HPV 18, 31, 45 e 52 dopo 0, 6 mesi e per il tipo di HPV 45 dopo 0, 12 mesi). La rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

La persistenza della risposta anticorpale in ragazze e ragazzi che hanno ricevuto 2 dosi di vaccino con

un intervallo a 6 mesi o 12 mesi (+/- 1 mese) è stata dimostrata al Mese 36; a seconda del tipo di HPV, l'81-99 % di ragazze e ragazzi che hanno ricevuto 2 dosi di vaccino con un intervallo a 6 mesi e l'88-100 % di ragazze e ragazzi che hanno ricevuto 2 dosi di vaccino con un intervallo a 12 mesi risultava sieropositivo. Al Mese 36, le GMTs in ragazze e ragazzi di età compresa tra 9 e 14 anni che hanno ricevuto 2 dosi di vaccino con un intervallo a 6 mesi (+/- 1 mese), sono rimaste non inferiori alla GMTs in donne di età compresa tra 16 e 26 anni che hanno ricevuto 3 dosi di Gardasil 9. In uno studio clinico, la persistenza della risposta anticorpale è stata dimostrata per almeno 5 anni in ragazze di età compresa tra 9 e 13 anni che hanno ricevuto 2 dosi di vaccino qHPV.

La durata della protezione con una schedula di vaccinazione a 2 dosi di Gardasil 9 non è stata stabilita.

Gravidanza

Non sono stati effettuati studi specifici su Gardasil 9 in donne in gravidanza. Il vaccino qHPV è stato usato come controllo attivo durante il programma di sviluppo clinico per Gardasil 9.

Durante il programma di sviluppo clinico di Gardasil 9, 2.586 donne (di cui 1.347 nel gruppo ricevente Gardasil 9 vs. 1.239 nel gruppo ricevente il vaccino qHPV) hanno presentato almeno una gravidanza. La tipologia di anomalie o la proporzione di gravidanze con esito negativo negli individui che hanno ricevuto Gardasil 9 o il vaccino qHPV sono stati paragonabili e in accordo con quanto osservato nella popolazione generale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità in dose ripetuta nei ratti, che includevano una valutazione della tossicità della dose singola e la tollerabilità locale, non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo.

La somministrazione di Gardasil 9 nelle femmine di ratto, non ha avuto effetti sulla capacità riproduttiva, fertilità, o sviluppo embrionale/fetale.

La somministrazione di Gardasil 9 nelle femmine di ratto, non ha avuto effetti su sviluppo, comportamento, capacità riproduttiva o fertilità della progenie. Anticorpi contro tutti i 9 tipi di HPV sono stati trasmessi alla prole durante la gestazione e l'allattamento.

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 9 sospensione iniettabile:

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

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

Gardasil 9 deve essere somministrato appena possibile, dopo essere stato rimosso dal frigorifero.

I dati sulla stabilità indicano che i componenti del vaccino restano stabili per un periodo di tempo di 96 ore se il vaccino viene conservato a temperature comprese tra 8° C e 40° C o per un periodo di tempo di 72 ore se il vaccino viene conservato a temperature comprese tra 0 °C e 2° C. Alla fine di questo periodo di tempo Gardasil 9 deve essere utilizzato o smaltito. Questi dati rappresentano una guida per gli operatori sanitari solo in caso di temporanea escursione termica.

Gardasil 9 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 9 deve essere somministrato appena possibile, dopo essere stato rimosso dal frigorifero.

I dati sulla stabilità indicano che i componenti del vaccino restano stabili per un periodo di tempo di 96 ore se il vaccino viene conservato a temperature comprese tra 8 °C e 40° C o per un periodo di tempo di 72 ore se il vaccino viene conservato a temperature comprese tra 0 °C e 2° C. Alla fine di questo periodo di tempo Gardasil 9 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 9 sospensione iniettabile:

0,5 mL di sospensione in flaconcino (vetro) con tappo (alobutile) e capsula a strappo in plastica (fascetta di chiusura in alluminio), in confezione da 1 dose.

Gardasil 9 sospensione iniettabile in siringa preriempita:

0,5 mL di sospensione in siringa preriempita (vetro) con guarnizione del pistone (elastomero bromobutilico rivestito con FluroTec-siliconato) e un cappuccio (miscela isoprene-bromobutilo sintetici), in confezioni da 1 o 10 con aghi o in una confezione da 10 senza aghi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Gardasil 9 sospensione iniettabile:

- Prima di essere agitato, Gardasil 9 può apparire come un liquido limpido con un precipitato bianco.

- Agitare bene prima dell'uso fino a formare una sospensione. Dopo aver agitato accuratamente, si ottiene un liquido bianco opalescente.
- Prima della somministrazione, ispezionare la sospensione visivamente, per escludere la presenza di particelle e/o alterazioni del colore. Scartare il vaccino in presenza di particelle e/o se il colore appare alterato.
- Aspirare la dose da 0,5 mL di vaccino dal flaconcino monodose utilizzando 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 utilizzato così come fornito. Deve essere somministrata l'intera dose raccomandata di vaccino.

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

Gardasil 9 sospensione iniettabile in siringa preriempita:

- Prima di essere agitato, Gardasil 9 può apparire come un liquido limpido con un precipitato bianco.
- Agitare bene la siringa preriempita, prima dell'uso, fino a formare una sospensione. Dopo aver agitato accuratamente, si ottiene un liquido bianco opalescente.
- Prima della somministrazione, ispezionare la sospensione visivamente per escludere la presenza di particelle e/o alterazioni del colore. Scartare il vaccino in presenza di particelle e/o se il colore appare alterato.
- Scegliere l'ago appropriato per assicurare una somministrazione intramuscolare (i.m.) in base alla corporatura ed al peso del paziente.
- Nelle confezioni con aghi, sono forniti 2 aghi di differente lunghezza per siringa.
- Inserire l'ago ruotandolo in senso orario fino a che non si sia saldamente fissato alla siringa. Somministrare l'intera dose come da protocollo standard.
- Iniettare immediatamente per via intramuscolare (i.m.), preferibilmente nella regione deltoidea del braccio o nell'area anterolaterale superiore della coscia.
- Il vaccino deve essere utilizzato così come fornito. Deve essere somministrata l'intera dose raccomandata di vaccino.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Paesi Bassi

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

EU/1/15/1007/001
EU/1/15/1007/002
EU/1/15/1007/003
EU/1/15/1007/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 giugno 2015
Data del rinnovo più recente: 16 gennaio 2020

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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) 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. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Merck Sharp & Dohme Corp.
770 Sumneytown Pike
West Point, Pennsylvania, 19486,
USA

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Merck Sharp & Dohme B.V.
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'Agenzia 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).

Agenzia Italiana del Farmaco