

**ALLEGATO 1**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

- ▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni di sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gardasil 9 sospensione iniettabile.

Gardasil 9 sospensione iniettabile in siringa pre-riempita.

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene circa:

Proteina <sup>2,3</sup> L1 Tipo 6 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	30 microgrammi
Proteina <sup>2,3</sup> L1 Tipo 11 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	40 microgrammi
Proteina <sup>2,3</sup> L1 Tipo 16 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	60 microgrammi
Proteina <sup>2,3</sup> L1 Tipo 18 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	40 microgrammi
Proteina <sup>2,3</sup> L1 Tipo 31 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	20 microgrammi
Proteina <sup>2,3</sup> L1 Tipo 33 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	20 microgrammi
Proteina <sup>2,3</sup> L1 Tipo 45 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	20 microgrammi
Proteina <sup>2,3</sup> L1 Tipo 52 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	20 microgrammi
Proteina <sup>2,3</sup> L1 Tipo 58 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	20 microgrammi

<sup>1</sup> Papillomavirus Umano = HPV.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita.

Liquido limpido con precipitato bianco.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Gardasil 9 è indicato per l'immunizzazione attiva di individui a partire dai 9 anni di età contro le seguenti patologie da HPV:

- Lesioni precancerose e tumori 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 dai 9 ai 14 anni di età (inclusi) al momento della prima somministrazione*

Gardasil 9 può essere somministrato secondo un programma a 2 dosi (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 un programma 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 somministrazione*

Gardasil 9 può essere somministrato secondo un programma 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 i soggetti 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 o Silgard), di seguito indicato come vaccino qHPV, possono ricevere 3 dosi di Gardasil 9 (vedere paragrafo 5.1).

#### *Popolazione pediatrica (bambini di età inferiore ai 9 anni)*

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

#### *Popolazione femminile di età pari o superiore ai 27 anni*

La sicurezza e l'efficacia di Gardasil 9 nelle donne di età pari o superiore ai 27 anni non è stata studiata (vedere paragrafo 5.1).

### Metodo 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 mescolato nella stessa siringa con altri vaccini o soluzione.

Per istruzioni su come manipolare il vaccino prima dell'uso vedere il paragrafo 6.6.

## 4.3 Controindicazioni

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

I soggetti con 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**

La decisione di vaccinare un soggetto deve tenere in considerazione il rischio di precedente esposizione all'HPV ed il beneficio potenziale della vaccinazione.

Come per tutti i vaccini iniettabili, un adeguato trattamento e supervisione medica deve essere sempre prontamente disponibile 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, parestesie 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 nei soggetti 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 accertate patologie cliniche. Il vaccino non ha mostrato di avere effetto terapeutico. Il vaccino non è pertanto indicato per il trattamento del tumore 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 con il Papillomavirus Umano (HPV).

Gardasil 9 non previene lesioni dovute ad uno dei tipi di HPV contenuti nel vaccino in soggetti infettati dallo stesso tipo di HPV al momento della vaccinazione (vedere paragrafo 5.1).

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 soggetti con una risposta immunitaria ridotta. 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).

I soggetti con una risposta immunitaria ridotta, dovuta all'impiego di una forte terapia immunosoppressiva, ad un difetto genetico, all'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV) o ad altre cause, possono non rispondere al vaccino.

Questo vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti affetti da trombocitopenia o da ogni altro disturbo della coagulazione poiché in questi soggetti 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'interscambiabilità di Gardasil 9 con i vaccini HPV bivalente o quadrivalente.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La sicurezza e l'immunogenicità in soggetti che hanno ricevuto immunoglobuline o emoderivati nei 3 mesi precedenti alla vaccinazione non sono stati studiati 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) con nessuna 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. 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 di Gardasil 9 su donne in gravidanza (più di 1.000 casi interessati) non indicano alcuna malformazione o tossicità fetale/neonatale (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, pertanto, essere rimandata sino 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. Negli studi, l'immunogenicità del vaccino era simile tra le donne in allattamento al seno e quelle che non allattavano. In aggiunta a ciò, 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, ai soggetti è stato somministrato Gardasil 9 il giorno dell'arruolamento e circa 2 e 6 mesi dopo. La sicurezza è stata valutata tramite la sorveglianza con il supporto della scheda di vaccinazione (VRC - *vaccination report card*), nei 14 giorni successivi ad ogni iniezione di Gardasil 9. Un totale di 15.776 soggetti (di cui 10.495 soggetti 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 soggetti (0,1%) hanno interrotto la somministrazione a seguito di reazioni avverse.

