

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

*Subventioneras endast för vaccination av unga kvinnor i åldrarna
18 till och med 26 år.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Gardasil injektionsvätska, suspension

Gardasil injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

Vaccin mot humant papillomvirus [typ 6, 11, 16, 18] (rekombinant,
adsorberat).

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,5 ml) innehåller cirka:

Humant papillomvirus ¹ typ 6 L1- protein ^{2,3}	20 mikrogram
---	--------------

Humant papillomvirus ¹ typ 11 L1-protein ^{2,3}	40 mikrogram
---	--------------

Humant papillomvirus ¹ typ 16 L1-protein ^{2,3}	40 mikrogram
---	--------------

Humant papillomvirus¹ typ 18 20 mikrogram
L1-protein^{2,3}

¹ Humant papillomvirus = HPV.

² L1-protein i form av viruslika partiklar framställda i jästceller (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stam 1895)) med hjälp av rekombinant-DNA-teknik.

³ Adsorberat på amorft aluminiumhydroxifosfatsulfat-adjuvans (0,225 milligram Al).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Gardasil injektionsvätska, suspension.

Gardasil injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.

Före omskakning kan Gardasil se ut som en klar vätska med en vit fällning. Efter noggrann omskakning blir det en vit, grumlig vätska.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Gardasil är ett vaccin för användning från 9 års ålder för prevention av:

- premaligna genitala cellförändringar (cervix, vulva och vagina), premaligna anala lesioner, cervixcancer och analcancer orsakat av vissa onkogena typer av humant papillomvirus (HPV)
- genitala vårtor (condyloma acuminata) orsakade av specifika HPV-typer.

Se avsnitt 4.4 och 5.1 för viktig information om data som stöder denna indikation.

Gardasil bör användas i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Individer 9 till och med 13 år

Gardasil kan ges enligt ett 2-dosschema (0,5 ml vid 0 och 6 månader) (se avsnitt 5.1).

Om den andra vaccindosen ges tidigare än 6 månader efter den första dosen, ska en tredje dos alltid ges.

Alternativt, kan Gardasil ges enligt ett 3-dosschema (0,5 ml vid 0, 2, 6 månader).

Den andra dosen ska ges minst en månad efter den första dosen och den tredje dosen ska ges minst 3 månader efter den andra dos en. Alla tre doser ska ges inom en 1-årsperiod.

Individer i åldern 14 år och äldre

Gardasil ska ges enligt ett 3-dosschema (0,5 ml vid 0, 2, 6 månader).

Den andra dosen ska ges minst en månad efter den första dosen och den tredje dosen ska ges minst 3 månader efter den andra dos en. Alla tre doser ska ges inom en 1-årsperiod.

Gardasil ska användas i enlighet med officiella rekommendationer.

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt för Gardasil för barn under 9 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Det rekommenderas att individer som får en första dos av Gardasil fullföljer vaccinationsserien med Gardasil (se avsnitt 4.4).

Behov av påfyllnadsdos är inte fastställt.

Administreringssätt

Vaccinet ges som intramuskulär injektion, helst i deltoideusområdet på överarmen eller lårets anterolaterala del.

Gardasil får ej injiceras intravaskulärt. Varken subkutan, eller intradermal administrering har studerats. Dessa administreringssätt rekommenderas inte (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Individer som utvecklar symtom som tyder på överkänslighet efter administrering av en dos Gardasil bör ej ges fler doser av Gardasil.

Administrering av Gardasil bör senareläggas hos individer med akut svår febersjukdom. Lindrig infektion såsom mild övre luftvägsinfektion eller lindrig feber, utgör däremot inte en kontraindikation för immunisering.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Beslutet att vaccinera en enskild individ ska ta hänsyn till risken för tidigare HPV-exponering och den möjliga nyttan av vaccination.

Som för alla injicerbara vacciner bör adekvat medicinsk utrustning finnas lätt tillgänglig för de sällsynta fall av anafylaktisk reaktion som kan uppträda efter administrering av vaccinet.

Synkope (svimning), ibland associerat med fall, kan uppträda efter, eller till och med innan, all vaccination, särskilt hos ungdomar som en psykogen reaktion på nålsticket. Detta kan åtföljas av flera neurologiska symptom som övergående synrubbning, parestesi och rörelser av tonisk-klonisk typ i extremiteterna under återhämtning. Därför bör den vaccinerade patienten observeras under cirka 15 minuter efter vaccineringen. Det är viktigt att det finns rutiner på plats för att undvika skador vid svimning.

Som med alla vacciner är det inte säkert att vaccination med Gardasil ger avsedd skyddseffekt hos alla individer.

Gardasil skyddar bara mot de sjukdomar som orsakas av HPV-typerna 6, 11, 16 och 18 samt i begränsad utsträckning mot sjukdomar orsakade av vissa relaterade HPV-typer (se avsnitt 5.1). Lämpliga förebyggande åtgärder mot sexuellt överförda sjukdomar bör därför även i fortsättningen tillämpas.

Gardasil är endast avsett för profylaktisk användning och har ingen effekt på aktiva HPV-infektioner eller etablerad klinisk sjukdom. Gardasil har inte visats ha terapeutisk effekt. Vaccinet är därför inte avsett för behandling av cervixcancer, höggradiga dysplastiska lesioner i cervix, vulva och vagina eller genitala vårtor. Vaccinet är inte heller avsett att förhindra progression av andra etablerade HPV-relaterade lesioner.

Gardasil förhindrar inte cellförändringar orsakade av en i vaccinet ingående HPV-typ hos personer som är infekterade med den HPV-typen vid tidpunkten för vaccination (se avsnitt 5.1).

Användning av Gardasil hos vuxna kvinnor ska ta hänsyn till variationen i förekomst av HPV-typer i olika geografiska områden.

Vaccination ersätter inte rutinmässig cervixscreening. Eftersom inget vaccin är 100 % effektivt och Gardasil ej ger skydd mot alla HPV-typer, ej heller mot pågående HPV-infektioner, förblir rutinmässig cervixscreening mycket viktigt och bör följa lokala rekommendationer.

Vaccinets säkerhet och immunogenicitet har utvärderats bland individer från 7 till 12 år som man vet är infekterade med humant immunbristvirus (hiv) (se avsnitt 5.1).

Hos personer med nedsatt immunförsvar antingen beroende på användningen av potent immunsuppressiv terapi, genetisk defekt eller andra orsaker, kan adekvat svar efter vaccinering utebli.

Vaccinet ska ges med försiktighet till personer med trombocytopeni eller någon koagulationssjukdom eftersom blödning kan uppstå efter intramuskulär administrering hos dessa individer.

Långtidsuppföljande studier genomfördes för att avgöra varaktigheten av skyddet (se avsnitt 5.1).

Det finns inga säkerhets-, immunogenicitets- eller effektdata som stödjer byte under pågående Gardasil-vaccination mot andra HPV-vacciner som inte täcker samma HPV-typer. Därför är det viktigt att samma vaccin ordineras för hela dosregimen.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I samtliga kliniska studier har individer som tidigare fått immunoglobulin eller blodbaserade produkter under de 6 månaderna som föregick den första vaccindosen uteslutits.

Användning med andra vacciner

Samtidig administrering av Gardasil och rekombinant hepatit B-vaccin (men, för injicerade vacciner, på olika injektionsställen) interfererade inte med immunsvaret för de aktuella HPV-typerna. Seroprotektionsgraden (andelen individer som uppnår seroprotektiva nivåer mot hepatit B, anti-HBs ≥ 10 mIE/ml) påverkades ej (96,5 % vid samtidig vaccination och 97,5 % för hepatit B-vaccin enbart). Det geometriska medelvärdet för anti-HBs titrarna var lägre efter samtidig administrering, men den kliniska betydelsen av detta är ej känd.

