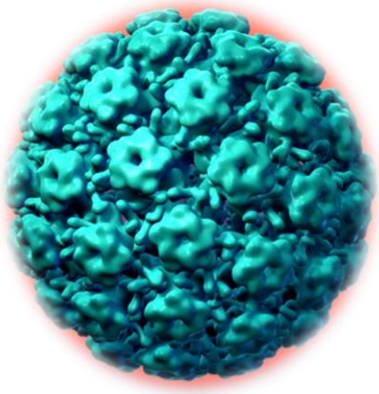
Bezpieczeństwo szczepień przeciw zakażeniom HPV



Przegląd danych na temat bezpieczeństwa 4-walentnej szczepionki przeciw HPV 4vHPV); 2006-2015

- 7 badań klinicznych 3 fazy (> 29 000 kobiet i mężczyzn w wieku 9-45 lat) – szczepionka była dobrze tolerowana
- szczepionkę wprowadzono do narodowych programów szczepień na całym świecie – podano ponad 178 milionów dawek
- bezpieczeństwo 4vHPV monitorowano w ciągu 9 lat po rejestracji, w tym w ponad 15 badaniach klinicznych w grupie > 1 miliona dzieci, nastolatków i dorosłych
- większość badań prowadzono w populacji osób zdrowych, ale prowadzono też takie, w których uczestniczyły ciężarne kobiety, zakażeni HIV, pacjenci z toczniem rumieniowatym

The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 34, Number 9, September 2015

Przegląd danych na temat bezpieczeństwa 4-walentnej szczepionki przeciw HPV; 206-2015

WNIOSKI:

- tylko omdlenia i zakażenia skóry miały związek ze szczepieniem

- intensywnie badano:
  - przebieg i zakończenie ciąży,
  - choroby autoimmunizacyjne, w tym zespół Guillain-Barre,
  - stwardnienie rozsiane,
  - anafilaksję,
  - zakrzepicę żylną,
  - udar

nie zaobserwowano wzrostu częstości tych przypadków w stosunku do okresu przed wprowadzeniem szczepienia HPV.

The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 34, Number 9, September 2015

Bezpieczeństwo 9-walentnej szczepionki przeciw HPV

Table 4. Adverse Events.*

Event	9vHPV Vaccine (N=7071)	qHPV Vaccine (N=7078)
	no. of participants (%)	
Participants with one or more adverse events†	6640 (93.9)	6419 (90.7)
Injection-site event‡	6414 (90.7)	6012 (84.9)
Pain§	6356 (89.9)	5910 (83.5)
Mild	3754 (53.1)	4043 (57.1)
Moderate	2300 (32.5)	1682 (23.8)
Severe	302 (4.3)	185 (2.6)
Swelling	2830 (40.0)	2035 (28.8)
Mild: 0 to ≤2.5 cm	1958 (27.7)	1594 (22.5)
Moderate: >2.5 cm to ≤5.0 cm	597 (8.4)	332 (4.7)
Severe: >5.0 cm	272 (3.8)	109 (1.5)
Unknown	3 (0)	0 (0)
Erythema	2407 (34.0)	1810 (25.6)
Mild: 0 to ≤2.5 cm	1921 (27.2)	1555 (22.0)
Moderate: >2.5 cm to ≤5.0 cm	370 (5.2)	197 (2.8)
Severe: >5 cm	114 (1.6)	57 (0.8)
Unknown	2 (0)	1 (0)
Pruritus§	388 (5.5)	282 (4.0)
Mild	301 (4.3)	223 (3.2)
Moderate	80 (1.1)	56 (0.8)
Severe	7 (0.1)	3 (0)
Systemic event¶	3948 (55.8)	3883 (54.9)
Any vaccine-related systemic event	2086 (29.5)	1929 (27.3)
Headache	1031 (14.6)	969 (13.7)
Pyrexia	357 (5.0)	301 (4.3)
Nausea	311 (4.4)	261 (3.7)
Dizziness	211 (3.0)	197 (2.8)
Fatigue	166 (2.3)	150 (2.1)
Serious event	233 (3.3)	183 (2.6)
Vaccine-related event	2 (0)	2 (0)
Death‖	5 (0.1)	5 (0.1)
Discontinuation due to adverse event**	8 (0.1)	4 (0.1)
Vaccine-related event	5 (0.1)	3 (0)
Serious event	3 (0)	1 (0)
Serious vaccine-related event	1 (0)	0 (0)

Żaden ze zgonów nie miał związku ze szczepieniem.

9vHPV: samobójstwo (15 dni po 1 dawce), ostra białaczka limfoblastyczna (27 dni po 3 dawce), wypadek drogowy (226 dni po 3 dawce), wstrząs septyczny (531 dni po 3 dawce), śmierć nagła (678 dni po 3 dawce)

4vHPV: wypadek lotniczy (7 dni po 3 dawce), uszkodzenie rdzenia kręgowego (141 dni po 3 dawce), gruczolakorak żołądka (403 dni po 3 dawce), uszkodzenie odcinka szyjnego rdzenia kręgowego (811 dni po 3 dawce), krwotok mózgowy (1114 dni po 3 dawce)

N Engl J Med 2015;372:711-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1405044

Bezpieczeństwo szczepionek przeciw zakażeniom HPV
Amerykańska Akademia Pediatrii

- Szczepionki przeciw zakażeniom HPV (2vHPV, 4vHPV, 9vHPV) są dobrze tolerowane

- Nie ma związku między szczepieniem a:
  - występowaniem chorób autoimmunologicznych
  - Zespołem przedwczesnego wygasania czynności jajników
  - Zgonem

- Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi szczepionki 2-walentnej i 4-walentnej są:
  - Reakcje miejscowe
  - Zawroty i bóle głowy
  - Omdlenia i nudności

  9-walentnej:
  - Ból w miejscu podania (o umiarkowanym nasileniu)
  - Obrzęk i zaczerwienienie

https://www.aap.org/en-us/Documents/hpv_vaccine_safety_faq.pdf **data odwiedzin strony 4.04.2016**

Bezpieczeństwo szczepionek przeciw zakażeniom HPV
Europejska Agencja ds. Leków

- Eksperci EMA, w oparciu o wnikliwą analizę:
  - danych z badań klinicznych (przed rejestracyjnych),
  - Zgłoszeń działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu oraz
  - doniesień literaturowych

- Stwierdzili, że nie ma związku przyczynowo-skutkowego między szczepieniem przed zakażeniami HPV a występowaniem:

  - zespołu tachykardii postawno-ortostatycznej (POTS)
  - Kompleksowego zespołu bólu regionalnego (algodystroficznego, CRPS)

- Częstość występowania POTS i CRPS w grupie szczepionej nie różni się od tej, obserwowanej w populacji generalnej, w tej grupie wiekowej.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp%3Fcurl%3Dpages/medicines/human/referrals/Human_papillomavirus_vaccines/human_referral_prac_000053.jsp%26mid%3DWC0b01ac05805c516f
data odwiedzin strony 4.04.2016

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.
Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.
Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gardasil 9 zawiesina do wstrzykiwań
9-walentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (Rekombinowana, adsorbowana)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera około:

Białko L1[2,3] wirusa brodawczaka ludzkiego[1] typu 6	30 mikrogramów
Białko L1[2,3] wirusa brodawczaka ludzkiego[1] typu 11	40 mikrogramów
Białko L1[2,3] wirusa brodawczaka ludzkiego[1] typu 16	60 mikrogramów
Białko L1[2,3] wirusa brodawczaka ludzkiego[1] typu 18	40 mikrogramów
Białko L1[2,3] wirusa brodawczaka ludzkiego[1] typu 31	20 mikrogramów
Białko L1[2,3] wirusa brodawczaka ludzkiego[1] typu 33	20 mikrogramów
Białko L1[2,3] wirusa brodawczaka ludzkiego[1] typu 45	20 mikrogramów
Białko L1[2,3] wirusa brodawczaka ludzkiego[1] typu 52	20 mikrogramów
Białko L1[2,3] wirusa brodawczaka ludzkiego[1] typu 58	20 mikrogramów

[1]Wirus brodawczaka ludzkiego (ang. *Human Papillomavirus*) = HPV.
[2]Białko L1 w postaci wirusopodobnych cząsteczek wytwarzanych w komórkach drożdży (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Szczep 1895)) technologią rekombinacji DNA.
[3]Adsorbowane na adiuwancie, amorficznym hydroksyfosforanosiarczanie glinu (0,5 miligrama Al).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.
Klarowny płyn z białym osadem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka Gardasil 9 jest wskazana do czynnego uodparniania osób w wieku od 9 lat przeciw następującym chorobom wywoływanym przez wirusa HPV:
•zmiany przednowotworowe oraz rak szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu, wywoływane przez szczepionkowe typy HPV
•brodawki narządów płciowych (kłykcin kończystych) wywoływane przez określone typy wirusa HPV.
W celu uzyskania istotnych informacji dotyczących danych, na których oparto te wskazania patrz punkty 4.4 i 5.1.

Zastosowanie szczepionki Gardasil 9 powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Szczepienie pierwotne składa się z 3 oddzielnych dawek po 0,5 ml podawanych według następującego schematu: 0, 2, 6 miesięcy.
Jeśli konieczny jest inny schemat szczepienia, druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej trzy miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku.
Nie określono, czy istnieje potrzeba podania dawki przypominającej.
Zaleca się, aby osoby, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki Gardasil 9, ukończyły 3-dawkowy cykl szczepień, stosując szczepionkę Gardasil 9 (patrz punkt 4.4).
Dla szczepionki Gardasil 9 nie przeprowadzono badań z wykorzystaniem schematu mieszanego (zamiennego stosowania) szczepionek przeciwko wirusowi HPV.
Osoby wcześniej zaszczepione według schematu 3-dawkowego szczepionką czterowalentną przeciw wirusowi HPV typu 6, 11, 16 i 18 (Gardasil lub Silgard), zwaną dalej szczepionką qHPV, mogą otrzymać 3 dawki szczepionki Gardasil 9 (patrz punkt 5.1).
Dzieci i młodzież (dzieci w wieku <9 lat)
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Gardasil 9 u dzieci w wieku poniżej 9 lat. Nie ma dostępnych danych (patrz punkt 5.1).
Kobiety w wieku ≥27 lat
Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Gardasil 9 u kobiet w wieku 27 lat i starszych (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Szczepionkę należy podawać w formie wstrzyknięcia domięśniowego. Preferowanym miejscem podania jest okolica mięśnia naramiennego górnej części ramienia lub górna, przednio-boczna część uda.
Szczepionki Gardasil 9 nie wolno podawać donaczyniowo, podskórnie lub śródskórnie. Nie należy mieszać szczepionki Gardasil 9 z jakąkolwiek inną szczepionką i roztworem w tej samej strzykawce.
Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Osoby, u których po wcześniejszym podaniu szczepionki Gardasil 9 lub Gardasil/Silgard wystąpiła nadwrażliwość, nie powinny otrzymać szczepionki Gardasil 9.

4.4

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podejmując decyzję o zaszczepieniu określonej osoby, należy wziąć pod uwagę ryzyko jej wcześniejszego kontaktu z wirusem HPV oraz potencjalne korzyści z zaszczepienia.

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zawsze zapewnić dostęp do właściwego leczenia oraz opiekę na wypadek wystąpienia rzadkiej reakcji anafilaktycznej spowodowanej podaniem szczepionki.

Omdlenie, związane niekiedy z upadkiem, może nastąpić po każdym szczepieniu lub nawet przed podaniem jakiejkolwiek szczepionki, zwłaszcza w przypadku młodzieży, jako psychogenna reakcja na wkłucie igły. Omdleniu może towarzyszyć kilka objawów neurologicznych takich jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje i toniczno-kloniczne ruchy kończyn w czasie odzyskiwania przytomności. Dlatego osoby zaszczepione powinny pozostać pod obserwacją przez około 15 minut po podaniu szczepionki. Ważne jest, aby istniały procedury zapobiegania urazom w wyniku omdlenia.

Należy przełożyć termin podania szczepionki u osób, u których występują ciężkie choroby przebiegające z wysoką gorączką. Jednakże obecność niewielkiego zakażenia, takiego jak łagodne zakażenie górnych dróg oddechowych lub stan podgorączkowy, nie są przeciwwskazaniem do zaszczepienia.

Podobnie jak w przypadku jakiejkolwiek szczepionki, zaszczepienie szczepionką Gardasil 9 może nie być skuteczną ochroną u wszystkich zaszczepionych.

Szczepionka będzie chroniła wyłącznie przed chorobami, które wywoływane są przez typy wirusa HPV, przeciwko którym skierowana jest szczepionka (patrz punkt 5.1). Z tego względu należy w dalszym ciągu stosować środki ostrożności przeciw chorobom przenoszonym drogą płciową.

Szczepionka jest przeznaczona wyłącznie do stosowania profilaktycznego i nie wpływa na aktywne zakażenia HPV, ani na stwierdzoną kliniczną postać choroby. Nie wykazano leczniczego działania szczepionki. Z tego względu szczepionka nie jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy, zmian dysplastycznych dużego stopnia szyjki macicy, sromu i pochwy czy brodawek narządów płciowych. Nie jest również przeznaczona do zapobiegania rozwojowi innych wykrytych zmian, związanych z wirusem HPV.

Gardasil 9 nie zapobiega wystąpieniu zmian wywoływanych przez szczepionkowe typy HPV u osób, które w momencie zaszczepienia były zakażone wirusem HPV tego typu (patrz punkt 5.1).

Szczepienie nie zastępuje rutynowych badań szyjki macicy. Ponieważ żadna szczepionka nie jest skuteczna w 100%, a Gardasil 9 nie zapewni ochrony przed każdym typem HPV, ani przed istniejącymi w momencie zaszczepienia zakażeniami HPV, rutynowe badania przesiewowe szyjki macicy pozostają niezwykle ważne i powinny być prowadzone zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Nie ma danych dotyczących stosowania szczepionki Gardasil 9 u osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną. Bezpieczeństwo stosowania i immunogenność szczepionki qHPV oceniono u osób w wieku od 7 do 12 lat ze stwierdzonym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) (patrz punkt 5.1).

U osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną w wyniku stosowania silnego leczenia immunosupresyjnego, wady genetycznej, zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) bądź z innych przyczyn, może nie wystąpić odpowiedź na szczepienie.

Szczepionkę należy stosować ostrożnie u osób z trombocytopenią lub innymi zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ po podaniu domięśniowym może u tych osób wystąpić krwawienie.

Obecnie prowadzone są długoterminowe badania kontrolne mające na celu określenie czasu trwania ochrony poszczepiennej. (Patrz punkt 5.1).