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 da lieve a moderata.

##### B. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

###### Studi clinici

Le reazioni avverse che, sono state considerate come possibilmente correlate alla vaccinazione sono state divise per frequenza.

Le frequenze sono riportate come:

- Molto comuni ( $\geq 1/10$ )
- Comuni ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Tabella 1: Reazioni avverse osservate a seguito della somministrazione di Gardasil 9 con una frequenza di almeno 1,0% nel corso degli studi clinici

<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiro
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Al sito di iniezione: dolore, gonfiore, eritema
	Comune	Piressia, affaticamento Al sito di iniezione: prurito, ecchimosi

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

## Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate spontaneamente durante l'utilizzo del vaccino qHPV in seguito alla sua autorizzazione e potrebbero 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, poiché i vaccini contengono proteine L1 HPV di 4 degli stessi tipi di HPV.

Poiché queste reazioni avverse sono state riportate 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 all'esposizione con il vaccino.

Infezioni e infestazioni: Cellulite al sito d'iniezione.

Patologie del sistema emolinfopoietico: Porpora trombocitopenica idiopatica, linfadenopatia.

Patologie del sistema immunitario: Reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche/anafilattoidi, broncospasmo e orticaria.

Patologie del sistema nervoso: Encefalomielite acuta disseminata, sindrome di Guillan-Barré, sincope talvolta accompagnata da movimenti tonico/clonici.

Patologie gastrointestinali: Vomito.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: Artralgia, mialgia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: Astenia, brividi, malessere

## 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 di azione

Gardasil 9 è un vaccino 9-valente ricombinante adiuvato non infettante. È preparato da particelle simili al virus (VLPs) altamente purificate della proteina capsidica maggiore L1 provenienti dagli stessi quattro tipi (6, 11, 16 e 18) di Papillomavirus Umano (HPV), presenti nel vaccino qHPV Gardasil o Silgard, e dai 5 tipi addizionali di HPV (31,33, 45, 52, 58). Utilizza lo stesso adiuvante alluminio idrossifosfato solfato amorfo usato del 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.

Studi epidemiologici, suggeriscono che Gardasil 9 protegge contro diversi 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 ad alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3), l'85-90% dei cancri della

vulva correlati ad HPV, il 90-95% delle neoplasie vulvari intraepiteliali di alto grado correlate ad HPV (VIN 2/3), l'80-85% dei cancro vaginali correlati ad HPV, il 75-85% delle neoplasie vaginali intraepiteliali ad alto grado (VaIN 2/3) correlate all'HPV, il 90-95% dei cancro anali correlati ad HPV, l'85-90% delle neoplasie intraepiteliali anali (AIN 2/3) ad alto grado correlate all'HPV e il 90% dei condilomi genitali.

L'indicazione di Gardasil 9 è basata su:

- l'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 le malattie correlate 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 le malattie correlate 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 nove tipi di HPV contenuti in Gardasil 9, in ragazzi e ragazze di età compresa tra i 9 e 15 anni e uomini di età compresa tra i 16 e i 26 anni, rispetto a ragazze e donne di età compresa tra i 16 e 26 anni.

#### Studi clinici per il vaccino qHPV

##### **Efficacia in donne e uomini di età compresa tra 16 e 26 anni**

L'efficacia è stata valutata in 6 studi clinici di Fase II e III, controllati con placebo, in doppio cieco, randomizzati, su 28.413 soggetti (20.541 ragazze e donne di età compresa tra i 16 e 26 anni, 4.055 ragazzi e uomini di età compresa tra i 16 e 26 anni, 3.817 donne di età compresa tra i 24 e i 45 anni). Il vaccino qHPV si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza di CIN (ogni grado, incluso CIN 2/3), AIS, condilomi genitali, VIN 2/3, e VaIN 2/3 correlato al vaccino contro i tipi di HPV 6, 11, 16 o 18 in quelle ragazze e donne risultate negative alla PCR e sieronegative al basale (Tabella 2). Il vaccino qHPV è risultato efficace nel ridurre l'incidenza dei condilomi genitali correlati ai tipi di HPV 6 e 11 in ragazzi e uomini che erano negativi alla PCR e sieronegativi al basale. L'efficacia contro la neoplasia intraepiteliale (PIN) del pene/perineale/perianale di grado 1/2/3 o cancro del pene/perineale/perianale non è stata dimostrata a causa di un numero di casi troppo limitato per raggiungere la significatività statistica (Tabella 2). Il vaccino qHPV è risultato efficace nel ridurre l'incidenza di neoplasie intraepiteliali anali (AIN) di grado 2 e 3 relative ai tipi HPV 6, 11, 16, e 18 contenuti nel vaccino, in ragazzi e uomini negativi alla PCR e sieronegativi al basale (Tabella 2).