Gardasil kan administreras samtidigt med ett kombinerat boostervaccin innehållande difteri (d) och stelkramp (T) med antingen kikhosta [acellärt, komponent] (aP) och/eller polio-[inaktiverat] (IPV) (dT-aP, dT-IPV, dT-aP-IPV-vaccin) utan betydande interferens med antikroppssvaren på någon av komponenterna i något av vaccinen. Emellertid observerades en trend med lägre anti-HPV GMT-värden i gruppen med samtidigt administrerade vaccin. Den kliniska betydelsen för denna observation är ej känd. Detta baseras på resultaten från en klinisk prövning i vilken ett kombinerat dT-aP-IPV-vaccin administrerades samtidigt som den första dosen Gardasil (se avsnitt 4.8).

Samtidig administrering av Gardasil med andra vacciner än de ovan har inte undersökts.

Användning tillsammans med hormonella antikonceptionsmedel

I kliniska prövningar använde 57,5 % av kvinnorna i åldern 16 till 26 år och 31,2 % av kvinnorna i åldern 24 till 45 år som fick Gardasil hormonella antikonceptionsmedel under vaccinationsperioden. Användning av hormonella antikonceptionsmedel föreföll inte påverka immunsvaret mot Gardasil.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Specifika studier med vaccinet hos gravida kvinnor har inte utförts. Under det kliniska utvecklingsprogrammet rapporterade 3 819 kvinnor (vaccin = 1 894 jämfört med placebo = 1 925), dock minst en graviditet. Det fanns inga signifikanta skillnader i typ av

avvikelser eller i andelen graviditeter med ogynnsamt utfall mellan individer som fick Gardasil och individer som fick placebo. Dessa data från gravida kvinnor (över 1 000 nedkomster) tyder inte på uppkomst av några missbildningar eller feto/neonatal toxicitet.

Data som finns från administrering av Gardasil under graviditet antyder ingen säkerhetsrisk. Dessa data är dock otillräckliga för att rekommendera användning av Gardasil under graviditet. Vaccination ska därför uppskjutas tills graviditeten avslutats.

Amning

Hos ammande mödrar, som fått Gardasil eller placebo under vaccinationsperioden i de kliniska prövningarna var biverkningsfrekvensen hos modern och det ammade barnet jämförbara mellan vaccinations- och placebogrupperna. Immunogeniciteten efter vaccinering var dessutom jämförbar för ammande mödrar och kvinnor som inte ammade under vaccinadministreringen.

Gardasil kan därför användas av ammande kvinnor.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Inga effekter på manlig fertilitet har observerats hos råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

A. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I 7 kliniska prövningar (6 placebokontrollerade) fick individerna Gardasil eller placebo på rekryteringsdagen samt cirka 2 och 6 månader därefter. Få individer (0,2 %) avbröt på grund av biverkningar. Säkerheten utvärderades antingen i hela prövningsgruppen (6 prövningar) eller i en fördefinierad undergrupp (en prövning) av prövningspopulationen med övervakning genom vaccinationsrapportkort (VRC) i 14 dagar efter varje injektion med Gardasil eller placebo. Individerna som övervakades med hjälp av VRC innefattade 10 088 personer (6 995 kvinnor 9 till 45 år gamla och 3 093 män 9 till 26 år gamla vid rekryteringen) som fick Gardasil och 7 995 individer (5 692 kvinnor och 2 303 män) som fick placebo.

De vanligaste biverkningarna som iaktogs var reaktioner vid injektionsstället (77,1 % av de vaccinerade personerna drabbades av detta inom 5 dagar efter vaccinationen) och huvudvärk (16,6 % av de vaccinerade personerna). Dessa biverkningar var oftast milda till måttliga i intensitet.

B. Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Kliniska prövningar

I tabell 1 anges vaccinrelaterade biverkningar med en frekvens av minst 1,0 % som har observerats bland dem som fått Gardasil och även med en högre frekvens än den som observerats bland dem som fått placebo. Dessa indelas i följande frekvensrubriker:

[Mycket vanlig ($\geq 1/10$); Vanlig ($\geq 1/100$, $<1/10$); Mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$); Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$); Mycket sällsynt ($<1/10\ 000$)]

Erfarenheter efter godkännandet för försäljning

I tabell 1 finns även ytterligare biverkningar som har rapporterats in spontant från hela världen efter att Gardasil godkänts för försäljning. Eftersom dessa biverkningar rapporterats frivilligt från en population av obestämd storlek går det inte att med säkerhet beräkna frekvensen eller att för alla biverkningar fastställa ett orsakssamband med vaccinexponering. Således anges frekvensen för dessa biverkningar som "ingen känd frekvens".

Tabell 1: Biverkningar efter administration av Gardasil under kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Ingen känd frekvens	Cellulit vid injektionsstället*
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Idiopatisk trombocytopen purpura*, lymfadenopati*
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktisk/anafylaktoid reaktion*
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Ingen känd frekvens	Akut disseminerad encefalomyelit*, yrsel ¹ *, Guillain-Barrés

Organklass	Frekvens	Biverkningar
		syndrom*, svimningar ibland åtföljt av rörelser av tonisk-klonisk typ*
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
	Ingen känd frekvens	Kräkningar*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Smärta i extremitet
	Ingen känd frekvens	Artralgi*, myalgi*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Vid injektionsstället: r odnad, smärta, svullnad
	Vanliga	Feber Vid injektionsstället: blåmärken, klåda
	Ingen känd frekvens	Asteni*, frossa*, trötthet*, sjukdomskänsla*
* Biverkningar efter godkännandet för försäljningen (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).		
¹ Under kliniska prövningar observerades yrsel som en vanlig biverkning hos kvinnor. Bland männen förekom inte yrsel oftare bland dem som fick vaccinet, än bland med dem som fick placebo.		

Dessutom observerades i kliniska prövningar biverkningar som ansågs vara vaccin- eller placebo-relaterade av prövaren med en frekvens lägre än 1 %:

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Mycket sällsynt: bronkospasm

Hud- och subkutan vävnad:

Sällsynt: Urtikaria.

Nio fall (0,06 %) av urtikaria rapporterades i Gardasilgruppen och 20 fall (0,15 %) sågs i den grupp som fick adjuvansinnehållande placebo.

I kliniska prövningar rapporterade individer i säkerhetspopulationen alla nya medicinska symtom under en uppföljningsperiod. Av 15 706 individer som fått Gardasil och 13 617 individer som fått placebo rapporterades 39 fall av icke-specifik artrit/artropati, 24 fall i Gardasilgruppen och 15 fall i placebogrupper.

I en klinisk studie med totalt 843 friska pojkar och flickor i åldrarna 11–17 visade administrering av den första dosen Gardasil samtidigt med ett kombinerat difteri-, stelkramps-, kikhoste- [acellulärt, komponent] och polio- [inaktiverat] booster-vaccin att det oftare rapporterades svullnad på injektionsstället samt huvudvärk efter samtidig administrering. De skillnader som observerades var < 10 %, och hos majoriteten av försökspersonerna rapporterades biverkningarna vara milda till måttliga i intensitet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Det har förekommit rapporter om administrering av Gardasil i högre doser än rekommenderat.

