

# ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

## 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

GARDASIL 9/ГАРДАСИЛ 9 суспензија за инјектирање во претходно наполнет шприц.  
9-валентна вакцина на хуман папиломавирус (Рекомбинантна, адсорбирана).

## 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 доза (0,5 ml) приближно содржи:

Хуман папиломавирус <sup>1</sup> Тип 6 L1 протеин <sup>2,3</sup>	30 микрограми
Хуман папиломавирус <sup>1</sup> Тип 11 L1 протеин <sup>2,3</sup>	40 микрограми
Хуман папиломавирус <sup>1</sup> Тип 16 L1 протеин <sup>2,3</sup>	60 микрограми
Хуман папиломавирус <sup>1</sup> Тип 18 L1 протеин <sup>2,3</sup>	40 микрограми
Хуман папиломавирус <sup>1</sup> Тип 31 L1 протеин <sup>2,3</sup>	20 микрограми
Хуман папиломавирус <sup>1</sup> Тип 33 L1 протеин <sup>2,3</sup>	20 микрограми
Хуман папиломавирус <sup>1</sup> Тип 45 L1 протеин <sup>2,3</sup>	20 микрограми
Хуман папиломавирус <sup>1</sup> Тип 52 L1 протеин <sup>2,3</sup>	20 микрограми
Хуман папиломавирус <sup>1</sup> Тип 58 L1 протеин <sup>2,3</sup>	20 микрограми

<sup>1</sup>Хуман папиломавирус = ХПВ (HPV).

<sup>2</sup>L1 протеин во вид на честички кои наликуваат на вирус, произведени во клетки на квасец (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (врста 1895)) со технологија на рекомбинантна ДНК.

<sup>3</sup>Адсорбиран на аморфен алуминиум хидроксифосфат сулфатен адјувант (0,5 милиграми Al).  
За целосната листа на ексципиенси, видете го делот 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Суспензија за инјектирање.  
Бистра течност со бел преципитат.

## 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

### 4.1 Терапевтски индикации

Gardasil 9 е индициран за активна имунизација на лица од 9-годишна возраст против следните ХПВ болести:

- Предмалигни лезии и карциноми кои го зафаќаат цервиксот, вулвата, вагината и анусот предизвикани од типовите на ХПВ опфатени во вакцината
- Генитални брадавици (*Condyloma acuminata*) предизвикани од специфични типови на ХПВ.

Видете ги деловите 4.4. и 5.1. за важни информации во врска со податоци кои ги поткрепуваат овие индикации.

Употребата на Gardasil 9 треба да е во согласност со официјалните препораки.

### 4.2 Дозирање и метод на давање на лекот



## Дозирање

*Лица на возраст од 9 до заклучно 14 години во моментот на првата инјекција*

Gardasil 9 може да се дава во распоред од 2 дози (0, 6-12 месеци) (видете го делот 5.1). Втората доза треба да се аплицира во периодот помеѓу 5 и 13 месеци по првата доза. Ако втората доза од вакцината се аплицира порано од 5 месеци откако е дадена првата доза, секогаш треба да се аплицира и трета доза.

Gardasil 9 може да се дава во распоред од 3 дози (0, 2, 6 месеци). Втората доза треба да се аплицира најмалку еден месец по првата доза, а третата доза треба да се аплицира најмалку 3 месеци по втората доза. Сите три дози треба да се аплицираат во временски период од 1 година.

*Лица на возраст од 15 години и постари во моментот на првата инјекција*

Gardasil 9 треба да се дава во распоред од 3 дози (0, 2, 6 месеци).

Втората доза треба да се аплицира најмалку еден месец по првата доза, а третата доза треба да се аплицира најмалку 3 месеци по втората доза. Сите три дози треба да се аплицираат во временски период од 1 година.

Употребата на Gardasil 9 треба да е во согласност со официјалните препораки.

Се препорачува лицата кои примиле прва доза од Gardasil 9 да го завршат циклусот на вакцинација со Gardasil 9 (видете го делот 4.4).

Не е утврдена потребата од бустер доза.

За Gardasil 9 не биле изведени студии за употреба на мешан режим (меѓусебна заменливост) за ХПВ вакцини.

Пациентите кои претходно биле вакцинирани со 3-дозен режим со вакцина за квадривалентни ХПВ типови 6, 11, 16 и 18 (Gardasil), која во овој текст е наведена како qHPV (qHPV) вакцина, може да примат 3 дози од Gardasil 9 (видете го делот 5.1). qHPV вакцината беше позната и како Silgard во некои земји.

*Педијатриска популација (деца на возраст <9 години)*

Не се утврдени безбедноста и ефикасноста на Gardasil 9 кај деца на возраст под 9 години. Нема достапни податоци (видете го делот 5.1).

## Начин на апликација

Вакцината треба да се аплицира како интрамускулна инјекција. Најдобро место е делтоидната регија на горниот екстремитет или високо во предната бочна регија на бутот.

Gardasil 9 не смее да се инјектира интраваскуларно, субкутано ниту интрадермално. Вакцината не треба да се меша во истиот шприц со кои било други вакцини и раствори.

За инструкции во врска со ракувањето со вакцината пред да биде дадена, видете го делот 6.6.

## **4.3 Контраиндикации**

Хиперсензитивност на активната супстанција или на било кој од ексципиенсите наведени во дел 6.1.

Лицата кај кои се јавила хиперсензитивност по претходната апликација на Gardasil 9 или Gardasil/Silgard, не треба да го примаат Gardasil 9.



#### 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употребата

##### Следливост

Со цел да се подобри следливоста на биолошките лекови, треба јасно да се запишат името и бројот на серија на дадениот лек.

При одлуката да се вакцинира едно лице треба да се земат предвид ризикот од претходна изложеност на ХПВ и потенцијалната корист од вакцинацијата.

Како и кај сите инјекциони форми на вакцини, треба секогаш да биде достапен соодветен медицински третман и надзор во случај на појава на ретки анафилактички реакции по апликацијата на вакцината.

Синкопа (несвестица), понекогаш придружена со паѓање, може да се појави по, па дури и пред, која било вакцинација, особено кај адолесценти како психоген одговор на инјектирањето со игла. Ова може да биде придружено со неколку невролошки знаци како што се минливо нарушување на видот, парестезија и тонично-клонични движења на екстремитетите за време на опоравувањето. Поради тоа, вакцинираните лица треба да се следат околу 15 минути по вакцинацијата. Важно е процедурите да се изведуваат на место каде што ќе се избегне повреда од онесвестувањето.

Вакцинацијата треба да биде одложена кај лица кои боледуваат од акутна тешка фебрилна болест. Сепак, присуството на мали инфекции, како што се слаби инфекции на горниот респираторен тракт или ниска температура, не претставува контраиндикација за имунизацијата.

Како и кај други вакцини, вакцинацијата со Gardasil 9 може да не резултира со заштита кај сите вакцинирани лица.

Вакцината ќе заштитува единствено против заболувања предизвикани од типови на ХПВ кои се таргетираны од самата вакцина (видете го делот 5.1). Затоа, соодветните мерки на претпазливост против сексуално преносливите болести и понатаму треба да се применуваат.