Tabella 2: Analisi dell'Efficacia del vaccino qHPV nella Popolazione PPE\* per i tipi di HPV contenuti nel vaccino

Endpoints della malattia	qHPV		Placebo		% di Efficacia (95 % CI)
	N	Numero di casi	N	Numero di casi	
<b>Ragazze e donne di età compresa tra 16 e 26 anni<sup>†</sup></b>					
<b>CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16 o 18**</b>	8.493	2	8.464	112	98,2 (93,5; 99,8)
<b>CIN (CIN 1, CIN 2/3) o AIS correlati ad HPV 6, 11, 16, o 18</b>	7.864	9	7.865	225	96,0 (92,3; 98,2)
<b>VIN 2/3 correlati ad HPV 6, 11, 16 o 18</b>	7.772	0	7.744	10	100,0 (67,2; 100,0)
<b>VaIN 2/3 correlato ad HPV 6, 11, 16 o 18</b>	7.772	0	7.744	9	100,0 (55,4; 100,0)
<b>Condilomi genitali correlati ad HPV 6, 11, 16, o 18</b>	7.900	2	7.902	193	99,0 (96,2; 99,9)
<b>Ragazzi e uomini di età compresa tra 16 e 26 anni</b>					
<b>Lesioni genitali esterne correlate ad HPV 6, 11, 16, o 18***</b>	1.394	3	1.404	32	90,6 (70,1; 98,2)
<b>Condilomi genitali correlati ad HPV 6, 11, 16, o 18***</b>	1.394	3	1.404	28	89,3 (65,3; 97,9)
<b>PIN 1/2/3 correlati ad HPV 6, 11, 16, o 18***</b>	1.394	0	1.404	4	100,0 (-52,1; 100,0)
<b>AIN 2/3 correlati ad HPV 6, 11, 16, o 18****</b>	194	3	208	13	74,9 (8,8; 95,4)

\*La popolazione PPE consisteva di individui che avevano ricevuto tutte e 3 le vaccinazioni entro 1 anno dall'arruolamento, che non avevano avuto deviazioni maggiori al protocollo di studio, ed erano naïve (negativi alla PCR e sieronegativi) per i tipi di HPV in questione (Tipi 6, 11, 16, e 18) prima della dose 1 e fino ad 1 mese dopo la dose 3 (Mese 7).

<sup>†</sup>Le analisi degli studi combinati sono state pianificate in modo prospettico e includevano l'uso di criteri di inclusione simili.

N = numero di persone con almeno 1 visita di follow-up dopo il Mese 7.

CI = Intervallo di confidenza.

\*\*I pazienti sono stati seguiti fino a 4 anni (mediana 3,6 anni)

\*\*\*Mediana della durata del follow-up 2,4 anni

\*\*\*\*Mediana della durata del follow-up 2,15 anni

### Efficacia in donne di età compresa tra 24 e 45 anni

L'efficacia del vaccino qHPV, in donne dai 24 ai 45 anni di età, è stata valutata in uno studio clinico di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (Protocollo 019, FUTURE III), nel quale è stato incluso un totale di 3.817 donne.

Nella popolazione PPE, l'efficacia del vaccino qHPV contro l'incidenza combinata di infezione persistente, condilomi genitali, lesioni della vulva e della vagina, CIN di qualunque grado, AIS, e cancro del collo dell'utero, correlati all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18 è stata dell'88,7 % (95 % CI: 78,1, 94,8). L'efficacia del vaccino qHPV nei confronti dell'incidenza combinata di infezione persistente, condilomi genitali, lesioni della vulva e della vagina, CIN di qualunque grado, AIS e tumori del collo dell'utero, correlati all'HPV tipi 16 o 18 è stata dell'84,7 % (95 % CI: 67,5, 93,7).

### Studi di efficacia a lungo termine

Un sottogruppo di soggetti è al momento sottoposto a follow up dai 10 ai 14 anni dopo la vaccinazione con qHPV per valutare la sicurezza, l'immunogenicità e la protezione contro le malattie cliniche relative ai tipi di HPV 6/11/16/18.