I allmänhet var biverkningsprofilen som rapporterades vid överdosering jämförbar med biverkningsprofilen vid rekommenderade engångsdoser av Gardasil.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: vacciner mot virusinfektioner, ATC-kod: J07BM01.

Verkningsmekanism

Gardasil är ett adjuvansinnehållande icke-infektiöst, rekombinant, tetravalent vaccin tillverkat av höggradigt renade viruslika partiklar (VLP) från det huvudsakliga L1-kapsidproteinet hos HPV-typerna 6, 11, 16 och 18. Dessa VLP innehåller inget viralt DNA, de kan inte infektera celler, föröka sig eller orsaka sjukdom. HPV infekterar endast människor, men djurstudier med likvärdiga papillomvirus antyder att effekten av L1 VLP-vacciner medieras av det humoral immunförsvaret.

HPV 16 och HPV 18 uppskattas orsaka ungefär 70 % av fallen av cervixcancer och 75-80 % av analcancer, 80 % av fallen av

adenokarcinom in situ (AIS), 45–70 % av fallen av höggradig cervikal intraepitelial neoplasia (CIN 2/3), 25 % av fallen av låggradig cervikal intraepitelial neoplasia (CIN 1), ungefär 70 % av fallen av HPV-relaterad höggradig intraepitelial neoplasia i vulva (VIN 2/3) och i vagina (VaIN 2/3) och 80 % av fallen av HPV-relaterad höggradig anal intraepitelial neoplasia (AIN 2/3). HPV 6 och 11 orsakar ungefär 90 % av fallen av genitala vårtor och 10 % av låggradig cervikal intraepitelial neoplasia (CIN 1). CIN 3 och AIS har accepterats som omedelbara prekursorer till invasiv cervixcancer.

Uttrycket "premaligna genitala cellförändringar" i avsnitt 4.1 avser höggradig cervikal intraepitelial neoplasia (CIN 2/3), höggradig intraepitelial neoplasia i vulva (VIN 2/3) och höggradig vaginal intraepitelial neoplasia (VaIN 2/3).

Uttrycket "premaligna anala lesioner" i avsnitt 4.1 avser höggradig anal intraepitelial neoplasia (AIN 2/3).

Indikationen är baserad på visad effekt av Gardasil hos kvinnor vid 16 till 45 års ålder och hos män vid 16 till 26 års ålder samt visad immunogenicitet av Gardasil hos 9 till 15 år gamla barn och ungdomar.

Kliniska studier

Effekt hos kvinnor 16 till och med 26 år

Gardasil's effekt hos kvinnor i åldern 16 till och med 26 år har utvärderats i 4 placebo-kontrollerade, dubbel-blinda, randomiserade kliniska fas II- och III-studier, inkluderande totalt

20 541 kvinnor vilka rekryterades och vaccinerades utan föregående screening med avseende på förekomst av HPV-infektion.

De primära effektvariablerna inkluderade HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterade lesioner i vulva och vagina (genitala vårtor, VIN, VaIN) samt CIN av någon grad och cervixcancer (protokoll 013 = Future I), HPV 16- eller 18-relaterad CIN 2/3 och AIS och cervixcancer (protokoll 015 = FUTURE II), HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterad persisterande infektion och sjukdom (protokoll 007) och HPV 16-relaterad persisterande infektion (protokoll 005). De primära effektanalyserna med avseende på i vaccinet ingående HPV-typer (HPV 6, 11, 16 och 18) utfördes i en per-protokoll-effekt-(PPE-)-population (d.v.s. alla 3 vaccinationer administrerade inom 1 år från inklusion, inga väsentliga protokollavvikelser och naiv avseende de relevanta HPV-typ(erna) före dos 1 och till och med 1 månad efter dos 3 (månad 7)).

Effektresultaten presenteras för den kombinerade analysen av studieprotokollen. Effekten mot HPV 16/18-relaterad CIN 2/3 eller AIS baseras på data från protokoll 005 (endast HPV 16-relaterade effektvariabler), 007, 013 och 015. Effekten för alla andra effektvariabler baseras på protokoll 007, 013 och 015.

Mediandurationen för uppföljning för dessa studier var 4,0, 3,0, 3,0 respektive 3,0 år för protokoll 005, protokoll 007, protokoll 013 respektive protokoll 015. Mediandurationen för uppföljning för de kombinerade protokollen (005, 007, 013 och 015) var 3,6 år.

Resultaten från enskilda studier stödjer resultaten från den kombinerade analysen. Gardasil var effektivt mot HPV-sjukdom orsakad av var och en av vaccinets fyra HPV-typer. Efter studien följde man upp individer som var rekryterade till de två

fas III-studierna (protokoll 013 och 015) i upp till 4 år (median 3,7 år).

Cervikal intraepitelial neoplasia (CIN) grad 2/3 (måttlig till höggradig dysplasi) och adenokarcinom *in situ* (AIS) användes som en surrogatmarkör för cervixcancer i de kliniska studierna.

I långtidsuppföljningen av protokoll 015 följdes 2 536 kvinnor som var 16-23 år vid vaccination med Gardasil i grundstudien. I PPE-populationen observerades inga fall av HPV-sjukdom (HPV 6/11/16/18-relaterad höggradig CIN) i upp till ca 14 år (median uppföljning på 11,9 år). I denna studie kunde ett varaktigt skydd i cirka 12 år visas statistiskt.

Effekt hos kvinnor som var naiva till de relevanta vaccin HPV-typ(erna)

Effekten mättes med början efter besöket vid månad 7. Totalt var 73 % av kvinnorna naiva (PCR-negativa och seronegativa) till alla 4 relevanta HPV-vaccintyper vid inklusionen.

Effektresultaten för relevanta effektvariabler analyserade 2 år efter rekrytering och vid studiens slut (medianduration för uppföljning = 3,6 år) i per-protokoll-populationen presenteras i tabell 2.

I en tilläggsanalys utvärderades Gardasils effekt mot HPV 16/18-relaterad CIN 3 och AIS.

Tabell 2: Analys av Gardasils effekt mot höggradiga cervikala lesioner i PPE-populationen

	Gardasil	Placebo		Gardasil	Placebo	
--	-----------------	----------------	--	-----------------	----------------	--

	Antal fall	Antal fall		Antal fall	Antal fall	%
	Antal individer *	Antal individer *	% Effekt vid 2 år (95 % KI)	Antal individer *	Antal individer *	Effekt*** vid studiens slut (95 % KI)
HPV	0	53	100,0	2**	112	98,2
16/18-relaterad CIN 2/3 eller AIS	8 487	8 460	(92,9; 100,0)	8 493	8 464	(93,5; 99,8)
HPV	0	29	100	2**	64	96,9
16/18-relaterad CIN 3	8 487	8 460	(86,5; 100,0)	8 493	8 464	(88,4; 99,6)
HPV	0	6	100	0	7	100
16/18-relaterad AIS	8 487	8 460	(14,8; 100,0)	8 493	8 464	(30,6; 100,0)

*Antal individer med minst ett uppföljningsbesök efter månad 7

**Baserat på virologiska bevis har det första fallet av CIN 3 hos en patient som var kroniskt infekterad med HPV 52 troligtvis orsakssamband med HPV 52. Endast i 1 av 11 prov påträffades HPV 16 (vid månad 32,5) och påvisades inte i vävnad som exciderades under LEEP (Loop Electro-Excision Procedure). I det andra fallet av CIN 3 som observerades hos en patient infekterad med HPV 51 vid dag 1 (i 2 av 9 prov); HPV 16 påvisades vid en biopsi i månad 51 (i 1 av 9 prov) och HPV 56 påvisades i 3 av 9 prov vid månad 52 i vävnad som exciderades under LEEP.