Вакцината е само за профилактичка употреба и нема ефект врз активните инфекции на ХПВ или потврдените клинички заболувања. Вакцината нема терапевтско дејство. Поради тоа, вакцината не е индицирана за третман на карцином на грлото на матката, вулварниот, вагиналниот и аналниот карцином, третман на лезии од цервикална, вулварна, вагинална и анална дисплазија од висок степен, или генитални брадавици. Исто така, таа не е наменета за спречување на прогресијата на други утврдени лезии поврзани со ХПВ.

Gardasil 9 не спречува лезии кои настанале од типовите на ХПВ кои се содржат во вакцина кај лица кои веќе биле инфицирани со тој тип на ХПВ во моментот на вакцинација.

Вакцинацијата не е замена за рутински скрининг на грлото на матката. Со оглед на тоа дека ниедна вакцина не е 100% ефикасна, и Gardasil 9 нема да обезбеди заштита од сите типови на ХПВ, или од инфекциите од ХПВ кои се присутни во моментот на вакцинацијата, рутинскиот цервикален скрининг останува исклучително важен и треба да се спроведува согласно локалните препораки.

Нема податоци за употребата на Gardasil 9 кај лица со нарушен имунолошки одговор. Направена е проценка на безбедноста и имуногеноста на qHPV вакцината кај лица на возраст од 7 до 12 години за кои е познато дека се инфицирани со вирусот на хумана имунодефициенција (ХИВ) (видете го делот 5.1).

Лицата со нарушен имунолошки одговор, без оглед дали е тоа поради користење на јака имunosупресивна терапија, поради генетски дефект, инфекција со вирусот на хумана имунодефициенција (ХИВ), или други причини, може да не одговорат на вакцината.



Оваа вакцина треба да се дава со претпазливост кај лица со тромбоцитопенија или какво било нарушување на коагулацијата, бидејќи може да се јави крварење по интрамускулната апликација кај овие лица.

Во тек се долгорочни студии на следење за да се одреди времетраењето на заштитата. (видете го делот 5.1.).

Не постојат податоци за безбедноста, имуногеноста или ефикасноста со кои ќе се потврди меѓусебната заменливост на Gardasil 9 со двовалентните или квадривалентните ХПВ вакцини.

#### Натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 g) во една доза, што во основа може да се рече дека е “без натриум”.

### **4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција**

Безбедноста и имуногеноста кај лица кои примале имуноглобулин или производи добиени од крв во период од 3 месеци пред вакцинацијата не биле проучувани во клинички испитувања.

#### Употреба со други вакцини

Gardasil 9 може да се аплицира паралелно со комбинирана бустер вакцина која содржи дифтерија (d) и тетанус (T) заедно со со пертусис [неклеточна, компонентна] (ap) и/или полиомиелитис [неактивиран] (IPV) (вакцини dTap, dT-IPV, dTap-IPV), без значајна интерференција со одговор на антителата кон некоја од компонентите на која било од вакцините. Ова е базирано на резултатите од клиничко испитување во кое комбинирана вакцина на dTap-IPV била аплицирана паралелно со првата доза на Gardasil 9 (видете го делот 4.8).

#### Употреба со хормонални контрацептиви

Во клиничките студии, 60,2% од женските субјекти на возраст од 16 до 26 години кои примиле Gardasil 9 користеле хормонални контрацептиви за време на периодот на вакцинација од клиничките студии. Употребата на хормонални контрацептиви не влијаела на имунолошките одговори на вакцинацијата со Gardasil 9 специфични за тој тип.

### **4.6 Фертилност, бременост и лактација**

#### Бременост

Огроман број на податоци добиени од бремени жени (повеќе од 1000 исходи од бремености) укажуваат дека нема ниту малформации ниту фетална/неонатална токсичност со Gardasil 9 (видете го делот 5.1).

Студиите со животни не укажуваат на репродуктивна токсичност (видете го делот 5.3).

Сепак, овие податоци се сметаат за недоволни за да се препорача употреба на Gardasil 9 за време на бременост. Вакцинацијата треба да се одложи до завршување на бременоста (видете го делот 5.1).

#### Доење

Gardasil 9 може да се користи во текот на доењето

Вкупно 92 жени доеле за време на периодот на вакцинација од клиничките студии со Gardasil 9 со жени на возраст од 16 до 26 години. Во студиите, имуногеноста на вакцината била споредлива помеѓу жени кои доеле и жени кои не доеле. Дополнително на тоа, профилот на



несакани искуства за жените кои доеле бил споредлив со тој на жените во севкупната безбедносна популација. Немало пријавени сериозни несакани искуства поврзани со вакцината кај доенчиња кои цицале за време на периодот на вакцинација.

### Фертилност

Нема достапни хумани податоци за дејството на Gardasil 9 врз фертилноста. Студиите со животни не укажуваат на штетни ефекти врз фертилноста (видете го делот 5.3).

#### **4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракувањето со машини**

Gardasil 9 нема никакво или има незначително влијание врз способноста за возење или ракување со машини. Сепак, некои од ефектите споменати во делот 4.8 „Несакани дејства“ може привремено да влијаат врз способноста за возење или ракување со машини.

#### **4.8 Несакани дејства**

##### А. Преглед на безбедносниот профил

Во 7 клинички испитувања, на лицата им бил аплициран Gardasil 9 на денот на вклучувањето и приближно 2 и 6 месеци подоцна. Безбедноста била евалуирана преку надзор со помош на контролниот картон за вакцинација (VRC - vaccination report card) за временски период од 14 дена по секое инјектирање на Gardasil 9. Вкупно 15.776 лица (10.495 субјекти на возраст од 16 до 26 години и 5.281 адолесценти на возраст од 9 до 15 години при вклучувањето) примиле Gardasil 9. Само неколку лица (0,1%) прекинале поради несакани дејства.

Во едно од овие клинички испитувања во кое беа вклучени 1.053 здрави адолесценти на возраст од 11 до 15 години, апликацијата на првата доза на Gardasil 9 истовремено со комбинирана ревакцинација за дифтерија, тетанус, пертусис [ацелуларна, компонента] и полиомиелитис [инактивирана] покажа дека биле пријавени повеќе реакции на местото на инјектирање (оток, еритема), главоболка и пирексија. Забележаните разлики биле <10 % и кај поголемиот дел од испитаниците несаканите настани се пријавени како слаби до умерени по интензитет (види дел 4.5).

Во клиничко испитување кое вклучило 640 лица на возраст од 27 до 45 години и 570 лица на возраст од 16 до 26 години кои примиле Gardasil 9, профилот на безбедност на Gardasil 9 бил споредлив помеѓу двете возрасни групи.

Највообичаените несакани реакции кои се забележани со Gardasil 9 биле несаканите реакции на местото на инјектирање (84,8% од вакцинираните во рок од 5 дена по која било посета за вакцинација) и главоболка (13,2% од вакцинираните во рок од 15 дена по која било посета за вакцинација). Овие несакани реакции вообичаено биле благи или умерени по интензитет.