La persistenza della risposta anticorpale (dopo la dose 3) è stata osservata per 10 anni negli adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni al momento della vaccinazione, per 9 anni nelle donne di età compresa tra 16 e 23 anni al momento della vaccinazione, per 6 anni in uomini di età compresa tra 16 e 26 anni al momento della vaccinazione e per 8 anni in donne di età compresa tra 24 e 45 anni al momento della vaccinazione.

Nell'estensione a lungo termine dello studio registrativo, condotto in donne di età compresa tra 16 e 23 anni, vaccinate con il vaccino qHPV nello studio di base (n=1.984), non è stato osservato alcun caso di patologie da HPV (CIN di alto grado correlata ad HPV tipi 6/11/16/18) fino a circa 10 anni. In questo studio, è stata statisticamente dimostrata una protezione duratura fino a circa 8 anni.

In studi clinici di estensione a lungo termine, la protezione è stata osservata dopo la dose 3 nella popolazione PPE. La popolazione PPE consisteva di soggetti che:

- avevano ricevuto 3 vaccinazioni entro 1 anno dall'arruolamento, che non avevano avuto deviazioni rilevanti dal protocollo di studio,
- erano sieronegativi per i rilevanti tipi di HPV (tipi 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 uguale o superiore a 16 anni, erano negativi alla PCR per i rilevanti tipi di HPV prima della dose 1 e fino ad 1 mese dopo la dose 3 (Mese 7).

In questi studi clinici di estensione, non è stato osservato alcun caso di neoplasia intraepiteliale di alto grado e alcun caso di condilomi genitali nei soggetti che hanno ricevuto il vaccino qHPV nello studio di base:

- 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 9,6 anni in uomini (n=918) di età compresa tra 16 e 26 anni al momento della vaccinazione (follow-up mediano di 8,5 anni); e
- per 8,4 anni in donne (n=684) di età compresa tra 24 e 45 anni al momento della vaccinazione (follow-up mediano di 7,2 anni).

### **Efficacia nei soggetti 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 una percentuale di CD4 al basale  $\geq 15$  e almeno 3 mesi di terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) per i soggetti con percentuale di CD4  $< 25$  (di cui 96 hanno ricevuto il vaccino qHPV). La sierconversione a tutti e quattro gli antigeni si è verificata in più del 96 % dei soggetti. Le Medie Geometriche dei Titoli (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 è sconosciuta. Il profilo di sicurezza è risultato simile a quello di soggetti non infetti da HIV riportato in altri studi. La percentuale dei CD4 o l'HIV RNA plasmatico non è stata influenzata dalla vaccinazione.

### **Studi clinici di Gardasil 9**

L'efficacia e/o l'immunogenicità di Gardasil 9 sono state valutate in otto 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 comparatore.

L'efficacia contro i tipi 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 dai 9 ai 15 anni di età e in donne dai 16 ai 26 anni di età (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 dai 16 ai 26 anni di età e in donne dai 16 ai 26 anni di età (1.103 uomini eterosessuali [HM], 313 uomini che hanno avuto rapporti sessuali con uomini [MSM] e 1.099 donne riceventi Gardasil 9).

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

Nel Protocollo 006 hanno valutato la somministrazione di Gardasil 9 in ragazze e donne di età compresa tra i 12 e i 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 dai 9 ai 15 anni di età (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 dai 9 ai 14 anni di età e delle 3 dosi di Gardasil 9 in ragazze dai 9 ai 14 anni di età e in donne dai 16 ai 26 anni di età (N=1.518, 753 ragazze, 451 ragazzi e 314 donne).

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

Studi di efficacia comparativi tra Gardasil 9 e il vaccino qHPV, nei confronti dei diversi tipi di HPV 6, 11, 16 e 18 sono stati condotti in una popolazione di donne con età compresa tra i 16 e i 26 anni provenienti dal protocollo 001, ragazze di età compresa tra i 9 e i 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 Medie Geometriche dei Titoli (GMT) anticorpali, ottenute tramite il saggio cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 tra soggetti vaccinati con Gardasil 9 e soggetti 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, il 98,2-100% dei soggetti che aveva ricevuto Gardasil 9 è diventato sieropositivo per gli anticorpi contro tutti e 9 i tipi vaccinali entro il Mese 7, in tutti i gruppi esaminati.