***Patienter följdes i upp till 4 år (median 3,6 år).

Obs! Punktuppskattningar och konfidensintervall justeras för persontid för uppföljning.

Vid studiens slut och i de kombinerade protokollen

- var effekten av Gardasil mot HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterad CIN 1 95,9 % (95 % KI: 91,4; 98,4),
- var effekten av Gardasil mot HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterad CIN (1, 2, 3) eller AIS 96,0 % (95 % KI: 92,3; 98,2),
- var effekten av Gardasil mot HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterad VIN2/3 och VaIN 2/3 100 % (95 % KI: 67,2; 100) respektive 100 % (95 % KI: 55,4; 100),
- var effekten av Gardasil mot HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterade genitala vårtor 99,0 % (95 % KI: 96,2; 99,9).

I protokoll 012 var effekten av Gardasil mot en persisterande infektion, definierad som en infektion kvarstående i 6 månader, [proven positiva vid två eller fler på varandra följande besök med 6 månaders intervall (± 1 månad) eller längre] relaterad till HPV 16 98,7 % (95 % KI: 95,1; 99,8) respektive 100,0 % (95 % KI: 93,2; 100,0) för HPV 18 efter en uppföljning på upp till 4 år (genomsnitt 3,6 år). För en persisterande infektion, definierad som en infektion kvarstående i 12 månader, var effekten mot HPV 16 100,0 % (95 % KI: 93,9; 100,0) respektive 100,0 % (95 % KI: 79,9; 100,0) för HPV 18.

Effekt hos kvinnor med bevis på infektion eller sjukdom orsakad av HPV 6, 11, 16 eller 18 vid dag 1

Man fann inga bevis på skydd mot sjukdom orsakad av i vaccinet ingående HPV-typer för vilka kvinnorna var PCR-positiva vid dag 1. Kvinnor vilka redan vid studiestart var infekterade med en eller flera av de HPV-typer som ingår i vaccinet, var skyddade från klinisk sjukdom orsakad av de återstående vaccinerelaterade HPV-typerna.

Effekt hos kvinnor med eller utan tidigare infektion eller sjukdom orsakad av HPV 6, 11, 16 eller 18

Den modifierade ITT (intention-to-treat)-populationen inkluderade kvinnor oavsett HPV-status vid studiestart dag 1, vilka fick minst en vaccination och hos vilka fallen började räknas med start månad 1 efter första dos. Denna population motsvarar huvudsakligen den allmänna kvinnliga befolkningen avseende prevalens av HPV-infektion eller -sjukdom vid studiens början. Resultaten sammanfattas i tabell 3.

Tabell 3: Effekt av Gardasil vid höggradiga cervikala lesioner hos den modifierade ITT-populationen inkluderande kvinnor oavsett HPV-status vid studiestart

	Gardasil	Placebo		Gardasil	Placebo	% Effekt** vid studiens slut (95 % KI)
	Antal fall	Antal fall		Antal fall	Antal fall	
	Antal individer *	Antal individer *		Antal individer *	Antal individer *	
HPV 16- eller HPV	122	201	39,0	146	303	51,8
	9 831	9 896		9 836	9 904	

18-relaterad CIN 2/3 eller AIS			(23,3; 51,7)			(41,1; 60,7)
HPV	83	127	34,3	103	191	46,0
16/18-relaterad CIN 3	9 831	9 896	(12,7; 50,8)	9 836	9 904	(31,0; 57,9)
HPV	5	11	54,3	6	15	60,0
16/18-relaterad AIS	9 831	9 896	(<0; 87,6)	9 836	9 904	(<0; 87,3)

*Antal individer med minst ett uppföljningsbesök efter 30 dagar efter dag 1

**Procentuell effekt beräknad från kombinerade protokoll. Effekten mot HPV 16/18-relaterad CIN 2/3 eller AIS baseras på data från protokoll 005 (endast HPV 16-relaterade effektvariabler), 007, 013 och 015. Patienter följdes i upp till 4 år (median 3,6 år).

Obs! Punktuppskattningar och konfidensintervall har justerats för persontid för uppföljning.

Effekten mot HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterad VIN 2/3 var 73,3 % (95 % KI: 40,3; 89,4), mot HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterad VaIN 2/3 85,7 % (95 % KI: 37,6; 98,4) och mot HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterade genitala vårtor 80,3 % (95 % KI: 73,9; 85,3) i de kombinerade protokollen vid studiens slut.

Totalt uppvisade 12 % av den kombinerade studiepopulationen ett avvikande resultat avseende Pap-test tydande på förekomst av CIN vid dag 1. Hos kvinnor med ett avvikande resultat från Pap-test dag 1 och som var naiva avseende de relevanta HPV-vaccintyperna dag

1, hade vaccinet en fortsatt hög effekt. Bland de kvinnor vilka hade ett avvikande resultat från Pap-test dag 1, och som redan var infekterade med relevant HPV-vaccintyp dag 1, kunde ingen effekt av vaccinet observeras.

Skydd mot den totala bördan av cervikal HPV-sjukdom hos 16- till 26-åriga kvinnor

Inverkan av Gardasil på den totala risken för cervikal HPV-sjukdom (dvs. sjukdom orsakad av någon HPV-typ) utvärderades med start 30 dagar efter den första dosen hos 17 599 individer som rekryterats i de två fas III-effektprövningarna (protokoll 013 och 015). Hos kvinnor som var naiva avseende 14 vanliga HPV-typer och hade ett Pap-test som var negativt dag 1, minskade administrering av Gardasil incidensen av CIN 2/3 eller AIS orsakad av HPV av vaccin- eller icke-vaccintyp med 42,7 % (95 % KI: 23,7; 57,3) och av genitala vårtor med 82,8 % (95 % KI: 74,3; 88,8) vid studiens slut.

I den modifierade ITT-populationen var nyttan av vaccinet med avseende på total incidens av CIN 2/3 eller AIS (orsakad av någon HPV-typ) och av genitala vårtor mycket lägre, med en minskning på 18,4 % (95 % KI: 7,0; 28,4) respektive 62,5 % (95 % KI: 54,0; 69,5), eftersom Gardasil inte inverkar på förloppet för infektioner eller sjukdom som förekommer när vaccinationen påbörjas.

Inverkan på slutgiltiga cervikala behandlingsåtgärder

Inverkan av Gardasil på frekvenser av behandlingsåtgärder på cervix, oavsett orsakande HPV-typ, utvärderades hos 18 150 individer som rekryterats i protokoll 007, 013 och 015. I den

HPV-naiva populationen (naiva avseende 14 vanliga HPV-typer och med ett Pap-test som var negativt dag 1) minskade Gardasil andelen kvinnor som erhöll en definitiv cervikal behandlingsåtgärd (LEEP eller kallknivskonisering) med 41,9 % (95 % KI: 27,7; 53,5) vid studiens slut. I ITT-populationen var motsvarande minskning 23,9 % (95 % KI: 15,2; 31,7).

Korsskyddseffekt

Effekten av Gardasil mot CIN (alla grader) och CIN 2/3 eller AIS orsakad av 10 HPV-typer som inte ingår i vaccinet (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) men som är strukturellt relaterade till HPV 16 eller HPV 18 utvärderades i den kombinerade databasen för fas-III-effektprövningarna (N = 17 599) efter en median uppföljning på 3,7 år (när studien avslutades). Effekten mot sjukdomsresultatmått, orsakade av förspecificerade kombinationer av HPV-typer som inte ingår i vaccinet uppmättes. Studierna var inte utformade för att analysera effekt mot sjukdom orsakad av individuella HPV-typer.