##### Б. Табеларен преглед на несакани реакции

Несаканите реакции се категоризирани според зачестеност користејќи го следниов редослед:



- Многу чести ( $\geq 1/10$ )
- Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )
- Помалку чести ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ )
- Ретки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ )
- Непознато (не може да се процени од расположливите податоци)

#### Клинички испитувања

Табела 1 ги претставува несаканите реакции за кои се смета дека се барем веројатно поврзани со вакцинацијата и се забележани кај приматели на Gardasil 9 со зачестеност од барем 1.0 % од 7 клинички испитувања (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 и 009, N=15,776 индивидуи) (види дел 5.1 за опис на клиничките испитувања).

#### Искуство по ставање во промет

Табела 1 исто вклучува несакани настани кои биле спонтано пријавени за време на употребата на Gardasil 9 низ целиот свет по ставањето во промет. Нивните зачестености беа проценети врз основа на релевантни клинички испитувања.

Табела 1: Несакани реакции по апликацијата на Gardasil 9 од клиничките испитувања\* и несакани настани од податоци по ставање во промет

Системска класификација на органи	Фреквенција	Несакани реакции
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Помалку чести	Лимфаденопатија*
Нарушувања на имуниот систем	Ретки	Хиперсензитивност*
	Непознати	Анафилактички реакции*
Нарушувања на нервен систем	Многу чести	Главоболка
	Чести	Зашеметеност
	Помалку чести	Синкопа понекогаш придружена со тонично-клонични движења*
Нарушувања на гастроинтестинален систем	Вообичаени	Гадење
	Помалку чести	Повраќање*
Нарушувања на кожа и поткожно ткиво	Помалку чести	Уртикарија*
Нарушувања на мускулноскелетно и сврзно ткиво	Помалку чести	Артралгија*, миалгија*
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Многу чести	На местото на инјектирање: болка, оток, еритем
	Чести	Пирексија, замор На местото на инјектирање: пруритус, модринка
	Помалку чести	Астенија*, морници*, малаксаност*

\* Несакани настани пријавени за време на употреба на Gardasil 9 по ставањето во промет. Зачестеноста била проценета врз основа на релевантни клинички испитувања. За настани кои не биле забележани во клиничките испитувања зачестеноста е назначена како "Непозната".

#### qHPV вакцина

Табела 2 вклучува несакани реакции кои биле спонтано пријавени во текот на употреба на qHPV вакцината по добивањето на одобрение. Постмаркетинското искуство за безбедноста со qHPV вакцината е релевантно за Gardasil 9 бидејќи вакцините содржат Е1 протеини на ХПВ од 4 од истите типови на ХПВ.

Бидејќи овие настани се пријавени на доброволна основа од страна на популација со неодредена големина, не е можно со сигурност да се процени нивната зачестеност, или пак за сите појави да се утврди причинската поврзаност со изложувањето на вакцината.

Табела 2: Несакани реакции пријавени со qHPV вакцината по ставањето во промет

Системска класификација на органи	Фреквенција	Несакани реакции
Инфекции и инфестации	Непознато	Целулитис на место на инјектирање
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Непознато	Идиопатска тромбоцитопенична пурпура
Нарушувања на имуниот систем	Непознато	Анафилактоидни реакции, бронхоспазам
Нарушувања на нервен систем	Непознато	Акутен дисеминиран енцефаломиелитис, Џулијан-Бареов синдром

#### Пријавување на претпоставени несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

#### 4.9 Предозирање

Не биле пријавени случаи на предозирање.

### 5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

#### 5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Вакцини, вакцини за папиломавирус, АТС код: J07BM03

#### Механизам на дејство

Gardasil 9 е адјувантна, неинфективна, рекомбинантна 9-валентна вакцина. Таа е подготвена од високо прочистени честички кои наликуваат на вирус (VLPs) на главниот L1 протеин на капсидот од истите четири типа на ХПВ (6, 11, 16 и 18) во qHPV вакцината Gardasil и од 5-те дополнителни типа на ХПВ (31, 33, 45, 52, 58). Се употребува истиот аморфен алуминиум хидроксифосфат сулфатен адјувант како и кај вакцината qHPV. Честичките кои наликуваат на вирус (VLPs) не може да ги инфицираат клетките, да се репродуцираат или да предизвикаат болест. Се смета дека ефикасноста на честичките L1 VLP во вакцината е посредувана со развој на хуморален имунолошки одговор. Генотиповите на вакцината која се состои од следниве типови на ХПВ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 понатаму во текстот ќе се нарекуваат типови на ХПВ вакцина.

Врз основа на епидемиолошки студии, се очекува Gardasil 9 да заштити против типовите на ХПВ кои предизвикуваат приближно: 90% од карциномите на грлото на матката, повеќе од 95% од аденокарциномите на самото место (in situ) (AIS); 75-85% од цервикалните интраепителијални неоплазии од висок степен (CIN 2/3); 85-90% од вулварните карциноми поврзани со ХПВ, 90-95% од вулварните интраепителијални неоплазии од висок степен поврзани со ХПВ (VIN 2/3), 80-85% од вагиналните карциноми поврзани со ХПВ (75-85% од вагиналните интраепителијални неоплазии од висок степен поврзани со ХПВ (VIN 2/3), 90-95% од аналните карциноми поврзани со ХПВ, 85-90% од аналните интраепителијални неоплазии од висок степен поврзани со ХПВ (AIN 2/3) и 90% од гениталните брадавици.

Индикацијата на Gardasil 9 е заснована на:



- докажаната ефикасност на qHPV вакцината во превенција на перзистентна инфекција и болест поврзани со типовите 6, 11, 16 и 18 на ХПВ кај жени на возраст од 16 до 45 години и кај мажи на возраст од 16 до 26 години
- докажаната неинфериорна имуногеност помеѓу Gardasil 9 и qHPV вакцината за ХПВ типовите 6, 11, 16 и 18 кај девојки на возраст од 9 до 15 години, жени и мажи на возраст од 16 до 26 години; последователно на тоа, може да се заклучи дека ефикасноста на Gardasil 9 против перзистентната инфекција и болест поврзани со ХПВ типовите 6, 11, 16 и 18 е споредлива со таа на qHPV вакцината.
- докажаната ефикасност против перзистентна инфекција и болест поврзани со ХПВ типовите 31, 33, 45, 52 и 58 кај девојки и жени на возраст од 16 до 26 години, и
- докажаната неинфериорна имуногеност против типовите на ХПВ во Gardasil 9 кај момчиња и девојки на возраст од 9 до 15 години, кај мажи на возраст од 16 до 26 години и жени на возраст од 27 до 45 години, во споредба со девојки и жени на возраст од 16 до 26 години.

### Клинички студии за Gardasil 9

Ефикасноста и/или имуногеноста на Gardasil 9 биле оценувани во десет клинички студии. Клиничките студии кои ја евалуирале ефикасноста на Gardasil 9 наспроти плацебо не биле прифатливи бидејќи вакцинацијата против ХПВ се препорачува и е имплементирана во многу земји за заштита против инфекција и болести предизвикани од ХПВ.

Поради тоа, пивоталната клиничка студија (Протокол 001) ја евалуирала ефикасноста на Gardasil 9 со употреба на qHPV вакцината за споредба.