Tabella 3: Confronto delle risposte immunitarie (in base a cLIA) tra Gardasil 9 e il vaccino qHPV per i tipi di HPV 6, 11, 16, e 18 nella popolazione 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 (95% CI) mMU <sup>§</sup> /mL	N (n)	GMT (95% CI) mMU <sup>§</sup> /mL	GMT Ratio	(95% CI) <sup>#</sup>
<b>Anti-HPV 6</b>						
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 (3975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06) <sup>¶</sup>
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) <sup>¶</sup>
<b>Anti-HPV 11</b>						
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 (3982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83) <sup>¶</sup>
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) <sup>¶</sup>
<b>Anti-HPV 16</b>						
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) <sup>¶</sup>
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)	3156,6 (3.082,3; 3.232,7)	0,99	(0,96; 1,03) <sup>¶</sup>
Uomini di età tra 16 e 26 anni	249 (234)	3924,1 (3513,8; 4382,3)	251 (237)	3787,9 (3378,4; 4247,0)	1,04	(0,89; 1,21) <sup>¶</sup>
<b>Anti-HPV 18</b>						
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; 2057,3)	1,08	(0,91; 1,29) <sup>¶</sup>
Donne di età tra 16 e 26 anni	6792 (4539)	804,6 (782,7; 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23) <sup>¶</sup>
Uomini di età tra 16 e 26 anni	249 (234)	884,3 (766,4; 1020,4)	251 (236)	790,9 (683,0; 915,7)	1,12	(0,91; 1,37) <sup>¶</sup>

\*La popolazione PPI consisteva di soggetti che avevano ricevuto tutte e tre le vaccinazioni entro gli intervalli di giorni prestabiliti, non avevano mostrato deviazioni maggiori al protocollo di studio, soddisfacevano i criteri predefiniti per gli intervalli tra le visite al Mese 6 e al Mese 7, erano sieronegativi per i tipi di HPV in questione (Tipi 6, 11, 16, e 18) prima della dose 1, e 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 ad 1 mese dalla dose 3 (Mese 7).

<sup>§</sup>mMU= unità milli-Merck.

<sup>¶</sup>valore-p <0.001.

<sup>#</sup>La dimostrazione della non inferiorità richiedeva che il limite inferiore del CI del 95% del rapporto GMT fosse superiore a 0,67.

CI= Intervallo di Confidenza.

GMT= Media Geometrica dei Titoli.

cLIA= Competitive Luminex Immunoassay.

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

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

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

L'efficacia di Gardasil 9 è stata valutata in donne di età compresa tra i 16 e i 26 anni, in uno studio clinico controllato con comparatore attivo, in doppio cieco, randomizzato (Protocollo 001), che ha visto l'inclusione di un totale di 14.204 donne (Gardasil 9 = 7.099; qHPV vaccino = 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 le malattie correlate all'HPV 31, 33, 45, 52 e 58 (Tabella 4). Gardasil 9 ha anche ridotto l'incidenza di anomalie del Pap test, di procedure cervicali e dei genitali esterni (es. biopsie) e di procedure terapeutiche cervicali definitive, correlate all'HPV 31, 33, 45, 52 e 58 (Tabella 4).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 4: Analisi dell'efficacia di Gardasil 9 contro i tipi di HPV 31, 33, 45, 52 e 58 nella popolazione PPE<sup>‡</sup> comprendente donne di età dai 16 ai 26 anni.

Endpoint della malattia	Gardasil 9 N=7099		Vaccino qHPV N=7105		%Efficacia** (95% CI)
	n	Number di casi*	n	Numero di casi*	
<b>CIN 2/3, AIS, Cancro Cervicale, VIN 2/3, VaIN 2/3, Cancro Vulvare e Cancro Vaginale<sup>a</sup> correlati ad HPV 31, 33, 45, 52, 58</b>	6.016	1	6.017	38	97,4 (85,0; 99,9)
<b>CIN 2/3 o AIS<sup>a</sup> correlati ad HPV 31, 33, 45, 52, 58</b>	5.949	1	5.943	35	97,1 (83,5; 99,9)
<b>CIN2 correlati ad HPV 31, 33, 45, 52, 58</b>	5.949	1	5.943	32	96,9 (81,5; 99,8)
<b>CIN3 correlati ad HPV 31, 33, 45, 52, 58</b>	5.949	0	5.943	7	100 (39,4; 100)
<b>VIN 2/3, VaIN 2/3 correlati ad HPV 31, 33, 45, 52, 58</b>	6.009	0	6.012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
<b>Infezione Persistente ≥ 6 Mesi<sup>§</sup> correlata ad HPV 31, 33, 45, 52, 58</b>	5.941	41	5.955	946	96,0 (94,6; 97,1)
<b>Infezione Persistente ≥ 12 Mesi<sup>¶</sup> correlata ad HPV 31, 33, 45, 52, 58</b>	5.941	23	5.955	657	96,7 (95,1; 97,9)
<b>ASC-US HR-HPV Positivo o Anomalia del Pap Test<sup>#</sup> correlati ad HPV 31, 33, 45, 52, 58</b>	5.883	37	5.882	506	92,9 (90,2; 95,1)
<b>Procedure Terapeutiche cervicali definitive correlate ad HPV 31, 33, 45, 52, 58<sup>†</sup></b>	6.013	4	6.014	41	90,2 (75,0; 96,8)