Den primära analysen genomfördes i typspecifika populationer där kvinnor skulle vara negativa för den typ som analyserades, men kunde vara positiva för andra HPV-typer (96 % av den totala populationen). Den primära tidpunktsanalysen efter 3 år uppnådde inte statistisk signifikans för alla förspecificerade resultatmått. De slutgiltiga resultaten vid avslutad studie för kombinerad förekomst av CIN 2/3 eller AIS i denna population efter en median uppföljning på 3,7 år visas i tabell 4. För sammansatta resultatmått påvisades statistiskt signifikant effekt mot sjukdom mot HPV-typer som är fylogenetiskt relaterade till HPV 16 (primärt HPV 31), men däremot observerades ingen statistiskt signifikant effekt för HPV-typer som

är fylogenetiskt relaterade till HPV 18 (inklusive HPV 45). För de 10 individuella HPV-typerna uppnåddes statistisk signifikans endast för HPV 31.

Tabell 4: Resultat för CIN 2/3 eller AIS hos typspecifikt HPV-naiva individer^T (resultat vid avslutad studie)

Naiv mot ≥ 1 HPV-typ				
Sammansatt resultatmått	Gardasil	Placebo	% effekt	95 % CI
	fall	fall		
(HPV 31/45) ‡	34	60	43,2 %	12,1; 63,9
(HPV 31/33/45/52/ 58) §	111	150	25,8 %	4,6; 42,5
10 HPV-typer som inte ingår i vaccinet	162	211	23,0 %	5,1; 37,7
HPV-16-relat erade typer (A9-species)	111	157	29,1 %	9,1; 44,9
HPV 31	23	52	55,6 %	26,2; 74,1 [†]
HPV 33	29	36	19,1 %	<0; 52,1 [†]
HPV 35	13	15	13,0 %	<0; 61,9 [†]
HPV 52	44	52	14,7 %	<0; 44,2 [†]
HPV 58	24	35	31,5 %	<0; 61,0 [†]
	34	46	25,9 %	<0; 53,9

HPV-18-relaterade typer (A7-species)				
HPV 39	15	24	37,5 %	<0; 69,5 [†]
HPV 45	11	11	0,0 %	<0; 60,7 [†]
HPV 59	9	15	39,9 %	<0; 76,8 [†]
A5-species (HPV 51)	34	41	16,3 %	<0; 48,5 [†]
A6-species (HPV 56)	34	30	-13,7 %	<0; 32,5 [†]

[†] Studierna var inte utformade för att analysera effekten mot sjukdom orsakad av individuella HPV-typer.

[‡] Effekten baserades på reduktion av HPV 31-relaterad CIN 2/3 eller AIS

[§] Effekten baserades på reduktion av HPV 31-, 33-, 52- och 58-relaterad CIN 2/3 eller AIS

^{||} Inkluderar de analysidentifierade HPV-typerna 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 och 59 som inte ingår i vaccinet.

Effekt hos kvinnor 24 till och med 45 år

Effekten av Gardasil hos 24- till 45-åriga kvinnor utvärderades i en placebokontrollerad, dubbelblind, randomiserad fas III-studie (protokoll 019, FUTURE III) omfattande totalt 3 817 kvinnor, som rekryterades och vaccinerades utan föregående screening med avseende på förekomst av HPV-infektion.

De primära effektvariablerna inkluderade den kombinerade incidensen av HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterad kvarstående

infektion och den kombinerade incidensen av HPV 16- eller HPV 18-relaterad kvarstående infektion (definierad som kvarstående i 6 månader), genitala vårtor, lesioner i vulva och vagina, CIN av alla grader, AIS och cervixcancer. Mediandurationen för uppföljningen i denna studie var 4,0 år.

I långtidsuppföljningen av protokoll 019 följdes 685 kvinnor som var 24-45 år vid vaccination med Gardasil i grundstudien. I PPE-populationen observerades inga fall av HPV-sjukdom (HPV 6/11/16/18-relaterad CIN av någon grad och genitala vårtor) under 10,1 år (medianuppföljning på 8,7 år).

Effekt hos kvinnor som var naiva till de relevanta vaccin HPV-typ(erna)

De primära effektanalyserna utfördes i en per-protokoll-effekt (PPE)-population (d.v.s. alla 3 vaccinationer administrerade inom 1 år från inklusion, inga väsentliga protokollavvikelser och naiva avseende relevant(a) HPV-typ(er) före dos 1 och till och med 1 månad efter dos 3 (månad 7)). Effekten mättes med början efter besöket i månad 7. Totalt var 67 % av individerna naiva (PCR-negativa och seronegativa) för alla 4 HPV-typerna vid rekrytering.

Effekten av Gardasil mot den kombinerade förekomsten av HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterad kvarstående infektion, genitala vårtor, lesioner i vulva och vagina, CIN av alla grader, AIS och cervixcancer var 88,7 % (95 % KI: 78,1; 94,8).

Effekten av Gardasil mot den kombinerade incidensen av HPV 16- eller HPV 18-relaterad kvarstående infektion, genitala vårtor, lesion

er i vulva och vagina, CIN av alla grader, AIS och cervixcancer var 84,7 % (95 % KI: 67,5; 93,7).

Effekt hos kvinnor med eller utan tidigare infektion eller sjukdom orsakad av HPV 6, 11, 16 eller 18

Populationen i den fullständiga analysserien (även kallad ITT-populationen) inkluderade kvinnor oavsett HPV-status vid studiestart dag 1, vilka fick minst en vaccination och hos vilka fallen började räknas med start dag 1. Denna population motsvarar ungefär den allmänna kvinnliga befolkningen med avseende på prevalens av HPV-infektion eller -sjukdom vid rekrytering.

Effekten av Gardasil mot den kombinerade incidensen av HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterad kvarstående infektion, genitala vårtor, lesioner i vulva och vagina, CIN av alla grader, AIS och cervixcancer var 47,2 % (95 % KI: 33,5; 58,2).

Effekten av Gardasil mot den kombinerade incidensen av HPV 16- eller HPV 18-relaterad kvarstående infektion, genitala vårtor, lesioner i vulva och vagina, CIN av alla grader, AIS och cervixcancer var 41,6 % (95 % KI: 24,3; 55,2).

Effekten hos kvinnor (16 till 45 år) med bevis på en tidigare infektion med en i vaccinet ingående HPV-typ (seropositiv) som inte längre är detekterbar när vaccineringen inleds (PCR-negativ)

I en analys av individer (som fått minst en vaccination) med bevisad tidigare infektion med en i vaccinet ingående HPV-typ (seropositiv) som ej längre är detekterbar (PCR-negativ) när vaccineringen inleds, är effektiviteten av Gardasil i att förhindra en

åkomma till följd av att samma HPV-typ uppträder igen 100 % (95 % KI: 62,8, 100,0; 0 jämfört med 12 fall [n = 2 572 från sammanlagda provningar med unga kvinnor]) mot HPV 6-, 11- 16- och 18-relaterad CIN 2/3, VIN2/3, VaIN 2/3, och genitala vårtor hos kvinnor 16 till 26 år. Effekten var 68,2 % (95 % KI: 17,9; 89,5; 6 jämfört med 20 fall [n = 832 från provningar med unga och vuxna kvinnor kombinerat]) mot HPV 16- och 18-relaterad kvarstående infektion hos kvinnor 16 till 45 år.