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, immunogenności lub skuteczności potwierdzających możliwość zamiennego stosowania szczepionki Gardasil 9 z dwuwalentnymi lub czterowalentnymi szczepionkami przeciw HPV.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bezpieczeństwo stosowania oraz immunogenność nie były przedmiotem badań klinicznych u osób, które otrzymały immunoglobuliny lub produkty krwiopochodne w ciągu 3 miesięcy przed szczepieniem.

Stosowanie z innymi szczepionkami

Gardasil 9 może być podawany jednocześnie z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki przeciw błonicy (d) i tężcowi (T) oraz krztuścowi [komponent bezkomórkowy] (ap) i (lub) poliomyelitis [inaktywowanej] (IPV) (szczepionki dTap, dT-IPV, dTap-IPV), bez istotnego wpływu na odpowiedź immunologiczną na jakikolwiek ze składników którejkolwiek ze szczepionek. Jest to oparte na wynikach badania klinicznego, w którym skojarzona szczepionka dTap-IPV podawana była jednocześnie z pierwszą dawką szczepionki Gardasil 9 (patrz punkt 4.8).

Stosowanie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

W badaniach klinicznych 60,2% kobiet w wieku 16 do 26 lat, które otrzymywały Gardasil 9, stosowało hormonalne środki antykoncepcyjne podczas okresu szczepień w ramach badań klinicznych. Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie miało wpływu na swoistą odpowiedź immunologiczną na Gardasil 9.

4.6Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań szczepionki w okresie ciąży wskazują, że Gardasil 9 nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/noworodka (patrz punkt 5.1).

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Jednak dane te są uznawane za niewystarczające, aby zalecić stosowanie szczepionki Gardasil 9 w okresie ciąży. Termin szczepienia należy przełożyć do czasu zakończenia ciąży (patrz punkt 5.1).

Stosowanie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

W badaniach klinicznych 60,2% kobiet w wieku 16 do 26 lat, które otrzymywały Gardasil 9, stosowało hormonalne środki antykoncepcyjne podczas okresu szczepień w ramach badań klinicznych. Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie miało wpływu na swoistą odpowiedź immunologiczną na Gardasil 9.

4.6Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań szczepionki w okresie ciąży wskazują, że Gardasil 9 nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/noworodka (patrz punkt 5.1).

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Jednak dane te są uznawane za niewystarczające, aby zalecić stosowanie szczepionki Gardasil 9 w okresie ciąży. Termin szczepienia należy przełożyć do czasu zakończenia ciąży (patrz punkt 5.1).

Karmienie piersią

Gardasil 9 może być stosowany podczas karmienia piersią.

Łącznie 92 kobiety karmiły piersią podczas okresu szczepień w ramach badań klinicznych szczepionki Gardasil 9. W badaniach immunogenność szczepionki u kobiet karmiących piersią była porównywalna do obserwowanej u kobiet, które podczas podania szczepionki nie karmiły piersią. Ponadto, profil działań niepożądanych u kobiet karmiących piersią był porównywalny do obserwowanego u kobiet z całej populacji objętej badaniem bezpieczeństwa. U dzieci karmionych piersią podczas okresu szczepień nie wystąpiły żadne ciężkie działania niepożądane.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu szczepionki Gardasil 9 na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Gardasil 9 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Niektóre objawy wymienione w punkcie 4.8 „Działania niepożądane” mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

Działania niepożądane

A. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W 7 badaniach klinicznych osobom badanym podawano Gardasil 9 w dniu włączenia do badania oraz około 2 i 6 miesięcy później. Bezpieczeństwo stosowania oceniano przy użyciu karty szczepień (ang. VRC, *vaccination report card*) w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni po każdym wstrzyknięciu szczepionki Gardasil 9. W sumie 15 776 osób otrzymało szczepionkę Gardasil 9 (10 495 osób w wieku 16 do 26 lat oraz 5281 osób z populacji młodzieży w wieku 9 do 15 lat w chwili włączenia do badania). Niewielka liczba osób (0,1%) wycofała się z badania z powodu działań niepożądanych.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem szczepionki Gardasil 9 należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia (84,8% zaszczepionych w okresie 5 dni po podaniu szczepionki) oraz ból głowy (13,2% zaszczepionych w okresie 15 dni po podaniu szczepionki). Te działania niepożądane miały zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie.

B. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Badania kliniczne

Działania niepożądane, których związek ze szczepieniem uznano za co najmniej możliwy, podzielono na następujące kategorie według częstości występowania.

Częstości występowania są podane jako:

Bardzo często (≥1/10)

Często (≥1/100 do <1/10)

bela 1: Działania niepożądane obserwowane po podaniu szczepionki Gardasil 9 występujące z częstością co najmniej 1,0% w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	**Ból głowy**
	Często	**Zawroty głowy**
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	**Nudności**
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	**W miejscu wstrzyknięcia: ból, obrzęk, rumień**
	Często	**Gorączka, zmęczenie, W miejscu wstrzyknięcia: świąd, zasinienie**

W badaniu klinicznym z udziałem 1053 zdrowych osób z populacji młodzieży w wieku 11–15 lat jednoczesne podanie pierwszej dawki szczepionki Gardasil 9 z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi [komponent bezkomórkowy] oraz poliomyelitis [inaktywowanej] wykazało większą częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia (obrzęk, rumień), bólu głowy i gorączki. Obserwowane różnice wynosiły <10% i u większości osób działania niepożądane miały nasilenie łagodne do umiarkowanego (patrz punkt 4.5).

Dane uzyskane po wprowadzeniu szczepionki do obrotu

W okresie po wprowadzeniu do obrotu szczepionki qHPV spontanicznie zgłoszono następujące działania niepożądane i mogą one także występować po wprowadzeniu do obrotu szczepionki Gardasil 9. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania z okresu po wprowadzeniu do obrotu szczepionki qHPV odnoszą się także do szczepionki Gardasil 9, ponieważ szczepionki te zawierają białka L1 tych samych 4 typów wirusa HPV.

Ponieważ te działania były zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieokreślonej wielkości, nie można w sposób wiarygodny określić częstości ich występowania lub ustalić, dla wszystkich przypadków, związku przyczynowego ze stosowaniem szczepionki.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: idiopatyczna plamica małopłytkowa, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i (lub) rzekomoanafilaktyczne.

Zaburzenia układu nerwowego: ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia, zespół Guillain-Barré, omdlenia, którym czasem towarzyszą ruchy toniczno-kloniczne.

Zaburzenia żołądka i jelit: wymioty.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból stawów, ból mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: astenia, dreszcze, złe samopoczucie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9Przedawkowanie

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionki, szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka, kod ATC: J07BM03

Mechanizm działania

Gardasil 9 jest zawierającą adiuwant, niezakaźną, rekombinowaną, 9–walentną szczepionką otrzymaną z wysokooczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek (ang. VLPs, *virus-like particles*) głównego białka L1 kapsydu tych samych czterech typów wirusa HPV (6, 11, 16, 18), które są zawarte w szczepionce qHPV Gardasil lub Silgard, oraz pięciu dodatkowych typów wirusa HPV (31, 33, 45, 52, 58). Wykorzystano w niej ten sam adiuwant, amorficzny hydroksyfosforanosiarczan glinu, co w szczepionce qHPV. Wirusopodobne cząsteczki nie mają zdolności zakażania komórek, namnażania się ani wywoływania choroby. Uważa się, że skuteczność szczepionek opartych na L1 VLP jest związana z rozwojem humoralnej odpowiedzi immunologicznej.