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

N= numero di soggetti randomizzati nel rispettivo gruppo di vaccinazione che hanno ricevuto almeno una iniezione

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

<sup>§</sup>Infezione Persistente rilevata in campioni dopo due o più visite consecutive effettuate a 6 mesi di distanza (finestre visita ±1).

<sup>¶</sup>Infezione Persistente rilevata in campioni dopo due o più visite consecutive effettuate a 6 mesi di distanza (finestre visita di ± 1).

<sup>#</sup>Papanicolaou test.

CI=Intervallo di Confidenza.

ASC-US=cellule squamose Atipiche di significato incerto.

HR=Alto Rischio.

\* Numerodi 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)

<sup>a</sup> nessun caso di cancro cervicale, VIN2/3, cancro vulvare e vaginale diagnosticato nella popolazione PPE.

<sup>†</sup> Procedura di escissione elettrochirurgica ad ansa (LEEP) o conizzazione

### **Valutazione dell'efficacia addizionale di Gardasil 9 contro HPV tipi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, e 58**

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 cervicali di alto grado causate dai tipi HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 nella PPE**

L'efficacia di Gardasil 9 contro le CIN 2 e superiore, correlate ad HPV di tipo 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 rispetto al vaccino qHPV è stata del 94,4% (95% CI 78,8; 99,0) con 2/5.952 casi contro 36/5.947 casi. L'efficacia di Gardasil 9 contro le CIN 3 correlate ai tipi di HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33,

45, 52 e 58 rispetto al vaccino qHPV è stata del 100% (95% CI 46,3; 100,0) con 0/5.952 casi contro 8/5.947.

### **Impatto di Gardasil 9 sulla biopsia cervicale e la terapia conclusiva correlate ai tipi HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 nella PPE**

L'efficacia di Gardasil 9 contro la biopsia cervicale correlata ad HPV di tipo 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 rispetto al vaccino qHPV è stata del 95,9% (95% CI 92,7; 97,9), con 11/6016 casi contro 562/6.018. L'efficacia di Gardasil 9 contro la terapia cervicale definitiva (inclusa la procedura di escissione elettrochirurgica ad ansa (LEEP) o conizzazione) correlata ad HPV di tipo 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 rispetto al vaccino qHPV è stata del 90,7% (95% CI 76,3; 97,0) con 4/6.016 casi contro i 43/6.018.

### **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 misurano 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 immunitarie 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, 005, 007, e in GDS01C/Protocollo 009 (Tabella 5). Negli studi clinici, il 99,6-100% 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 ragazze e ragazzi rispetto alle donne di età compresa tra 16 e 26 anni e più elevate nei maschi rispetto alle ragazze ed alle donne.

Tabella 5: Riassunto della Media Geometrica dei Titoli anti-HPV al Mese 7, misurati tramite cLIA nella popolazione PPI\*