Effekten hos män 16 till och med 26 år

Effekten utvärderades mot HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterade externa genitala vårtor, intraepitelial neoplas i penis, perineal/perianal intraepitelial neoplas (PIN) av grad 1/2/3 och kvarstående infektion .

Effekten av Gardasil hos 16- till 26-åriga män utvärderades i en placebokontrollerad, dubbelblind, randomiserad fas III-studie (protokoll 020) omfattande totalt 4 055 män, som rekryterades och vaccinerades utan föregående screening med avseende på förekomst av HPV-infektion. Mediandurationen för uppföljningen var 2,9 år.

Effekten mot anal intraepitelial neoplas (AIN 1/2/3) och analcancer och intraanal kvarstående infektion utvärderades i en undergrupp med 598 män (GARDASIL = 299; placebo = 299) inom protokoll 020, vilka själva angav att de hade sex med män (MSM).

MSM har större risk för anal HPV-infektion jämfört med befolkningen i stort. Den verkliga nyttan med vaccination vad beträffar förebyggande av analcancer på populationsnivå förväntas vara mycket låg.

Hiv-infektion var ett exklusionskriterium (se avsnitt 4.4)

Effekt hos män som var naiva till de relevanta vaccin HPV-typerna

De primära effektanalyserna med avseende på i vaccinet ingående HPV-typer (HPV 6, 11, 16 och 18) utfördes i en per-protokoll-effekt-(PPE-)population (d.v.s. alla 3 vaccinationer administrerade inom 1 år från inklusion, inga väsentliga protokollavvikelser och naiv avseende de relevanta HPV-typ(erna) före dos 1 och till och med 1 månad efter dos 3 (månad 7)). Effekten mättes med början efter besöket vid månad 7. Totalt var 83 % av männen (87 % av de heterosexuella deltagarna och 61 % av deltagarna som hade sex med män) naiva (PCR-negativa och seronegativa) till alla 4 relevanta HPV-vaccintyper vid inklusionen.

Anal intraepitelial neoplasia (AIN) grad 2/3 (måttlig till höggradig dysplasi) användes som surrogatmarkör för analcancer vid de kliniska prövningarna.

Effektresultaten för relevanta effektvariabler analyserade vid studiens slut (medianduration för uppföljning = 2,4 år) i per-protokoll-populationen presenteras i tabell 5. Effekt mot PIN grad 1/2/3 påvisades inte.

Tabell 5: Analys av Gardasil's effekt mot externa genitala lesioner i PPE*-populationen med 16-26 år gamla män

Effektvaria bel	Gardasil		Placebo		% Effekt (95 % KI)
	N	Antal fall	N	Antal fall	
HPV 6/11/16/18-relaterade externa genitala lesioner					
Externa genitala le sioner	1 394	3	1 404	32	90,6 (70,1, 98,2)
Genitala vårtor	1 394	3	1 404	28	89,3 (65,3, 97,9)
PIN 1/2/3	1 394	0	1 404	4	100,0 (-52,1, 100,0)
*Individerna i PPE-populationen fick alla 3 vaccinationer inom 1 år efter inklusion, uppvisade inga väsentliga protokollavvikelser och var naiva avseende relavant(a) HPV-typ(er) före dos 1 och till och med 1 månad efter dos 3 (månad 7).					

Vid studieslutsanalysen av anala lesioner i MSM-populationen (medianduration för uppföljning var 2,15 år) var den förebyggande effekten mot HPV 6-, 11-, 16-, 18-relaterad AIN 2/3 74,9 % (95 % KI 8,8; 95,4; 3/194 jämfört med 13/208) och mot HPV 16- eller 18-relaterad AIN 2/3 86,6 % (95 % KI 0,0; 99,7; 1/194 jämfört med 8/208).

Varaktigheten av skyddet mot analcancer är för närvarande inte känd. I långtidsuppföljningen av Protokoll 020 följdes 917 män i åldern som var 16-26 år vid vaccination med Gardasil i grundstudien. I PPE-populationen har inga fall av HPV typ 6/11-relaterade genitala vårtor, HPV 6/11/16/18 yttre genitala lesioner eller HPV 6/11/16/18 höggradig AIN hos MSM observerats under 11,5 år (medianuppföljning på 9,5 år).

Effekt hos män med eller utan tidigare infektion eller sjukdom orsakad av HPV 6, 11, 16 eller 18

Populationen i den fullständiga analysserien inkluderade män oavsett HPV-status dag 1, vilka fick minst en vaccination och hos vilka fallen började räknas med start dag 1. Denna population motsvarar ungefär den allmänna manliga befolkningen med avseende på prevalens av HPV-infektion eller -sjukdom vid rekrytering.

Effekten av Gardasil mot HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterade genitala vårtor var 68,1 % (95 % KI: 48,8; 79,3).

Effekten av Gardasil mot HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterad AIN grad 2/3 och HPV 16- eller 18-relaterad AIN grad 2/3 i understudien med män som har sex med män var 54,2 % (95 % KI: 18,0; 75,3; 18/275 jämfört med 39/276) respektive 57,5 % (95 % KI: -1,8; 83,9; 8/275 jämfört med 19/276 fall).

Skydd mot den totala bördan av HPV-sjukdom hos 16- till 26-åriga män

Inverkan av Gardasil på den totala risken för externa genitala lesioner utvärderades efter den första dosen hos 2 545 individer som rekryterats i fas III-effektstudien (protokoll 020). Hos män som var naiva avseende 14 vanliga HPV-typer, minskade administrering av Gardasil incidensen av externa genitala lesioner orsakade av HPV av vaccin- eller icke-vaccintyp med 81,5 % (95 % KI: 58,0; 93,0). I den fullständiga analysserien (FAS-populationen) var fördelarna med vaccinet i förhållande till den totala förekomsten av

EGL lägre, med en minskning på 59,3 % (95 % KI: 40,0; 72,9), eftersom Gardasil inte inverkar på förloppet för infektioner eller sjukdomar som förekommer när vaccinationen påbörjas.

Inverkan på biopsier och slutgiltiga behandlingsåtgärder

Inverkan av Gardasil på frekvenser av biopsier och behandling av EGL, oavsett orsakande HPV-typ, utvärderades hos 2 545 individer som rekryterats i protokoll 020. I den HPV-naiva populationen (naiva avseende 14 vanliga HPV-typer) minskade Gardasil andelen män som erhöll en biopsi med 54,2 % (95 % KI: 28,3; 71,4) och andelen som erhöll en behandlingsåtgärd minskade med 47,7 % (95 % KI: 18,4; 67,1) vid studiens slut. I FAS-populationen var motsvarande minskning 45,7 % (95 % KI: 29,0; 58,7) och 38,1 % (95 % KI: 19,4; 52,6).

Immunogenicitet

Analyser för att mäta immunsvär

Ingen lägsta antikropps nivå för skyddseffekt har fastställts för HPV vacciner.

Immunogeniciteten hos Gardasil utvärderades hos 20 132 (Gardasil n = 10 723; placebo n = 9 409) flickor och kvinnor, 9 till 26 år gamla, 5 417 (Gardasil n = 3 109; placebo n = 2 308) pojkar och män i åldern 9 till 26 år och 3 819 kvinnor i åldern 24 till 45 år (Gardasil n = 1 911, placebo n = 1 908).

Typspecifika immunanalyser, kompetitiv Luminex-baserad immunoassay (cLIA), med typspecifika standarder användes för att

mäta immunogeniciteten för varje vaccintyp. Denna analys mäter antikroppar mot en enstaka neutraliserande epitop för varje enskild HPV-typ.