Na podstawie badań epidemiologicznych oczekuje się, że szczepionka Gardasil 9 chroni przed typami wirusa HPV, które powodują około: 90% przypadków raka szyjki macicy, ponad 95% przypadków raka gruczołowego in situ (ang. AIS, *adenocarcinoma in situ*), 75–85% przypadków śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy dużego stopnia (CIN 2/3), 85–90% przypadków raka sromu, 90–95% przypadków śródnabłonkowej neoplazji sromu dużego stopnia (VIN 2/3), 80–85% przypadków raka pochwy, 75–85% przypadków śródnabłonkowej neoplazji pochwy dużego stopnia (VaIN 2/3),

90–95% przypadków raka odbytnicy, 85–90% przypadków śródnabłonkowej neoplazji odbytu dużego stopnia (AIN2/3) związanych z zakażeniem HPV i 90% przypadków brodawek narządów płciowych.

Wskazanie do stosowania szczepionki Gardasil 9 opiera się na:

równoważnej immunogenności szczepionki Gardasil 9 ze szczepionką qHPV wobec wirusa HPV typu 6, 11, 16 i 18 u dziewcząt i kobiet w wieku 9 do 26 lat; pozwala to oszacować, że skuteczność szczepionki Gardasil 9 przeciwko utrzymującemu się zakażeniu i chorobie związanej z zakażeniem wirusem HPV typu 6, 11, 16 lub 18 jest porównywalna do obserwowanej w przypadku szczepionki qHPV.

wykazaniu skuteczności wobec utrzymującego się zakażenia i choroby związanej z zakażeniem wirusem HPV typu 31, 33, 45, 52 i 58 u dziewcząt i kobiet w wieku 16 do 26 lat oraz

wykazaniu równoważnej immunogenności przeciwko typom wirusa HPV zawartym w szczepionce Gardasil 9 u chłopców i dziewcząt w wieku 9 do 15 lat oraz mężczyzn w wieku 16 do 26 lat w porównaniu z dziewczętami i kobietami w wieku 16 do 26 lat. Badania kliniczne dotyczące szczepionki qHPV

Skuteczność u kobiet i mężczyzn w wieku 16–26 lat

Skuteczność oceniano w 6 kontrolowanych placebo, podwójnie zaślepionych, randomizowanych badaniach klinicznych fazy II i III obejmujących 28 413 osób (20 541 dziewcząt i kobiet w wieku 16 do 26 lat oraz 4055 chłopców i mężczyzn w wieku 16 do 26 lat). Szczepionka qHPV była skuteczna w zmniejszaniu częstości występowania CIN (dowolnego stopnia, w tym CIN 2/3); AIS; brodawek narządów płciowych; VIN 2/3 oraz VaIN 2/3 związanych z zakażeniem wirusem HPV typu 6, 11, 16 lub 18 u tych dziewcząt i kobiet, które miały negatywny wynik badania PCR i były seronegatywne w chwili przystąpienia do badania (Tabela 2). Szczepionka qHPV była skuteczna w zmniejszaniu częstości występowania brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem wirusem HPV typu 6 i 11 u tych chłopców i mężczyzn, którzy mieli negatywny wynik badania PCR i byli seronegatywni w chwili przystąpienia do badania. Nie wykazano skutecznej ochrony przeciw neoplazji śródnabłonkowej prącia/krocza/okolic odbytu (PIN) stopnia 1/2/3 lub rakowi prącia/krocza/okolic odbytu, ponieważ zbyt mała liczba przypadków uniemożliwiała osiągnięcie istotności statystycznej (Tabela 2). Szczepionka qHPV była skuteczna w zmniejszaniu częstości występowania śródnabłonkowej neoplazji odbytu (ang. AIN) 2 i 3 stopnia związanej z zakażeniem wirusem HPV typu 6, 11, 16 i 18 u tych chłopców i mężczyzn, którzy mieli negatywny wynik badania PCR i byli seronegatywni w chwili przystąpienia do badania (Tabela 2).

Tabela 2: Analiza skuteczności szczepionki qHPV w populacji PPE* wobec typów wirusa HPV zawartych w szczepionce

Punkty końcowe dotyczące choroby	Szczepionka qHPV		Placebo		Skuteczność (95% CI)
	N	Liczba przypadków	N	Liczba przypadków	
Dziewczęta i kobiety w wieku 16 do 26 lat†					
CIN 2/3 lub AIS związane z zakażeniem wirusem HPV typu 16 lub 18	8493	2	8464	112	**98,2 (93,5; 99,8)**
CIN (CIN 1, CIN 2/3) lub AIS związane z zakażeniem wirusem HPV typu 6, 11, 16 lub 18	7864	9	7865	225	**96,0 (92,3; 98,2)**
VIN 2/3 związane z zakażeniem wirusem HPV typu 6, 11, 16 lub 18	7772	0	7744	10	**100,0 (67,2; 100,0)**
VaIN 2/3 związane z zakażeniem wirusem HPV typu 6, 11, 16 lub 18	7772	0	7744	9	**100,0 (55,4; 100,0)**
Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem wirusem HPV typu 6, 11, 16 lub 18	7900	2	7902	193	**99,0 (96,2; 99,9)**
Chłopcy i mężczyźni w wieku 16 do 26 lat					
Zmiany w obrębie zewnętrznych narządów płciowych związane z zakażeniem wirusem HPV typu 6, 11, 16 lub 18	1394	3	1404	32	**90,6 (70,1; 98,2)**
Brodawki narządów płciowych związane z zakażeniem wirusem HPV typu 6, 11, 16 lub 18	1394	3	1404	28	**89,3 (65,3; 97,9)**
PIN 1/2/3 związane z zakażeniem wirusem HPV typu 6, 11, 16 lub 18	1394	0	1404	4	**100,0 (-52,1; 100,0)**
AIN 2/3 związane z zakażeniem wirusem HPV typu 6, 11, 16 lub 18	**194**	**3**	**208**	**13**	**74,9 (8,8; 95,4)**

***Populacja PPE składała się z osób, które otrzymały wszystkie 3 dawki szczepionki w ciągu 1 roku od włączenia do badania, u których nie stwierdzono większych odstępstw od protokołu badania i które nie były wcześniej leczone (ujemny wynik badania PCR i seronegatywność) na odpowiednie typy HPV (typy 6, 11, 16 i 18) przed przyjęciem 1. dawki i w ciągu 1 miesiąca po podaniu 3. dawki (7. miesiąc).**
†Analizy połączonych badań były zaplanowane w sposób prospektywny i obejmowały wykorzystanie podobnych kryteriów włączenia do badania.
N = liczba pacjentów, którzy byli na co najmniej 1 wizycie kontrolnej po 7. miesiącu.
CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*).

Skuteczność u kobiet w wieku 24–45 lat

Skuteczność szczepionki qHPV u kobiet w wieku 24 do 45 lat oceniono w 1 badaniu klinicznym fazy III z grupą kontrolną placebo, podwójnie ślepą próbą i randomizacją (Protokół 019, FUTURE III) przeprowadzonym z udziałem 3817 kobiet.