Ефикасноста против типовите на ХПВ 6, 11, 16 и 18 била примарно оценувана со употреба на стратегија на премостување која покажала споредлива имуногеност (измерено со Геометриските средни титри [GMT]) на вакцината Gardasil 9 во споредба со qHPV вакцината (Протокол 001, GDS01C/Протокол 009 и GDS07C/Протокол 020).

Во Протоколот 001 на пивоталната студија, ефикасноста на Gardasil 9 против типовите на ХПВ 31, 33, 45, 52 и 58 била проценувана во споредба со qHPV вакцината кај женски лица на возраст од 16 до 26 години (N=14,204: 7,099 кои примале Gardasil 9; 7,105 кои примале qHPV вакцина).

Протоколот 002 ја проценувал имуногеноста на Gardasil 9 кај девојки и момчиња на возраст од 9 до 15 години и женски лица на возраст од 16 до 26 години (N=3,066: 1.932 девојки; 666 момчиња; и 468 жени кои примале Gardasil 9).

Протоколот 003 ја проценувал имуногеноста на Gardasil 9 кај машки лица на возраст од 16 до 26 години и женски лица на возраст од 16 до 26 години (N=2,515: 1,103 хетеросексуални мажи [HM]; 313 мажи кои имаат сексуални односи со мажи [MSM]; и 1,099 жени кои примале Gardasil 9).

Протоколот 004 ја проценувал имуногеноста на Gardasil 9 кај женски лица на возраст од 16 до 45 години (N=1,210: 640 жени на возраст од 27 до 45 години и 570 жени на возраст од 16 до 26 години).

Протоколите 005 и 007 ја проценувале вакцината Gardasil 9 при истовремена апликација со вакцини кои се рутински препорачани кај девојки и момчиња на возраст од 11 до 15 години (N=2,295).

Протоколот 006 го проценувал аплицирањето на Gardasil 9 кај девојки и жени на возраст од 12 до 26 години кои претходно биле вакцинирани со qHPV вакцина (N=921; 615 кои примале Gardasil 9 и 306 кои примале плацебо).

GDS01C/Протоколот 009 ја проценувал имуногеноста на Gardasil 9 кај девојки на возраст од 9 до 15 години (N=600; 300 кои примале Gardasil 9 и 300 кои примале qHPV вакцина).

GDS07C/Протоколот 020 ја проценувал имуногеноста на Gardasil 9 кај машки лица на возраст од 16 до 26 години (N=500; 249 кои примале Gardasil 9 и 251 кои примале qHPV вакцина).

Протоколот 010 ја проценувал имуногеноста на 2 дози од Gardasil 9 кај девојки и момчиња на возраст од 9 до 14 години и 3 дози од Gardasil 9 кај девојки на возраст од 9 до 14 години и женски лица на возраст од 16 до 26 години (N=1,518; 753 девојки; 451 момчиња и 314 жени).

**Студии кои ја поддржуваат ефикасноста на Gardasil 9 против типовите на ХПВ 6, 11, 16, 18**

### **Ефикасност на qHPV вакцината против ХПВ типовите 6, 11, 16, 18**

Клиничките испитувања кај популацијата на ППЕ (PPE=Per Protocol Efficacy, ефикасност по протокол) ја покажале ефикасноста и долгорочната ефективност на qHPV вакцината кај болестите поврзани со типовите 6, 11, 16 и 18 на ХПВ поставени како крајни точки на исход. ППЕ популацијата се состоеше од лица кои ги примиле сите 3 дози со qHPV вакцина во основната студија во рок од 1 година од вклучувањето без поголеми отстапувања од протоколот на студијата, кои биле серонегативни на релевантните ХПВ типови (и) (типови 6, 11, 16 и 18) пред дозата 1, а кај испитаниците од 16 години и постари при вклучувањето во основната студија, биле PCR негативни на релевантните ХПВ тип(ови) пред дозата 1 па до еден месец по дозата 3 (7 месец).

Кај жени од 16 до 26 години (N = 20,541) ефикасноста против CIN2/3, AIS или карцином на грлото на матката поврзани со ХПВ типовите 16 и 18 изнесувала 98.2% (95% CI: 93.5, 99.8) врз основа на следење до 4 години (средна 3.6 години); ефикасноста против болестите поврзани со ХПВ типовите 6, 11, 16 или 18 изнесувала 96.0 % (95 % CI: 92.3, 98.2) за CIN или AIS, 100% (95% CI: 67.2, 100) за VIN2/3, 100% (95 % CI: 55.4, 100) за VaIN2/3 и 99.0% (95 % CI: 96.2, 99.9) за гениталните брадавици.

Кај жени на возраст од 24 до 45 години (N = 3,817) ефикасноста против перзистентна инфекција, генитални брадавици, вулварни и вагинални лезии, CIN од кој било степен, AIS и цервикални карциноми поврзани со ХПВ типовите 6, 11, 16 и 18, беше 88.7 % (95% CI: 78.1, 94.8).

Кај мажите од 16 до 26 години (N = 4,055) ефикасноста против заболувања поврзани со ХПВ типовите 6, 11, 16 или 18 била 74.9% (95% CI: 8.8, 95.4) за AIN 2/3 (средно времетраење на следење од 2.15 години), 100,0% (95% CI: -52.1, 100) за пенилна/перинеална/перианална интраепителијална неоплазија (PIN) 1/2/3 и 89.3 % (95 % CI: 65.3, 97.9) за генитални брадавици (средно времетраење на следење од 4 години).

Во долгорочната продолжена студија од регистарот на жени на возраст од 16 до 23 години (n=2,121) не биле забележани случаи на CIN од висок степен до приближно 14 години. Во оваа студија, долготрајна заштита била статистички покажана до приближно 12 години.

Во долгорочните продолженија на клиничките студии, не биле забележани случаи на интраепителијална неоплазија од висок степен и случаи на генитални брадавици:

- до 10,7 години кај девојки (n=369) и 10,6 години кај момчиња (n=326) на возраст од 9 до 15 години во времето на вакцинацијата (средно време на следење од 10,0 години и 9,9 години, поединечно);
- до 11,5 години кај мажи (n=917) на возраст од 16 до 26 години во времето на вакцинацијата (средно време на следење од 9,5 години); и
- до 10,1 години кај жени (n=685) на возраст од 24 до 45 години во времето на вакцинацијата (средно време на следење од 8,7 години).

**Премостување на имуногеност од qHPV вакцината на Гардасил 9 за ХПВ Типовите 6, 11, 16, 18**



Споредбата на Gardasil 9 со qHPV вакцината во поглед на ХПВ типовите 6, 11, 16 и 18 била спроведена кај популација на женски лица на возраст од 16 до 26 години од Протокол 001, девојки на возраст од 9 до 15 години од GDS01C/Протокол 009 и машки лица на возраст од 16 до 26 години од GDS07C/Протокол 020.