Immunsvaret mot Gardasil 1 månad efter dos 3

I kliniska prövningar på kvinnor i åldern 16 till 26 år blev 99,8 %, 99,8 %, 99,8 % och 99,5 % av de individer som fick Gardasil seropositiva för anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 respektive anti-HPV 18 vid 1 månad efter dos 3. I den kliniska prövningen på kvinnor i åldern 24 till 45 år var 98,4 %, 98,1 %, 98,8 % och 97,4 % av de individer som fick Gardasil seropositiva för anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 respektive anti-HPV 18 en månad efter dos 3. I den kliniska prövningen på män i åldern 16 till 26 år var 98,9 %, 99,2 %, 98,8 % och 97,4 % av de individer som fick Gardasil seropositiva för anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 respektive anti-HPV 18 en månad efter dos 3. Gardasil inducerade höga anti-HPV Geometric Mean Titers (GMT-värden) 1 månad efter dos 3 i alla testade åldersgrupper.

Som förväntat för kvinnor i åldern 24 till 45 år (protokoll 019) var de observerade antikroppstitrarna lägre än de som observerades hos kvinnor i åldern 16 till 26 år.

Anti-HPV-nivåer hos individer i placebogrupperna som hade en utläkt HPV-infektion (seropositiva och PCR negativa) var avsevärt lägre jämfört med de nivåer vilka inducerades av vaccinet. Dessutom var anti-HPV-nivåerna (GMT) hos de vaccinerade individerna fortsatt kvar vid eller över serostatusbrytvärdet under långtidsuppföljningen av fas III studierna (se nedan under Varaktighet av immunsvaret med Gardasil).

Extrapolering av effektresultat för Gardasil från kvinnor till flickor

I en klinisk studie (protokoll 016) jämfördes immunogeniciteten av Gardasil hos 10–15 år gamla flickor med immunogeniciteten hos 16–23 år gamla kvinnor. I gruppen som fick vaccin var 99,1 till 100 % seropositiva till alla serotyperna i vaccinet 1 månad efter dos 3.

Tabell 6 jämför uppnådda GMT-värden mot HPV 6, 11, 16 och 18 en månad efter dos 3 hos 9-15 år gamla flickor, med de nivåer som uppnåddes hos 16-26 år gamla kvinnor.

Tabell 6: Extrapolering av immunogenicitet mellan 9- till 15-åriga flickor och 16- till 26-åriga kvinnor (per-protokoll-population) baserat på titrar uppmätta med cLIA

	9- till 15-åriga flickor (protokoll 016 och 018)		16- till 26-åriga kvinnor (protokoll 013 och 015)	
	n	GMT (95 % KI)	n	GMT (95 % KI)
HPV6	915	929 (874; 987)	2 631	543 (526; 560)
HPV11	915	1 303 (1 223; 1 388)	2 655	762 (735; 789)
HPV16	913	4 909 (4 548; 5 300)	2 570	2 294 (2 185; 2 408)
HPV18	920	1 040 (965; 1 120)	2 796	462 (444; 480)

GMT – Geometrisk medeltiter i mMU/ml (mMU = milli-Merck-enheter)

Anti-HPV-svaret vid månad 7 hos 9- till 15-åriga flickor var jämförbart med anti-HPV-svaret hos kvinnor 16 till 26 år, för vilka effekt har fastställts i fas III-studierna. Immunogenicitet var relaterat till ålder och anti-HPV-nivåer vid månad 7 var avsevärt högre hos individer yngre än 12 år jämfört med dem äldre än 12 år.

På basis av dessa immunogenicitetsvärden kan man dra slutsatsen att Gardasil har effekt hos 9- till 15-åriga flickor.

I långtidsuppföljningen av protokoll 018 följdes 369 flickor som var 9-15 år vid vaccination med Gardasil i grundstudien. I PPE-populationen observerades inga fall av HPV-sjukdom (HPV 6/11/16/18-relaterad CIN av någon grad och genitala vårtor) under 10,7 år (medianuppföljning på 10,0 år).

Extrapolering av effektresultat för Gardasil från män till pojkar

I tre kliniska studier (protokoll 016, 018 och 020) jämfördes immunogeniciteten av Gardasil hos 9–15 år gamla pojkar med immunogeniciteten hos 16–26 år gamla män. I gruppen som fick vaccin var 97,4 till 99,9 % seropositiva till alla serotyperna i vaccinet 1 månad efter dos 3.

Tabell 7 jämför uppnådda GMT-värden mot HPV 6, 11, 16 och 18 en månad efter dos 3 hos 9-15 år gamla pojkar, med de nivåer som uppnåddes hos 16-26 år gamla män.

Tabell 7: Extrapolering av immunogenicitet mellan 9- till 15-åriga pojkar och 16- till 26-åriga män (per-protokoll-population) baserat på titrar uppmätta med cLIA

	9-15-åriga pojkar		16-26-åriga män	
	n	GMT (95 % KI)	n	GMT (95 % KI)
HPV 6	884	1 038 (964; 1 117)	1 093	448 (419; 479)
HPV 11	885	1 387 (1 299; 1 481)	1 093	624 (588; 662)
HPV 16	882	6 057 (5 601; 6 549)	1 136	2 403 (2 243; 2 575)
HPV 18	887	1 357 (1 249; 1 475)	1 175	403 (375; 433)
GMT- Geometrisk medeltiter i mMU/ml (mMU = milli-Merck-enheter)				

Anti-HPV-svaret vid månad 7 hos 9- till 15-åriga pojkar var jämförbart med anti-HPV-svaret hos män 16 till 26 år, för vilka effekt har fastställts i fas III-studierna. Immunogenicitet var relaterat till ålder och anti-HPV-nivåer vid månad 7 var avsevärt högre hos yngre individer.

På basis av dessa immunogenicitetsvärden kan man dra slutsatsen att Gardasil har effekt hos 9- till 15-åriga pojkar.

I långtidsuppföljningen av protokoll 018 följdes 326 pojkar som var 9-15 år vid vaccination med Gardasil i grundstudien. I

PPE-populationen observerades inga fall av HPV-sjukdom (HPV 6/11/16/18-relaterade externa genitala lesioner) under 10,6 år (medianuppföljning på 9,9 år).

Varaktighet av immunsvaret med Gardasil.

I en undergrupp av individer som rekryterats i fas III-studierna gjordes en långtidsuppföljning avseende säkerhet, immunogenicitet och effektivitet. Utöver cLIA användes totalt IgG Luminex immunoassay (IgG LIA) för att bedöma varaktigheten av immunsvaret.

I alla populationer (kvinnor 9-45 år och män 9-26 år), observerades toppvärden för anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 och anti HPV 18 GMT cLIA vid månad 7. Därefter sjönk GMT-värdena fram till månad 24 till 48 för att sedan i allmänhet stabiliseras. Varaktighet av immuniteten efter en 3-dos-serie har observerats i upp till 14 år efter vaccination.

Flickor och pojkar som vaccinerats med Gardasil vid 9-15 års ålder i protokoll 018 grundstudie följdes i en uppföljningsstudie. Beroende på HPV-typ, var 60-96 % och 78-98 % av deltagarna seropositiva med cLIA respektive IgG LIA 10 år efter vaccination (se tabell 8).