W populacji PPE skuteczność szczepionki qHPV wobec łącznej częstości występowania utrzymującego się zakażenia, brodawek narządów płciowych, zmian w obrębie sromu i pochwy, CIN dowolnego stopnia, AIS i raka szyjki macicy związanych z zakażeniem wirusem HPV typu 6, 11, 16 lub 18 wynosiła 88,7% (95% CI: 78,1; 94,8). Skuteczność szczepionki qHPV wobec łącznej częstości występowania utrzymującego się zakażenia, brodawek narządów płciowych, zmian w obrębie sromu i pochwy, CIN dowolnego stopnia, AIS i raka szyjki macicy związanych z zakażeniem wirusem HPV typu 16 lub 18 wynosiła 84,7% (95% CI: 67,5; 93,7).

Długoterminowe badania skuteczności

Podgrupa pacjentów jest obecnie objęta obserwacją prowadzoną przez okres od 10 do 14 lat po podaniu szczepionki qHPV pod kątem bezpieczeństwa stosowania, immunogenności i ochrony przeciwko chorobom klinicznym związanym z zakażeniem HPV typu 6, 11, 16, 18.

Trwałość odpowiedzi immunologicznej obserwowano przez 8 lat u młodzieży, która w chwili szczepienia miała 9-15 lat; 9 lat u kobiet, które w chwili szczepienia miały 16–23 lata; 6 lat u mężczyzn, którzy w chwili szczepienia mieli 16–23 lata oraz u kobiet, które w chwili szczepienia miały 24–45 lat.

Ochrona kliniczna była obserwowana u wszystkich pacjentów (w tym osób seronegatywnych wobec HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18): nie stwierdzono żadnych przypadków chorób związanych z zakażeniem wirusem HPV po okresie obserwacji wynoszącym około 6,9 roku u dziewcząt, które w chwili szczepienia miały 9–15 lat; 6,5 roku u chłopców, którzy w chwili szczepienia mieli 9–15 lat; 8 lat u kobiet, które w chwili szczepienia miały 16–23 lata; 6 lat u mężczyzn, którzy w chwili szczepienia mieli 16–26 lat oraz u kobiet, które w chwili szczepienia miały 24–45 lat.

Skuteczność u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV

Bezpieczeństwo stosowania i immunogenność szczepionki qHPV potwierdzono w badaniu z udziałem 126 osób w wieku od 7–12 lat zakażonych wirusem HIV z wyjściowym odsetkiem komórek CD4 ≥15 i co najmniej 3 miesięcznym leczeniem przeciwretrowirusowym o dużej aktywności (ang. HAART, *highly active antiretroviral therapy*) w przypadku osób z odsetkiem komórek CD4 <25
(z których 96 otrzymało szczepionkę qHPV). Serokonwersja względem wszystkich czterech antygenów wystąpiła u ponad 96% osób. Średnie wartości geometryczne miana przeciwciał (ang. GMTs, *Geometric Mean Titers*) były nieco niższe niż odnotowane w innych badaniach u osób w tym samym wieku niezakażonych wirusem HIV. Kliniczne znaczenie słabszej odpowiedzi jest nieznane. Profil bezpieczeństwa stosowania był zbliżony do obserwowanego w innych badaniach u osób niezakażonych wirusem HIV. Szczepienie nie miało wpływu na odsetek komórek CD4, ani poziom RNA HIV w osoczu.

Badania kliniczne dotyczące szczepionki Gardasil 9

Skuteczność i (lub) immunogenność szczepionki Gardasil 9 oceniono w siedmiu badaniach klinicznych. Badania kliniczne oceniające skuteczność szczepionki Gardasil 9 względem placebo były niedopuszczalne, ponieważ szczepienie przeciwko HPV jest zalecane i realizowane w wielu krajach w celu zabezpieczenia przed zakażeniem wirusem HPV i wywoływanymi chorobami.

Z tego względu podstawowe badanie kliniczne (Protokół 001) oceniało skuteczność szczepionki Gardasil 9 z zastosowaniem szczepionki porównawczej w postaci szczepionki qHPV.

Skuteczność wobec wirusa HPV typu 6, 11, 16 i 18 była oceniana przede wszystkim z wykorzystaniem strategii zbieżności, która wykazała porównywalną immunogenność (mierzoną za pomocą średnich wartości geometrycznych miana przeciwciał) (ang. GMT) szczepionki Gardasil 9 w porównaniu ze szczepionką qHPV (Protokół 001 i GDS01C/Protokół 009).

W badaniu podstawowym (Protokół 001) skuteczność szczepionki Gardasil 9 wobec wirusa HPV typu 31, 33, 45, 52 i 58 oceniono w porównaniu ze szczepionką qHPV u kobiet w wieku 16 do 26 lat (N=14 204: 7099 przyjęło Gardasil 9; 7105 przyjęło szczepionkę qHPV).

Protokół 002 oceniał immunogenność szczepionki Gardasil 9 u dziewcząt i chłopców w wieku 9 do 15 lat oraz kobiet w wieku 16 do 26 lat (N=3066: 1932 dziewcząt, 666 chłopców i 468 kobiet, którym podano Gardasil 9).

Protokół 003 oceniał immunogenność szczepionki Gardasil 9 u mężczyzn w wieku 16 do 26 lat i kobiet w wieku 16 do 26 lat (1103 mężczyzn heteroseksualnych [ang. HM, *Heterosexual Men*]; 313 mężczyzn homoseksualnych [ang. MSM, *Men Who Have Sex with Men*] i 1099 kobiet, którym podano Gardasil 9).

Protokoły 005 i 007 oceniały szczepionkę Gardasil 9 podawaną jednocześnie ze szczepionkami zalecanymi rutynowo u dziewcząt i chłopców w wieku 11 do 15 lat (N=2295).

Protokół 006 oceniał szczepionkę Gardasil 9 u dziewcząt i kobiet w wieku 12 do 26 lat zaszczepionych wcześniej szczepionką qHPV (N=921; 615 otrzymało Gardasil 9, a 306 otrzymało placebo).

GDS01C/Protokół 009 oceniał immunogenność szczepionki Gardasil 9 u dziewcząt w wieku 9 do 15 lat (N=600; 300 otrzymało Gardasil 9, a 300 otrzymało szczepionkę qHPV).

Badania wykazujące skuteczność szczepionki Gardasil 9 wobec wirusa HPV typu 6, 11, 16 i 18

Porównanie szczepionki Gardasil 9 ze szczepionką qHPV w odniesieniu do wirusa HPV typu 6, 11, 16 i 18 przeprowadzono w populacji kobiet w wieku 16 do 26 lat z Protokołu 001 oraz dziewcząt w wieku 9 do 15 lat z badania GDS01C/Protokołu 009.

Statystyczną analizę równoważności przeprowadzono w 7. miesiącu. Porównywała ona średnie wartości geometryczne miana przeciwciał przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 i przeciw HPV 18 w teście cLIA u osób, które otrzymały Gardasil 9 oraz u tych, którym podano Gardasil. Odpowiedzi immunologiczne mierzone za pomocą średnich wartości geometrycznych miana przeciwciał dla szczepionki Gardasil 9 były równoważne do obserwowanych w przypadku szczepionki Gardasil (Tabela 3). W badaniach klinicznych, do 7. miesiąca u 99,6% do 100% osób, które otrzymały Gardasil 9 we wszystkich badanych grupach stwierdzono seropozytywność dla przeciwciał przeciwko wszystkim 9 typom zawartym w szczepionce.