Била изведена статистичка анализа за неинфериорност во 7 месец која ги споредувала Геометриските средни титри (GMTs) на cLIA анти-ХПВ 6, анти-ХПВ 11, анти-ХПВ 16 и анти-ХПВ 18 помеѓу лица на кои им бил аплициран Gardasil 9 и лица на кои им бил аплициран Gardasil. Имунолошките одговори, измерени преку Геометриски среден титар (GMT), за Gardasil 9 биле неинфериорни во однос на имунолошките одговори за Gardasil (Табела 3). Во клиничките студии 98,2 % до 100 % кои примале Gardasil 9 станале серопозитивни за антитела против сите 9 типови на вакцината до 7 месец во сите тестирани групи. Во Протоколот 001, GMT-овите за ХПВ типовите 6, 11, 16 и 18 беа споредливи кај лица кои примале qHPV вакцина или Gardasil 9 најмалку во тек на 3,5 години.

Табела 3: Споредба на имунолошките одговори (врз основа на cLIA) помеѓу Gardasil 9 и qHPV вакцината за типовите на ХПВ 6, 11, 16 и 18 во PPI (Имуногеност според Протокол)\* популацијата на девојки на возраст од 9 до 15 години и женски и машки лица на возраст од 16 до 26 години

ПОПУЛАЦИЈА	Gardasil 9		qHPV вакцина		Gardasil 9/ qHPV вакцина	
	N (n)	GMT (95 % CI) mMU <sup>s</sup> /mL	N (n)	GMT (95 % CI) mMU <sup>s</sup> /mL	GMT сооднос	(95 % CI) <sup>#</sup>
<b>Анти-ХПВ 6</b>						
девојки на возраст од 9 до 15 години	300 (273)	1679,4 (1518,9; 1856,9)	300 (261)	1565,9 (1412,2; 1736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
женски лица на возраст од 16 до 26 години	6792 (3993)	893,1 (871,7; 915,1)	6795 (3975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06) <sup>†</sup>
машки лица на возраст од 16 до 26 години	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>Анти-ХПВ 11</b>						
девојки на возраст од 9 до 15 години	300 (273)	1315,6 (1183,8; 1462,0)	300 (261)	1417,3 (1274,2; 1576,5)	0,93	(0,80; 1,08)
женски лица на возраст од 16 до 26 години	6792 (3995)	666,3 (649,6; 683,4)	6795 (3982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83) <sup>†</sup>
машки лица на возраст од 16 до 26 години	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>Анти-ХПВ 16</b>						
девојки на возраст од 9 до 15 години	300 (276)	6739,5 (6134,5; 7404,1)	300 (270)	6887,4 (6220,8; 7625,5)	0,97	(0,85; 1,11) <sup>†</sup>
женски лица на возраст од 16 до 26 години	6792 (4032)	3131,1 (3057,1; 3206,9)	6795 (4062)	3156,6 (3082,3; 3232,7)	0,99	(0,96; 1,03) <sup>†</sup>
машки лица на возраст од 16 до 26 години	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>Анти-ХПВ 18</b>						
девојки на возраст од 9 до 15 години	300 (276)	1956,6 (1737,3; 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2; 2057,3)	1,08	(0,91; 1,29) <sup>†</sup>

ПОПУЛАЦИЈА	Gardasil 9		qHPV вакцина		Gardasil 9/ qHPV вакцина	
	N (n)	GMT (95 % CI) mMU <sup>§</sup> /mL	N (n)	GMT (95 % CI) mMU <sup>§</sup> /mL	GMT сооднос	(95 % CI) <sup>#</sup>
женски лица на возраст од 16 до 26 години	6792 (4539)	804,6 (782,7; 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23) <sup>¶</sup>
машки лица на возраст од 16 до 26 години	249 (234)	884,3 (766,4; 1020,4)	251 (236)	790,9 (683,0; 915,7)	1,12	(0,91; 1,37) <sup>¶</sup>

\*Популацијата на PPI се состоеа од лица кои ги примиле сите три дози во период на претходно одредените денови, кои немале поголеми отстапувања од студискиот протокол, ги задоволувале претходно дефинираните критериуми за интервалот помеѓу посетите во 6 месец и 7 месец, биле серонегативни на релевантниот/-те тип/-ови на ХПВ (типови 6, 11, 16 и 18) пред дозата 1, а помеѓу женските лица на возраст од 16 до 26 години биле негативни на PCR на релевантниот/-те тип/-ови на ХПВ пред дозата 1 до еден месец по дозата 3 (7 месец).

<sup>§</sup>mMU=milli-Merck единици.

<sup>¶</sup>p-вредност <0,001.

<sup>#</sup>За да се покаже неинфериорност, било потребно долната граница на 95% CI од соодносот на Геометриските средни титри (GMT) да биде поголем од 0,67.

CI = Интервал на доверливост.

GMT = Геометриски средни титри.

cLIA = Компетитивно имунолошко испитување на Луминекс (Competitive Luminex Immunoassay).

N = Број на лица рандомизирани за поединечната вакцинациска група кои примиле најмалку една инјекција.

n = Број на лица кои придонеле за анализата.

### Студии кои ја поддржуваат ефикасноста на Gardasil 9 против типовите на ХПВ 31, 33, 45, 52 и 58

Ефикасноста на Gardasil 9 кај женски лица на возраст од 16 до 26 години била оценувана во активна, контролирана со компаратор, двојно слепа, рандомизирана клиничка студија (Протокол 001) која вклучувала вкупно 14,204 жени (Gardasil 9 = 7,099; qHPV вакцина = 7,105). Лицата биле следени до 67 месеци по дозата 3 со средно времетраење од 43 месеци по дозата 3.

Gardasil 9 бил ефикасен во спречување на перзистентните инфекции и болести поврзани со ХПВ типовите 31, 33, 45, 52 и 58 (Табела 4). Gardasil 9 исто така ја намалил инциденцата на абнормалности во Пап тестот поврзани со ХПВ типовите 31, 33, 45, 52 и 58, процедури на грлото на матката и надворешни генитални процедури (т.е. биопсии) и процедури на дефинитивна терапија на грлото на матката (Табела 4).

Табела 4: Анализа на ефикасноста на Gardasil 9 против типовите на ХПВ 31, 33, 45, 52 и 58 во PPI<sup>‡</sup> популацијата на женски лица на возраст од 16 до 26 години



Краен исход на болеста	Gardasil 9 N=7099		qHPV вакцина N=7105		%Ефикасност** (95 % CI)
	n	Број на случаи*	n	Број на случаи*	
CIN 2/3, AIS, карцином на грлото на матката, VIN 2/3, VaIN 2/3, вулварен карцином и вагинален карцином поврзани со ХПВ типовите 31, 33, 45, 52, 58 <sup>a</sup>	6016	1	6017	38	97,4 (85,0; 99,9)
CIN 2/3 или AIS поврзани со ХПВ типовите 31, 33, 45, 52, 58 <sup>a</sup> CIN2 поврзан со ХПВ типовите 31, 33, 45, 52, 58	5949	1	5943	35	97,1 (83,5; 99,9)
	5949	1	5943	32	96,9 (81,5; 99,8)
	5949	0	5943	7	100 (39,4; 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3 поврзани со ХПВ типовите 31, 33, 45, 52, 58	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
Постојана инфекција $\geq 6$ месеци поврзана со ХПВ типовите 31, 33, 45, 52, 58 <sup>b</sup>	5941	41	5955	946	96,0 (94,6; 97,1)
Постојана инфекција $\geq 12$ месеци поврзана со ХПВ типовите 31, 33, 45, 52, 58 <sup>c</sup>	5941	23	5955	657	96,7 (95,1; 97,9)
ASC-US HR-HPV позитивен или влошена абнормалност во Пап тестот <sup>d</sup> поврзани со ХПВ типовите 31, 33, 45, 52, 58	5883	37	5882	506	92,9 (90,2; 95,1)
Процедури на дефинитивна терапија на грлото на матката поврзани со ХПВ типовите 31, 33, 45, 52, 58 <sup>e</sup>	6013	4	6014	41	90,2 (75,0; 96,8)