Popolazione	N	n	GMT (95% CI) mMU <sup>§</sup> /mL
<b>Anti-HPV 6</b>			
Ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni	2.805	2.349	1.744,6 (1684,7; 1806,7)
Ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni	1.239	1.055	2.085,3 (1984,2; 2191,6)
Donne di età compresa tra 16 e 26 anni	7.260	4.321	893,7 (873,5; 914,3)
<b>Anti-HPV 11</b>			
Ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni	2.805	2.350	1.289,7 (1244,3; 1336,8)
Ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni	1.239	1.055	1.469,2 (1397,7; 1544,4)
Donne di età compresa tra 16 e 26 anni	7.260	4.327	669,3 (653,6; 685,4)
<b>Anti-HPV 16</b>			
Ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni	2.805	2.405	7.159,9 (6919,7; 7408,5)
Ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni	1.239	1.076	8.444,9 (8054,2; 8854,5)
Donne di età compresa tra 16 e 26 anni	7.260	4.361	3.159,0 (3088,6; 3231,1)
<b>Anti-HPV 18</b>			
Ragazze di età compresa tra i 9 e 15 anni	2.805	2.420	2.085,5 (2002,2; 2172,3)
Ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni	1.239	1.074	2.620,4 (2474,3; 2775,2)
Donne di età compresa tra 16 e 26 anni	7.260	4.884	809,9 (789,2; 831,1)
<b>Anti-HPV 31</b>			
Ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni	2.805	2.397	1.883,3 (1811,3; 1958,1)
Ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni	1.239	1.069	2.173,5 (2057,0; 2296,6)
Donne di età compresa tra 16 e 26 anni	7.260	4.806	664,8 (647,4; 682,6)
<b>Anti-HPV 33</b>			
Ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni	2.805	2.418	960,6 (927,5; 994,9)
Ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni	1.239	1.076	1.178,6 (1120,9; 1239,4)
Donne di età compresa tra 16 e 26 anni	7.260	5.056	419,2 (409,6; 429,1)
<b>Anti-HPV 45</b>			
Ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni	2.805	2.430	728,7 (697,6; 761,2)
Ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni	1.239	1.079	841,7 (790,0; 896,7)
Donne di età compresa tra 16 e 26 anni	7.260	5.160	254,1 (247,0; 261,5)
<b>Anti-HPV 52</b>			
Ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni	2.805	2.426	978,2 (942,8; 1015,0)
Ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni	1.239	1.077	1.062,2 (1007,2; 1120,2)
Donne di età compresa tra 16 e 26 anni	7.260	4.792	382,4 (373,0; 392,0)
<b>Anti-HPV 58</b>			
Ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni	2.805	2.397	1.306,0 (1259,8; 1354,0)
Ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni	1.239	1.072	1.545,8 (1470,6; 1624,8)
Donne di età compresa tra 16 e 26 anni	7.260	4.818	489,2 (477,5; 501,2)

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

<sup>§</sup>mMU= Unità milli-Merck.

cLIA=Competitive Luminex Immunoassay.

CI= Intervallo di Confidenza.

GMT= Media Geometrica dei Titoli.

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

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

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, l'efficacia di Gardasil 9 in ragazzi e ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni viene dedotta.

Nel protocollo 003, le GMT anticorpali anti-HPV al Mese 7 in ragazzi e uomini eterosessuali (HM) di età compresa tra 16 e 26 anni erano paragonabili alle GMT anticorpali anti-HPV in ragazze e donne di età compresa tra 16 e 26 anni per i tipi di HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58. È stata 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 anticorpali anti-HPV al Mese 7 in ragazzi e uomini eterosessuali (HM) di età compresa tra 16 e 26 anni erano paragonabili alle GMT anticorpali 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 i tipi di HPV 6, 11, 16 e 18. Questi risultati supportano l'efficacia di Gardasil 9 nella popolazione maschile.

Non sono stati condotti studi in donne di età superiore ai 26 anni. L'efficacia di Gardasil 9 per i 4 tipi originali, in donne di età compresa tra 27 e 45 anni, è attesa sulla base (1) dell'alta efficacia del vaccino qHPV nelle donne di età compresa tra 16 e 45 anni e (2) dell'immunogenicità comparabile di Gardasil 9 e il vaccino qHPV nelle ragazze e donne di età compresa tra 9 e 26 anni.

### **Persistenza della risposta immunitaria a Gardasil 9**

La persistenza della risposta anticorpale a seguito di un programma completo di vaccinazione con Gardasil 9, è in fase di studio in un sottogruppo di soggetti che saranno seguiti per almeno 10 anni dopo la vaccinazione per valutare la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia.

In ragazze e ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni (Protocollo 002), la persistenza della risposta anticorpale è stata dimostrata per almeno 3 anni; a seconda del tipo di HPV, il 93-99% dei soggetti risultava sieropositivo.

In donne di età compresa tra 16 e 26 anni (Protocollo 001), la persistenza della risposta anticorpale è stata dimostrata per almeno 3.5 anni; a seconda del tipo di HPV, il 78-98% dei soggetti risultava sieropositivo. 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 di 43 mesi dopo la dose 3).

Le GMT per HPV-6-11-16-18 erano numericamente comparabili nei soggetti che avevano ricevuto il vaccino qHPV o Gardasil 9 per almeno 3,5 anni.

### **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, un regime a 3 dosi è stato somministrato ad un intervallo di almeno 12 mesi tra il completamento della vaccinazione con il vaccino qHPV e l'inizio della vaccinazione con Gardasil 9, (l'intervallo di tempo da 12 a 36 mesi).