Tabela 3: Porównanie odpowiedzi immunologicznych (na podstawie cLIA) między szczepionką Gardasil 9 a szczepionką qHPV dla wirusa HPV typu 6, 11, 16 i 18 w populacji PPI* dziewcząt i kobiet w wieku 9 do 26 lat

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

*W skład populacji PPI wchodziły osoby, które otrzymały wszystkie trzy szczepionki w określonych dniach, u których nie wystąpiły poważne odstępstwa od protokołu badania, które spełniały ustalone kryteria dotyczące odstępu między wizytą w 6. miesiącu i 7. miesiącu, nie stwierdzono u nich (PCR–negatywne i seronegatywne) odpowiednich typów wirusa HPV (typy 6, 11, 16 i 18) przed przyjęciem 1. dawki, a w grupie dziewcząt i kobiet w wieku 16 do 26 lat były PCR–negatywne wobec odpowiednich typów wirusa HPV przez jeden miesiąc po przyjęciu 3. dawki (7. miesiąc).
§mMU = Jednostki milli–Merck.
¶wartość p <0,001.
CI = Przedział ufności (ang. *confidence interval*).
GMT = Średnie wartości geometryczne miana przeciwciał.
cLIA = Kompetencyjna próba immunologiczna w technologii Luminex.
N = Liczba osób losowo przydzielonych do odpowiedniej grupy szczepionej, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę.
n = Liczba osób objętych analizą.

Badania wykazujące skuteczność szczepionki Gardasil 9 wobec wirusa HPV typu 31, 33, 45, 52 i 58

Skuteczność szczepionki Gardasil 9 u kobiet w wieku 16 do 26 lat oceniano w badaniu klinicznym z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i kontrolą aktywną szczepionką porównawczą (Protokół 001) przeprowadzonym z udziałem 14 204 kobiet (Gardasil 9 = 7099; szczepionka qHPV = 7105). Okres obserwacji pacjentów wynosił maksymalnie 54 miesiące (mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 40 miesięcy).

Szczepionka Gardasil 9 była skuteczna w zapobieganiu utrzymującego się zakażenia i chorobie związanej z zakażeniem wirusem HPV typu 31, 33, 45, 52 i 58 (Tabela 4). Szczepionka Gardasil 9 zmniejszała także częstość występowania nieprawidłowości w teście Pap, zabiegów w obrębie szyjki macicy i zewnętrznych narządów płciowych (np. biopsji) oraz inwazyjnego leczenia zmian szyjki macicy związanych z zakażeniem wirusem HPV typu 31, 33, 45, 52 i 58 (Tabela 4).

Tabela 4: Analiza skuteczności szczepionki Gardasil 9 wobec wirusa HPV typu 31, 33, 45, 52 i 58 w populacji PPE‡ kobiet w wieku 16 do 26 lat

Punkt końcowy dotyczący choroby	**Gardasil 9 N=7099**		**Szczepionka qHPV N=7105**		**Skuteczność, %** (95% CI)**
	n	Liczba przypadków*	n	Liczba przypadków*	
CIN 2/3, AIS, rak szyjki macicy, VIN 2/3, VaIN 2/3, rak sromu i rak pochwy[α] związane z zakażeniem wirusem HPV typu 31, 33, 45, 52, 58	6016	1	6017	38	97,4 (85,0; 99,9)
CIN 2/3 lub AIS[α] związane z zakażeniem wirusem HPV typu 31, 33, 45, 52, 58	5949	1	5943	35	97,1 (83,5; 99,9)
CIN 2 związany z zakażeniem wirusem HPV typu 31, 33, 45, 52, 58	5949	1	5943	32	96,9 (81,5; 99,8)
CIN 3 związany z zakażeniem wirusem HPV typu 31, 33, 45, 52, 58	5949	0	5943	7	100 (39,4, 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3 związane z zakażeniem wirusem HPV typu 31, 33, 45, 52, 58	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
Utrzymujące się zakażenie ≥6 miesięcy[§] związane z zakażeniem wirusem HPV typu 31, 33, 45, 52, 58	5941	41	5955	946	96,0 (94,6; 97,1)
Utrzymujące się zakażenie ≥12 miesięcy[¶] związane z zakażeniem wirusem HPV typu 31, 33, 45, 52, 58	5941	23	5955	657	96,7 (95,1; 97,9)
Rozpoznanie ASC-US i dodatni wynik testu na HR-HPV lub nieprawidłowości wyższego stopnia w teście Pap[#] związane z zakażeniem wirusem HPV typu 31, 33, 45, 52, 58	5883	37	5882	506	92,9 (90,2; 95,1)
Inwazyjne leczenie zmian szyjki macicy[†] związane z zakażeniem wirusem HPV typu 31, 33, 45, 52 lub 58	6013	4	6014	41	90,2 (75,0; 96,8)

‡W skład populacji PPE wchodziły osoby, które otrzymały wszystkie trzy szczepionki w ciągu jednego roku od rozpoczęcia badania, u których nie wystąpiły poważne odstępstwa od protokołu badania, nie stwierdzono u nich (PCR-negatywne i seronegatywne) odpowiednich typów wirusa HPV (typy 31, 33, 45, 52 i 58) przed przyjęciem 1. dawki, oraz które pozostały PCR-negatywne wobec istotnych typów wirusa HPV przez jeden miesiąc po przyjęciu 3. dawki (7. miesiąc).
N = Liczba osób przydzielonych losowo do odpowiednich grup szczepienia, które otrzymały co najmniej jedno wstrzyknięcie
n = Liczba osób uwzględnionych w analizie

§ Utrzymujące się zakażenie wykryte w próbkach z minimum dwóch kolejnych wizyt, które odbyły się w odstępach 6-miesięcznych (±1 miesiąc).
¶Utrzymujące się zakażenie wykryte w próbkach z minimum trzech kolejnych wizyt, które odbyły się w odstępach 6-miesięcznych (±1 miesiąc).
#Pap = Badanie metodą Papanicolau.
CI = Przedział ufności (ang. *confidence interval*).
ASC-US = Atypowe komórki nabłonka płaskiego o nieokreślonym znaczeniu.
HR = Wysokie ryzyko.
* Liczba pacjentów, którzy byli na ≥1 wizycie kontrolnej po 7. miesiącu
** Okres obserwacji wynosił maksymalnie 54 miesiące po przyjęciu 1. dawki (mediana 4 lata)
α W populacji PPE nie stwierdzono przypadków raka szyjki macicy, VIN2/3 lub raka sromu i pochwy
† elektrokonizacja elektrodą pętlową (LEEP) lub konizacja chirurgiczna

Dodatkowa ocena skuteczności szczepionki Gardasil 9 wobec wirusa HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58

Ze względu na brak możliwości oceny skuteczności szczepionki Gardasil 9 względem placebo przeprowadzono następujące analizy eksploracyjne.

Ocena skuteczności szczepionki Gardasil 9 wobec chorób szyjki macicy dużego stopnia związanych z zakażeniem wirusem HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 w populacji PPE
Skuteczność szczepionki Gardasil 9 wobec CIN 2 i wyższego stopnia związanej z zakażeniem wirusem HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 w porównaniu ze szczepionką qHPV wynosiła 94,4% (95% CI 78,8; 99,0), z liczbą przypadków wynoszącą 2/5952 i 36/5947. Skuteczność szczepionki Gardasil 9 wobec CIN 3 związanej z zakażeniem wirusem HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 w porównaniu ze szczepionką qHPV wynosiła 100% (95% CI 46,3; 100,0), z liczbą przypadków wynoszącą 0/5952 i 8/5947.