<sup>a</sup> Популацијата на PPE (Per Protocol Efficacy) се состоела од лица кои ги примиле сите 3 дози во рок од една година од вклучувањето, кои немале поголеми отстапувања од студискиот протокол, претходно го/ги немале (биле негативни и серонегативни на PCR) релевантниот/-те тип/-ови на ХПВ (типови 31, 33, 45, 52 и 58) пред дозата 1 и кои останале негативни на PCR на релевантниот/-те тип/-ови на ХПВ во текот на еден месец по дозата 3 (7 месец).

N = Број на лица рандомизирани за поединечната вакцинациска група кои примиле најмалку една инјекција

n = Број на лица кои придонеле за анализата.

<sup>b</sup> Перзистентна инфекција детектирана во примерок од две или повеќе последователни посети на растојание од 6 месеци ( $\pm 1$  месец од прозорец за посета).

<sup>c</sup> Перзистентна инфекција детектирана во примерок од три или повеќе последователни посети на растојание од 6 месеци ( $\pm 1$  месец од прозорец за посета).

<sup>d</sup> Папаниколау тест.

CI = Интервал на доверливост.

ASC-US = Атипични сквамозни клетки со неодредена значајност.

HR = Висок ризик.

\* Број на лица со најмалку една контролна посета по 7 месец.

\*\* Субјектите биле следени до 67 месеци по дозата 3 (средно време од 43 месеци по дозата 3).

<sup>a</sup> не биле дијагностицирани случаи на карцином на грлото на матката, VIN2/3, вулварен и вагинален карцином во PPE популацијата.

<sup>e</sup> процедура на електрохируршка екцизија на ткивото (LEEP - Loop Electro-Excision Procedure) или конизација.

**Дополнителна проценка на ефикасноста на Gardasil 9 против типовите на ХПВ содржани во вакцината**



Со оглед на тоа што ефикасноста на Gardasil 9 не можела да се евалуира наспроти плацебо, биле спроведени следните истражувачки анализи.

**Проценка на ефикасноста на Gardasil 9 против болести на грлото на матката од висок степен предизвикани од типовите на ХПВ содржани во вакцината во РРЕ популација**

Ефикасноста на Gardasil 9 против CIN 2 и влошување поврзано со типовите на ХПВ содржани во вакцината во споредба со qHPV вакцината била 94.4 % (95 % CI 78.8; 99.0) со 2/5,952 наспроти 36/5,947 случаи. Ефикасноста на Gardasil 9 против CIN 3 поврзан со типовите на ХПВ содржани во вакцината во споредба со qHPV вакцината била 100 % (95 % CI 46.3; 100.0) со 0/5,952 наспроти 8/5,947 случаи.

**Влијанието на Gardasil 9 во намалување на потребата за биопсија на грлото на матката и дефинитивна терапија поврзана со типовите на ХПВ вакцината во популацијата РРЕ**

Ефикасноста на Gardasil 9 во намалување на потребата за биопсија на грлото на матката поврзана со типовите на ХПВ содржани во вакцината во споредба со qHPV вакцината била 95,9 % (95 % CI 92,7; 97,9) со 11/6016 наспроти 262/6018 случаи. Ефикасноста на Gardasil 9 во потребата за дефинитивна терапија за грлото на матката (вклучувајќи процедура на електрохируршка екцизија на ткивото [LEEP - Loop Electro-Excision Procedure] или конизација) поврзана со типовите на ХПВ содржани во вакцината во споредба со qHPV вакцината била 90,7 % (95 % CI 76,3; 97,0) со 4/6016 наспроти 43/6018 случаи.

**Долгорочни студии за ефективност**

Подгрупа на лица се следи од 10 до 14 години по вакцинацијата со Gardasil 9 за безбедност, имуногеност и ефикасност против клиничките болести поврзани со типовите на ХПВ во вакцината.

Во долгорочните продолжувања на клиничките студии Протоколите 001 и 002, ефикасност беше забележана во РРЕ популацијата. РРЕ популацијата се состоеше од поединци:

- кој ги примиле сите 3 дози во рок од 1 година од запишувањето, без големи отстапувања од протоколот на студија,
- кои биле серонегативни за релевантните типови во ХПВ вакцината пред дозата 1, а кај жените на возраст од 16 до 26 години и негативен ПЦР на релевантниот тип на вакцина против ХПВ пред дозата 1 до 1 еден месец после дозата 3 (месец 7).

Во регистарската студија за Протоколот 001, не се забележани случаи на висок степен на CIN поврзани со типовите од ХПВ вакцината во тек на 9.5 години по доза 3 (средно следење од 6.3 години) кај жени (n = 1,448) кои биле на возраст од 16 до 26 години во време на вакцинација со Gardasil 9.

Во продолжената студија на Протоколот 002, не се забележани случаи на интраепителна неоплазија од висок степен или генитални брадавици во тек на 11.0 години после доза 3 (средно следење 10.0 години) кај девојчиња (n = 872) и во тек на 10.6 години после доза 3 (средно следење 9.9 години) кај момчиња (n = 262) кои биле на возраст од 9 до 15 години во време на вакцинација со Gardasil 9. Стапките на инциденца на 6-месечни перзистентни инфекции кај девојчињата и момчињата поврзани со типовите на ХПВ содржани во вакцината, забележани во текот на студијата, беа 52.4 и 54.6 на 10.000 луѓе-години, соодветно, и во рамките на стапките на инциденца што се очекуваат кај вакцинираните кохортни групи на слична возраст (врз основа на резултатите од претходните студии за ефикасност на Gardasil 9 и qHPV вакцина).

**Имуногеност**

Минималниот анти-ХПВ титар кој дава ефикасна заштита не бил одреден.

За да се оцени имуногеноста на секој тип на ХПВ од вакцината, биле користени имунолошки анализи специфични за типот со стандарди специфични за типот. Овие анализи ги мереле антителата против неутрализирачките епитопи за секој тип на ХПВ. Скалите за овие анализи се



единствени за секој тип на ХПВ; со тоа, не се соодветни споредбите помеѓу типовите како и споредбите со другите анализи.

### **Имунолошки одговор на Gardasil 9 во 7 месец**

Имуногеноста била измерена преку (1) процентот на лица кои биле серопозитивни за антитела против релевантниот тип на ХПВ од вакцина и (2) Геометрискиот среден титар (GMT).