Nella popolazione per protocollo, la sieropositività per HPV tipi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 al Mese 7, variava dal 98,3 al 100%, in soggetti 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.

### **Risposta immunitaria di Gardasil 9 impiegando un programma a 2 dosi in individui dai 9 ai 14 anni di età**

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 dai 9 ai 14 anni di età che hanno

ricevuto 2 dosi di vaccino con un intervallo a 6 mesi o 12 mesi (+/- 1 mese); ragazze dai 9 ai 14 anni di età che hanno ricevuto 3 dosi di vaccino (0, 2, 6 mesi) e donne dai 16 ai 26 anni di età che hanno ricevuto 3 dosi di vaccino (a 0, 2, 6 mesi).

Un mese dopo l'ultima dose del regime assegnato in ciascun gruppo, tra il 97,9% e il 100% dei soggetti, 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 dai 16 a 26 anni di età che avevano ricevuto 3 dosi di Gardasil 9 (0, 2, 6 mesi). Sulla base di tale bridging di immunogenicità, è possibile dedurre l'efficacia del regime a 2 dosi di Gardasil 9 in ragazze e ragazzi dai 9 ai 14 anni di età.

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

La durata della protezione con un ciclo a 2 dosi di Gardasil 9 non è stata stabilita.

### Gravidanza

Non sono stati effettuati studi specifici su Gardasil 9 in donne in stato di 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 sfavorevole nei soggetti 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 singola e dose-ripetuta in ratti e gli studi di tolleranza locale non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo.

La somministrazione di Gardasil 9 in ratti femmina non ha avuto effetti sulla capacità riproduttiva, fertilità, o sviluppo embrionale/fetale.

La somministrazione di Gardasil 9 in ratti femmina 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 progenie durante la gestazione e l'allattamento.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
L-istidina  
Polisorbato 80  
Sodio borato  
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 prodotti.

## 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. Conservare il flaconcino nell'astuccio esterno per proteggerlo 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 72 ore se il vaccino viene conservato a temperature comprese tra 8°C e 25°C o 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 i professionisti del settore sanitario solo in caso di temporanea escursione termica.

### Gardasil 9 sospensione iniettabile in siringa preriempita:

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

Non congelare. Conservare il flaconcino nell'astuccio esterno per proteggerlo 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 72 ore se il vaccino viene conservato a temperature comprese tra 8°C e 25°C o 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 i professionisti del settore sanitario 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 tappo a stantuffo (elastomero bromobutilico rivestito con FluroTec-siliconato) e un cappuccio (miscela sintetica di isoprene e bromobutile), con 2 aghi in confezioni da 1 a 10.

É 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.
- Ispezionare visivamente la sospensione prima della somministrazione, per escludere la presenza di particelle e/o alterazioni del colore. Gettare 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 impiegando un ago sterile e una siringa.
- Iniettare immediatamente per via intramuscolare (IM), preferibilmente nella regione deltoidea del braccio o l'area anterolaterale superiore della coscia.
- Il vaccino deve essere utilizzato così come fornito. Deve essere usata l'intera dose di vaccino raccomandata.

Qualsiasi materiale non utilizzato ed 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 pre-riempita, prima dell'uso, fino a formare una sospensione. Dopo aver agitato accuratamente, si ottiene un liquido bianco opalescente.
- Ispezionare visivamente la sospensione prima della somministrazione, per escludere la presenza di particelle e/o alterazioni del colore. Gettare il vaccino in presenza di particelle e/o se il colore appare alterato.
- Nella confezione sono forniti 2 aghi di differente lunghezza, scegliere l'ago appropriato per assicurare una somministrazione intramuscolare (IM) in base alla corporatura ed al peso del paziente.
- Inserire l'ago ruotandolo in direzione oraria fino a che non si sia saldamente fissato alla siringa. Somministrare l'intera dose come da protocollo.
- Iniettare immediatamente per via intramuscolare (IM), preferibilmente nella regione deltoidea del braccio o l'area anterolaterale superiore della coscia.
- Il vaccino deve essere utilizzato così come fornito. Deve essere usata l'intera dose di vaccino raccomandata.

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

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MSD VACCINS  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lione  
Francia

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

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 10 Giugno 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

MM/AAAA

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

## ALLEGATO II

- A. 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 ed 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.  
770Sumneytown Pike  
West Point, Pennsylvania, 19486,  
USA

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 392031 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**

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà i Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

**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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i 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 al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Agenzia Italiana del Farmaco