Wpływ szczepionki Gardasil 9 na biopsję i inwazyjne leczenie zmian szyjki macicy związane z zakażeniem wirusem HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 w populacji PPE
Skuteczność szczepionki Gardasil 9 pod względem biopsji szyjki macicy związanej z zakażeniem wirusem HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 w porównaniu ze szczepionką qHPV wynosiła 95,9% (95% CI 92,7; 97,9), z liczbą przypadków wynoszącą 11/6016 i 262/6018. Skuteczność
szczepionki Gardasil 9 pod względem inwazyjnego leczenia zmian szyjki macicy (w tym elektrokonizacji elektrodą pętlową [LEEP] lub konizacji chirurgicznej) związanych z zakażeniem wirusem HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 w porównaniu ze szczepionką qHPV wynosiła 90,7% (95% CI 76,3; 97,0), z liczbą przypadków wynoszącą 4/6016 i 43/6018.

Immunogenność

Nie określono minimalnego poziomu przeciwciał przeciwko HPV zapewniającego skuteczną ochronę.

Do określenia immunogenności poszczególnych typów objętych szczepionką wykorzystano testy immunologiczne specyficzne dla typu wirusa ze standardami specyficznymi dla typu wirusa. Próby te mierzą poziom przeciwciał w stosunku do epitopów neutralizujących dla każdego poszczególnego typu wirusa HPV. Skale tych prób odpowiadają każdemu typowi wirusa HPV, zatem porównania między typami i porównania z innymi próbami nie są właściwe.

Odpowiedź immunologiczna na Gardasil 9 w 7. miesiącu we wszystkich badaniach klinicznych

Immunogenność mierzono na podstawie (1) odsetka osób seropozytywnych pod względem przeciwciał przeciwko danemu typowi HPV oraz (2) średnich wartości geometrycznych miana przeciwciał (ang. GMT).

Gardasil 9 indukuje silną odpowiedź przeciwko wirusowi HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 mierzoną w 7. miesiącu (Tabela 5). W badaniach klinicznych, do 7. miesiąca u 99,6% do 100% osób, które otrzymały Gardasil 9 we wszystkich badanych grupach stwierdzono seropozytywność dla przeciwciał przeciwko wszystkim 9 typom zawartym w szczepionce. Średnie wartości geometryczne miana przeciwciał były wyższe u dziewcząt i chłopców niż u kobiet w wieku 16 do 26 lat oraz wyższe u chłopców niż u dziewcząt i kobiet.

Tabela 5: Zestawienie średnich wartości geometrycznych miana przeciwciał przeciw HPV mierzonych metodą cLIA w 7. miesiącu w populacji PPI*

Populacja	N	n	GMT (95% CI) mMU[§]/ml
Przeciw HPV 6			
dziewczęta w wieku 9 do 15 lat	2805	2349	**1744,6 (1684,7; 1806,7)**
chłopcy w wieku 9 do 15 lat	1239	1055	**2085,3 (1984,2; 2191,6)**
kobiety w wieku 16 do 26 lat	7260	4321	**893,7 (873,5; 914,3)**
Przeciw HPV 11			
dziewczęta w wieku 9 do 15 lat	2805	2350	**1289,7 (1244,3; 1336,8)**
chłopcy w wieku 9 do 15 lat	1239	1055	**1469,2 (1397,7; 1544,4)**
kobiety w wieku 16 do 26 lat	7260	4327	**669,3 (653,6; 685,4)**
Przeciw HPV 16			
dziewczęta w wieku 9 do 15 lat	2805	2405	**7159,9 (6919,7; 7408,5)**
chłopcy w wieku 9 do 15 lat	1239	1076	**8444,9 (8054,2; 8854,5)**
kobiety w wieku 16 do 26 lat	7260	4361	**3159,0 (3088,6; 3231,1)**
Przeciw HPV 18			
dziewczęta w wieku 9 do 15 lat	2805	2420	**2085,5 (2002,2; 2172,3)**
chłopcy w wieku 9 do 15 lat	1239	1074	**2620,4 (2474,3; 2775,2)**
kobiety w wieku 16 do 26 lat	7260	4884	**809,9 (789,2; 831,1)**
Przeciw HPV 31			
dziewczęta w wieku 9 do 15 lat	2805	2397	**1883,3 (1811,3; 1958,1)**
chłopcy w wieku 9 do 15 lat	1239	1069	**2173,5 (2057,0; 2296,6)**
kobiety w wieku 16 do 26 lat	7260	4806	**664,8 (647,4; 682,6)**
Przeciw HPV 33			
dziewczęta w wieku 9 do 15 lat	2805	2418	**960,6 (927,5; 994,9)**
chłopcy w wieku 9 do15 lat	1239	1076	**1178,6 (1120,9; 1239,4)**
kobiety w wieku 16 do 26 lat	7260	5056	**419,2 (409,6; 429,1)**
Przeciw HPV 45			
dziewczęta w wieku 9 do 15 lat	2805	2430	**728,7 (697,6; 761,2)**
chłopcy w wieku 9 do 15 lat	1239	1079	**841,7 (790,0; 896,7)**
kobiety w wieku 16 do 26 lat	7260	5160	**254,1 (247,0; 261,5)**
Przeciw HPV 52			
dziewczęta w wieku 9 do 15 lat	2805	2426	**978,2 (942,8; 1015,0)**
chłopcy w wieku 9 do 15 lat	1239	1077	**1062,2 (1007,2; 1120,2)**
kobiety w wieku 16 do 26 lat	7260	4792	**382,4 (373,0; 392,0)**
Przeciw HPV 58			
dziewczęta w wieku 9 do 15 lat	2805	2397	**1306,0 (1259,8; 1354,0)**
chłopcy w wieku 9 do 15 lat	1239	1072	**1545,8 (1470,6; 1624,8)**
kobiety w wieku 16 do 26 lat	**7260**	**4818**	**489,2 (477,5; 501,2)**

*W skład populacji PPI wchodziły osoby, które otrzymały wszystkie trzy szczepionki w określonych dniach, u których nie wystąpiły poważne odstępstwa od protokołu badania, które spełniały ustalone kryteria dotyczące odstępu między wizytą w 6. miesiącu i 7. miesiącu, nie stwierdzono u nich (PCR–negatywne i seronegatywne) odpowiednich typów wirusa HPV (typy 6, 11, 16 i 18) przed przyjęciem 1. dawki, a w grupie dziewcząt i kobiet w wieku 16 do 26 lat były PCR–negatywne wobec odpowiednich typów wirusa HPV przez jeden miesiąc po przyjęciu 3. dawki (7. miesiąc).
§ mMU = Jednostki milli–Merck.
cLIA = Kompetencyjna próba immunologiczna w technologii Luminex.
CI = Przedział ufności (ang. *confidence interval*).
GMT = Średnie geometryczne miana przeciwciał.
N = Liczba osób losowo przydzielonych do odpowiedniej grupy szczepionej, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę.
n = Liczba osób objętych analizą.

W zbiorczej bazie danych z badań immunogenności dla szczepionki Gardasil 9 odpowiedzi przeciw HPV w 7. miesiącu u dziewcząt i chłopców w wieku 9 do 15 lat były porównywalne do uzyskanych u kobiet w wieku 16 do 26 lat.
Ta zgodność danych dotyczących immunogenności pozwala wnioskować, że szczepionka Gardasil 9 jest skuteczna u dziewcząt i chłopców w wieku 9 do 15 lat.