Gardasil 9 предизвикал силни анти-ХПВ 6, анти-ХПВ 11, анти-ХПВ 16, анти-ХПВ 18, анти-ХПВ 31, анти-ХПВ 33, анти-ХПВ 45, анти-ХПВ 52 и анти-ХПВ 58 одговори измерени во 7 месец, во Протоколите 001, 002, 004, 005, 007 и GDS01C/Протокол 009. Во клиничките студии 99,2 % до 100 % кои го примале Gardasil 9 станале серопозитивни за антитела против сите 9 типови на вакцини до 7 месец во сите тестирани групи. Геометриските средни титри (GMTs) биле повисоки кај девојчињата и момчињата отколку кај жените на возраст од 16 до 26 години и биле повисоки кај момчињата отколку кај девојчињата и жените. Според очекуваното, кај жените од 27 до 45 годишна возраст (Протокол 004) забележаните Геометриски средни титри (GMTs) биле пониски од оние забележани кај жени на возраст од 16 до 26 години.

Анти-ХПВ одговорите во 7 месец помеѓу девојчиња/момчиња на возраст од 9 до 15 години биле споредливи со анти-ХПВ одговорите кај жени на возраст од 16 до 26 години во комбинираната база на податоци на студиите за имуногеност за Gardasil 9.

Ефикасноста на Gardasil 9 кај девојчиња и момчиња на возраст од 9 до 15 години е изведена врз основа на ова премостување на имуногеноста.

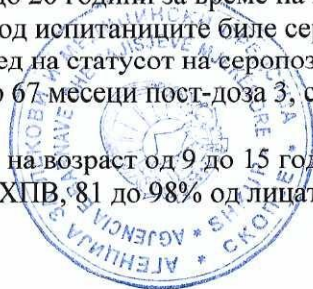
Во Протоколот 003, Геометриските средни титри (GMTs) на анти-ХПВ антителата во 7 месец помеѓу момчиња и мажи (НМ) на возраст од 16 до 26 години биле споредливи со Геометриските средни титри (GMTs) на анти-ХПВ антителата помеѓу девојчиња и жени на возраст од 16 до 26 години за типовите од ХПВ вакцината. Исто така, била забележана висока имуногеност кај MSM на возраст од 16 до 26 години, иако била пониска отколку кај НМ, слично на qHPV вакцината. Во Протоколот 020/GDS07C, Геометриските средни титри (GMTs) на анти-ХПВ антителата во 7 месец помеѓу момчиња и мажи на возраст (НМ) од 16 до 26 години биле споредливи со Геометриските средни титри (GMTs) на анти-ХПВ антителата помеѓу момчиња и мажи на возраст од 16 до 26 години (НМ) при апликација со qHPV вакцината за ХПВ типовите 6, 11, 16 и 18. Овие резултати ја поддржуваат ефикасноста на Gardasil 9 кај машката популација.

Во Протокол 004, Геометриските средни титри (GMTs) на анти-ХПВ антителата во 7 месец кај жени на возраст од 27 до 45 години биле неинфериорни во однос на Геометриските средни титри (GMTs) на анти-ХПВ антителата кај девојчиња и жени на возраст од 16 до 26 години за ХПВ типовите 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 со сооднос на Геометриските средни титри (GMTs) помеѓу 0.66 и 0.73. Во пост хок анализите за ХПВ типовите 6 и 11, соодносот на Геометриските средни титри (GMTs) бил 0,81 и 0,76, соодветно. Овие резултати ја поткрепуваат ефикасноста на Gardasil 9 кај жени на возраст од 27 до 45 години.

### **Постојаност на имунолошкиот одговор на Gardasil 9**

Во долгорочно продолжено следење на Протоколите 001 и 002 од клиничките студии, забележана е постојаност на одговорите на антитела:

- најмалку 5 години кај жени кои биле на возраст од 16 до 26 години за време на вакцинација со Гардасил 9, во зависност од типот на ХПВ, 78 до 100 % од испитаниците биле серопозитивни; сепак, ефикасноста се одржува кај сите субјекти без оглед на статусот на серопозитивноста за кој било ХПВ-тип од вакцина, до крајот на студијата (до 67 месеци пост-доза 3, средно траење на следење од 43 месеци по дозата 3),
- најмалку 10 години кај девојчиња и момчиња кои биле на возраст од 9 до 15 години за време на вакцинација со Гардасил 9; во зависност од типот на ХПВ, 81 до 98% од лицата биле серопозитивни.



### Докази за анамнестичен одговор (имунолошки меморија)

Докази за анамнестичен одговор биле забележани кај вакцинирани жени кои биле серопозитивни за релевантни тип(ови) на ХПВ пред вакцинација. Покрај тоа, жените ( $n = 150$ ) кои примиле 3 дози на Gardasil 9 во Протокол 001 и дополнителна доза 5 години подоцна, покажало брз и силен анамнестички одговор кој ги надминал анти-ХПВ GMT забележани 1 месец по дозирање 3.

### **Аплицирање на Gardasil 9 на лица кои претходно биле вакцинирани со qHPV вакцината**

Протоколот 006 ја евалуирал имуногеноста на Gardasil 9 кај 921 девојчиња и жени (на возраст од 12 до 26 години) кои претходно биле вакцинирани со qHPV вакцината. За лицата кои примале Gardasil 9 по примањето на 3 дози од qHPV вакцината, имало интервал од најмалку 12 месеци помеѓу завршувањето на вакцинацијата со qHPV вакцината и почетокот на вакцинацијата со Gardasil 9 со распоред од 3 дози (временскиот интервал се движел од приближно 12 до 36 месеци).

Серопозитивноста на типовите на ХПВ од вакцината во популацијата според протоколот се движела од 98.3 до 100 % до 7 месец кај лица кои го примале Gardasil 9. Геометриските средни титри (GMTs) на типовите на ХПВ 6, 11, 16, 18 биле повисоки отколку кај популацијата која претходно не примала qHPV вакцина во други студии додека Геометриските средни титри (GMTs) на типовите на ХПВ 31, 33, 45, 52 и 58 биле пониски. Клиничката значајност на ваквите наоди не е позната.

### **Имуногеност кај лица инфицирани со ХИВ**

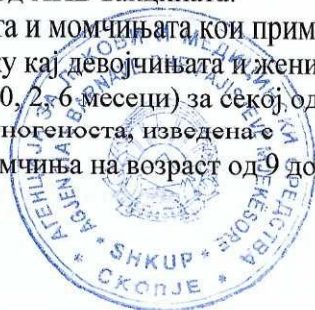
Ниту една клиничка студија за Гардасил 9 не била спроведена кај лица инфицирани со ХИВ.

Била спроведена студија која ги документирала безбедноста и имуногеноста на qHPV вакцината кај 126 лица инфицирани со ХИВ на возраст од 7 до 12 години со основна линија CD4 %  $\geq 15$  и по најмалку 3 месеци од високо активна антиретровирусна терапија (HAART) кај лица со CD4 %  $< 25$  (од кои 96 примале qHPV вакцина). Сероконверзијата на сите четири антигени се појавила кај повеќе од 96 % од лицата. Геометриските средни титри (Geometric Mean Titers-GMTs) биле до некаде пониски отколку пријавените кај лицата кои не биле инфицирани со ХИВ на иста возраст во други студии. Клиничката релевантност на понискиот одговор не е позната. Безбедносниот профил бил сличен како кај лицата од други студии кои не биле инфицирани со ХИВ. Вакцинацијата не влијаела на CD4 % ниту на ХИВ РНК во плазмата.