Średnie wartości geometryczne miana przeciwciał przeciw HPV w 7. miesiącu u chłopców i mężczyzn (heteroseksualnych) w wieku 16 do 26 lat były zbliżone do średnich wartości geometrycznych miana przeciwciał przeciw HPV obserwowanych u dziewcząt i kobiet w wieku 16 do 26 lat. Obserwowano także wysoką immunogenność u homoseksualnych chłopców i mężczyzn w wieku 16 do 26 lat, choć niższą od obserwowanej u mężczyzn heteroseksualnych, podobnie jak w przypadku szczepionki qHPV. Te wyniki dowodzą skuteczności szczepionki Gardasil 9 w populacji mężczyzn.

Nie przeprowadzono badań z udziałem kobiet w wieku powyżej 26 lat. W przypadku kobiet w wieku 27 do 45 lat skuteczności szczepionki Gardasil 9 wobec czterech początkowych typów HPV oczekuje się na podstawie (1) wysokiej skuteczności szczepionki qHPV u kobiet w wieku 16 do 45 lat oraz (2) porównywalnej immunogenności szczepionki Gardasil 9 i szczepionki qHPV u dziewcząt i kobiet w wieku 9 do 26 lat.

Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej na Gardasil 9

Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej po pełnym cyklu szczepień szczepionką Gardasil 9 jest badane w podgrupie osób, które będą obserwowane pod kątem bezpieczeństwa stosowania, immunogenności i skuteczności przez przynajmniej 10 lat po szczepieniu.

Wykazano, że u młodzieży w wieku 9–15 lat odpowiedź przeciwciał utrzymuje się przez przynajmniej 3 lata; w zależności od typu HPV, od 93 do 99% osób było seropozytywnych.

Wykazano, że u kobiet w wieku 16–26 lat odpowiedź przeciwciał utrzymuje się przez przynajmniej 3,5 roku; w zależności od typu HPV, 78–98% osób było seropozytywnych. Skuteczność utrzymywała się u wszystkich pacjentów, niezależnie od statusu seropozytywności wobec któregokolwiek z typów HPV, do końca badania.

Podawanie szczepionki Gardasil 9 osobom wcześniej zaszczepionym szczepionką qHPV

Protokół 006 oceniał immunogenność szczepionki Gardasil 9 u 921 dziewcząt i kobiet (w wieku 12 do 26 lat), zaszczepionych wcześniej szczepionką qHPV. U pacjentek, którym podano Gardasil 9 po zaszczepieniu 3 dawkami szczepionki qHPV, zachowano odstęp wynoszący przynajmniej 12 miesięcy między zakończeniem szczepienia szczepionką qHPV a rozpoczęciem szczepienia szczepionką Gardasil 9 według schematu 3-dawkowego (odstęp wynosił od około 12 do 36 miesięcy).
U osób, które otrzymały Gardasil 9, seropozytywność wobec wirusa HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 w populacji per protocol wynosiła od 98,3 do 100% do 7. miesiąca. W innych badaniach średnie wartości geometryczne miana przeciwciał przeciw wirusowi HPV typu 6, 11, 16, 18 były wyższe niż w populacji, która nie otrzymała wcześniej szczepionki qHPV, natomiast średnie wartości geometryczne miana przeciwciał przeciw wirusowi HPV typu 31, 33, 45, 52 i 58 były niższe. Nie jest znane znaczenie kliniczne tej obserwacji.

Ciąża

Nie prowadzono specyficznych badań szczepionki Gardasil 9 z udziałem kobiet w ciąży. Szczepionka qHPV była wykorzystywana jako aktywna kontrola w programie badań klinicznych szczepionki Gardasil 9.

Podczas badań klinicznych szczepionki Gardasil 9, 2586 kobiet (1347 w grupie, której podawano Gardasil 9 w porównaniu z 1239 kobiet w grupie otrzymującej szczepionkę qHPV) zgłosiło zajście w ciążę przynajmniej jeden raz. Rodzaje wad lub odsetek ciąż, w których wystąpiły działania niepożądane u osób otrzymujących Gardasil 9 lub szczepionkę qHPV były porównywalne i zgodne z obserwowanymi w populacji ogólnej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badanie toksyczności po podaniu wielokrotnym, które obejmowało ocenę badania toksyczności po podaniu dawki pojedynczej, a także miejscowej tolerancji przeprowadzone na szczurach nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Podawanie szczepionki Gardasil 9 samicom szczura nie miało wpływu na rozrodczość, płodność lub rozwój zarodka i płodu.

Podawanie szczepionki Gardasil 9 samicom szczura nie miało wpływu na rozwój, zachowanie, rozród lub płodność potomstwa. Przeciwciała przeciw wszystkim 9 typom HPV były przekazywane potomstwu w okresie ciąży i podczas karmienia piersią.

6.DANE FARMACEUTYCZNE

6.1Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
L-histydyna
Polisorbat 80
Sodu boran
Woda do wstrzykiwań

Informacje dotyczące adiuwantu, patrz punkt 2.

6.2Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2° C–8° C).
Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.
Szczepionkę Gardasil 9 należy podać jak najszybciej po wyjęciu z lodówki.
Dane stabilności wskazują, że składniki szczepionki zachowują stabilność przez 72 godziny, gdy są przechowywane w temperaturze od 8° C do 25° C lub od 0° C do 2° C. Po tym czasie szczepionkę Gardasil 9 należy zużyć lub wyrzucić. Dane te stanowią wskazówkę dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w przypadku krótkotrwałych różnic temperatur.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml zawiesiny w fiolce (ze szkła) z korkiem (halobutylowym) i plastikowym wieczkiem typu flip-off (owiniętym taśmą aluminiową) w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Fiolka przeznaczona do jednorazowego użytku.
Przed wstrząśnięciem Gardasil 9 może być klarownym płynem z białym osadem.
Dobrze wstrząsnąć przed użyciem w celu uzyskania zawiesiny. Po dokładnym wstrząśnięciu, szczepionka Gardasil 9 jest białym, mętnym płynem.
Przed podaniem należy obejrzeć zawiesinę, aby sprawdzić, czy nie zawiera cząstek stałych lub nie zmieniła barwy. W przypadku, gdy widoczne są cząstki stałe i (lub) wystąpiła zmiana barwy, szczepionkę należy wyrzucić.
Pobrać dawkę 0,5 ml szczepionki z fiolki jednodawkowej, używając jałowej igły i strzykawki.
Należy natychmiast podać szczepionkę domięśniowo (im.), najlepiej w okolicę mięśnia naramiennego w górnej części ramienia lub górną, przednio-boczną część uda.
Szczepionkę należy stosować w dostarczonej postaci. Należy podać pełną zalecaną dawkę szczepionki.
Wszelkie niewykorzystane resztki szczepionki lub jej odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7.PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Francja

8.NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1007/001 wydane decyzja Komisji Europejskiej

9.DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.06.2015

10.DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 10/06/2015

Kategoria dostępności: Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

MSD Polska Sp. z o.o.*, ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Tel. (22) 549 51 00, fax (22) 549 51 01, www.msd.pl
Sąd Rejonowy dla M. St. Warszawy, XII Wydział Gospodarczy KRS nr 0000180490, NIP 9512098811, Kapitał Zakładowy 6 060 000 PLN
*** Filia Merck & Co., Inc., Whitehouse Station N.J., U.S.A.**
® Zastrzeżona nazwa handlowa Merck & Co., Inc., Whitehouse Station,. U.S.A.
© Zastrzeżone prawa autorskie MSD Polska Sp. z o.o.

03-2017-VACC-1177465-0000 wyd.03.2016