### **Имунолошки одговори на Gardasil 9 со примена на распоред од 2 дози кај лица на возраст од 9 до 14 години**

Протоколот 010 ги мерел одговорите на ХПВ антителата на 9 типови на ХПВ по вакцинацијата со Gardasil 9 во следните испитувани групи: девојчиња и момчиња на возраст од 9 до 14 години кои примале 2 дози на интервал од 6 месеци или 12 месеци (+/- 1 месец); девојчиња на возраст од 9 до 14 години кои примале 3 дози (на 0, 2, 6 месеци); и жени на возраст од 16 до 26 години кои примале 3 дози (на 0, 2, 6 месеци).

Еден месец по последната доза од одредениот распоред, помеѓу 97,9 % and 100 % од субјектите во сите групи станале серопозитивни за антитела против 9 типови од ХПВ вакцината. Геометриските средни титри (GMTs) биле повисоки кај девојчињата и момчињата кои примале 2 дози од Gardasil 9 (или на 0, 6 месеци или на 0, 12 месеци) отколку кај девојчињата и жените на возраст од 16 до 26 години кои примале 3 дози од Gardasil 9 (на 0, 2, 6 месеци) за секој од 9 типови од ХПВ вакцината. Врз основа на ова премостување на имуногеноста, изведена е ефикасноста на режимот од 2 дози од Gardasil 9 кај девојчиња и момчиња на возраст од 9 до 14 години.



Во истата студија, кај девојчиња и момчиња на возраст од 9 до 14 години, Геометриските средни титри (GMTs) по еден месец од последната доза од вакцината биле нумерички пониски за некои типови од вакцината по распоредот од 2 дози отколку по распоредот од 3 дози (т.е. типовите на ХПВ 18, 31, 45 и 52 по 0, 6 месеци и типот на ХПВ 45 по 0, 12 месеци). Клиничката релевантност на овие наоди е непозната.

Кај девојчиња и момчиња кои примале 2 дози во интервал на 6- или 12-месеци (+/- 1 месец), перзистенцијата на одговорот на антитела беше демонстрирана до 36-тиот месец; во зависност од типот на ХПВ, 81 % до 99 % од девојчињата и момчињата кои примиле 2 дози во 6-месечен интервал и 88 % до 100 % од девојчињата и момчињата кои примиле 2 дози на 12-месечен интервал беа серопозитивни. На 36-тиот месец, GMT кај девојчињата и момчињата на возраст од 9 до 14 години кои примиле 2 дози во 6-месечен интервал (+/- 1 месец) останале неинфериорни во однос на GMTs кај жени на возраст од 16 до 26 години кои примиле 3 дози на Gardasil 9.

Во клиничко испитување, перзистенцијата на одговорот на антитела е покажана за најмалку 10 години кај девојчиња на возраст од 9 до 13 години, кои примиле 2 дози на qHPV вакцина.

Времетраењето на заштита со распоредот од 2 дози од Gardasil 9 не е утврдено.

#### Бременост

Не биле спроведени специфични студии со Gardasil 9 кај бремени жени. qHPV вакцината била употребена како активна контрола во текот на програмата за клинички развој на Gardasil 9.

Во текот на клиничкиот развој на Gardasil 9; 2.586 жени (1.347 во групата со Gardasil 9 наспроти 1.239 во групата со qHPV вакцината) пријавиле најмалку една бременост. Типовите на аномалии или размерот на бремености со негативен исход кај лица кои примале Gardasil 9 или qHPV вакцина биле споредливи и конзистентни во однос на општата популација (видете дел 4.6).

#### Превенција на појава на јувенилна рекурентна респираторна папиломатоза (JoRRP) преку вакцинација на девојчиња и жени со репродуктивен потенцијал

JoRRP е причинета од инфекција на горните дишни патишта првенствено со ХПВ типовите 6 и 11, стекната вертикално (од мајка на дете) за време на породувањето. Опсервациските студии во САД и Австралија покажале дека воведувањето на qHPV уште од 2006 година довело до намалување на инциденцата на JoRRP на ниво на население.

#### **5.2 Фармакокинетски својства**

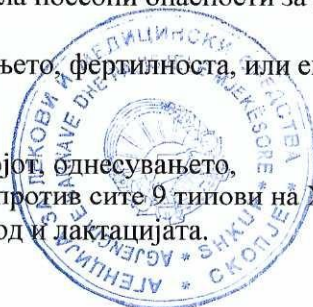
Не е применливо.

#### **5.3 Претклинички податоци за безбедност**

Студијата за токсичност на повторена доза кај стаорци, која вклучувала проценка на токсичноста на единечна доза и локална толеранција, не открила посебни опасности за луѓето.

Gardasil 9 аплициран на женки стаорци немал ефекти врз парењето, фертилноста, или ембрио-феталниот развој.

Gardasil 9 аплициран на женки стаорци немал ефекти врз развојот, однесувањето, репродукцијата или фертилноста на потомството. Антителата против сите 9 типови на ХПВ биле пренесени на потомството во текот на гестацискиот период и лактацијата.



## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1 Листа на ексципиенси

Натриум хлорид, хистидин, полисорбат 80, боракс, вода за инјекции

За адјувант, видете го делот 2.

### 6.2 Некомпатибилности

Во отсуство на студии за компатибилност, овој лек не смее да се меша со други лекови.

### 6.3 Рок на траење

3 години

### 6.4 Посебни мерки на претпазливост за чување

Gardasil 9 суспензија за инјектирање во претходно наполнет шприц:

Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C).

Да не се замрзнува. Претходно наполнетиот шприц да се чува во надворешното пакување за да се заштити од светлина.

Gardasil 9 треба да се аплицира што е можно поскоро откако ќе се извади од фрижидер.

Податоците за стабилност укажуваат дека компонентите на вакцината се стабилни во период од 96 часа кога се чуваат на температури од 8°C до 40°C или во тек на 72 часа кога се чуваат на температура од 0°C до 2°C. На крајот од овој период Gardasil 9 треба да се употреби или да се фрли. Овие податоци се наменети да ги упатат здравствените лица само во случај на привремена температурна промена.

### 6.5 Природа и содржина на пакувањето

Gardasil 9 суспензија за инјектирање во претходно наполнет шприц:

Суспензија од 0,5 ml во претходно наполнет шприц (стакло) со клип-затворац (силиконизиран FluroTec-ламиниран бромобутилен еластомер) и капаче на врвот (синтетичка мешавина од изопрен-бромобутил) во пакувања со големина од 1 претходно наполнет шприц x 0,5 ml + 2 игли/кутија или пакување од 10 претходно наполнети шприцови x 0,5 ml + по 2 игли за секој шприц/кутија.

Можно е да не се сите големини на пакување пуштени во промет.

### 6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување и друго ракување

Gardasil 9 суспензија за инјектирање во претходно наполнет шприц:

- Gardasil 9 може да биде бистра течност со бел талог пред да се промеша.