Tabell 8: Långsiktiga immunogenicitetsdata (per-protokoll-population) baserat på andelen seropositiva individer uppmätta med cLIA och IgG LIA (protokoll 018) efter 10 år, hos flickor och pojkar vid 9-15 års ålder.

	cLIA		IgG LIA	
	n		n	

		% av seropositiva individer		% av seropositiva individer
HPV 6	409	89 %	430	93 %
HPV 11	409	89 %	430	90 %
HPV 16	403	96 %	426	98 %
HPV 18	408	60 %	429	78 %

Kvinnor som vaccinerats med Gardasil vid åldern 16-23 år i protokoll 015 grundstudie följdes upp i en uppföljningsstudie. Fjorton år efter vaccination var 91 %, 91 %, 98 % och 52 %, anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 respektive anti-HPV 18-seropositiva med cLIA och 98 %, 98 %, 100 % och 94 % var anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 respektive anti-HPV 18-seropositiva med IgG LIA.

Kvinnor som vaccinerats med Gardasil vid åldern 24-45 år i protokoll 019 grundstudie följdes upp i en uppföljningsstudie. Tio år efter vaccination var 79 %, 85 %, 94 %, och 36 %, anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- respektive anti-HPV 18-seropositiva med cLIA och 86 %, 79 %, 100 % och 83 % var anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- respektive anti-HPV 18-seropositiva med IgG LIA.

Män som vaccinerats med Gardasil vid åldern 16-26 år i protokoll 020 grundstudie följdes upp i en uppföljningsstudie. Tio år efter vaccination var 79 %, 80 %, 95 % och 40 %, anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 respektive anti-HPV 18-seropositiva med cLIA och 92 %, 92 %, 100 % och 92 % var anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 respektive anti-HPV 18-seropositiva med IgG LIA.

I dessa studier, var individer seronegativa till anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 och anti-HPV 18 i cLIA ändå skyddade mot klinisk sjukdom efter en uppföljningstid på 14 år för kvinnor i åldern 16-23 år, 10 år för kvinnor i åldern 24-45 år och 10 år för män i åldern 16-26 år.

Belägg för anamnestiskt svar (immunologiskt minne)

Belägg för ett anamnestiskt svar har setts hos vaccinerade kvinnor som var seropositiva för relevanta HPV-typ(er) före vaccinering. En undergrupp av vaccinerade kvinnor som fick en påfyllnadsdos av Gardasil 5 år efter vaccinationsseriens start, uppvisade dessutom ett snabbt och kraftigt anamnestiskt svar som översteg de anti-HPV GMT-värden vilka observerades 1 månad efter dos 3.

Hiv-infekterade försökspersoner

En akademisk studie för att dokumentera Gardasils säkerhet och immunogenicitet utfördes bland 126 Hiv-infekterade försökspersoner i åldrarna 7-12 år (av vilka 96 fick Gardasil). Serokonversion mot alla fyra antigen uppnåddes hos mer än nittiosex procent av försökspersonerna. GMT var något lägre än som rapporterats i andra studier hos icke-hiv-infekterade försökspersoner i samma ålder. Den kliniska relevansen för det lägre svaret är okänd. Säkerhetsprofilen var liknande den hos icke-hiv-infekterade försökspersoner i andra studier. CD4 % eller plasma hiv RNA påverkades inte av vaccineringen.

Immunsvaret mot Gardasil med ett 2-dos-schema hos individer i åldern 9-13 år

En klinisk prövning visade att bland flickor som fick 2 doser HPV-vaccin med 6 månaders mellanrum var antikroppssvaret mot de 4 HPV-typerna, en månad efter den sista dosen, inte sämre än bland kvinnor som fick 3 doser av vaccinet inom 6 månader.

Vid månad 7, i per-protokollpopulationen var immunsvaret hos flickor i åldern 9-13 år (n=241) som fick 2 doser Gardasil (vid 0, 6 månader) inte sämre än och numeriskt högre än immunsvaret hos kvinnor i åldern 16-26 (n=246) som fick 3 doser Gardasil (vid 0, 2, 6 månader).

Vid uppföljning i månad 36 var GMT hos flickor (2 doser, n=86) till kvinnor (3 doser, n=86) fortfarande inte sämre än GMT hos kvinnor (3 doser, n=86) för alla 4 HPV-typer.

I samma studie var, hos flickor i åldern 9-13 år, immunsvaret efter ett 2-dosschema numeriskt lägre än efter ett 3-dosschema (n=248) vid månad 7, n=82 vid månad 36). Den kliniska relevansen för dessa fynd är okänd.

Post hoc-analyser utfördes vid 120 månader vid uppföljning av flickor (2 doser, n = 35; 3 doser, n = 38) och kvinnor (3 doser, n = 30). GMT-kvoterna låg (hos flickor som fick 2 doser/ kvinnor som fick 3 doser) mellan 0,99 till 2,02 för alla 4 HPV-typerna. GMT-kvoterna låg (hos flickor som fick 2 doser/ flickor som fick 3 doser) mellan 0,72 till 1,21 för alla 4 HPV-typerna. Den nedre gränsen av 95 % KI för samtliga GMT-kvoter kvarstod på $> 0,5$ till och med månad 120 (förutom för HPV 18 hos flickor som fick 2 doser / flickor som fick 3 doser).

Seropositiviteten hos flickor och kvinnor var > 95 % för HPV 6, 11 och 16 och seropositiviteten för HPV 18 var > 80 % hos flickor som fått 2 doser, > 90 % hos flickor som fått 3 doser och > 60 % hos kvinnor som fått 3 doser i cLIA.

Prevention av återkommande respiratorisk papillomatos hos ungdomar (JoRRP) genom vaccination av fertila flickor och kvinnor

JoRRP orsakas av övre luftvägsinfektion främst med HPV-typ 6 och 11, vertikalt förvärvat (mor till barn) under förlossning.

Observationsstudier i USA och Australien har visat att introduktionen av Gardasil sedan 2006 har lett till minskad förekomst av JoRRP på befolkningsnivå.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende engångsdoser, toxicitet vid upprepade doser och studier av lokal tolerans visade inte på några särskilda risker för människa.

Gardasil inducerade specifikt antikroppssvar mot HPV-typ 6, 11, 16 och 18 hos dräktiga råttor efter en eller flera intramuskulära injektioner. Antikroppar mot alla fyra HPV-typer överfördes till avkomman under dräktighet och eventuellt under laktation. Det fanns inga behandlingsrelaterade effekter avseende tecken på utveckling, beteende, reproduktionsförmåga eller fertilitet hos avkomman.

Gardasil motsvarande hela den humana dosen (120 mikrogram totalt protein) administrerat till han-råttor hade inga effekter på den reproduktiva förmågan, inklusive fertilitet, antalet spermier eller spermiernas rörlighet, och det fanns inga vaccinerrelaterade synliga eller histomorfologiska förändringar på testiklarna eller effekter på testiklarnas vikt.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Histidin

Polysorbat 80 (E433)

Borax (E285)

Vatten för injektionsvätskor.

Beträffande adjuvans, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Gardasil injektionsvätska, suspension:

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

Ljuskänsligt.

Gardasil ska administreras så snart som möjligt efter att den tas ut ur kylskåpet.

Data från stabilitetsstudier visar att vaccinkomponenterna är stabila i 96 timmar vid förvaring vid 8 °C till 40 °C. Vid slutet av denna period bör Gardasil användas eller kasseras. Dessa data är endast avsedd som vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal i fall då tillfälliga temperaturavvikelser har skett.

Gardasil injektionsvätska, suspension i förfylld spruta:

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas. Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen.
Ljuskänsligt.

Gardasil ska administreras så snart som möjligt efter att den tas ut ur kylskåpet.

Data från stabilitetsstudier visar att vaccinkomponenterna är stabila i 96 timmar vid förvaring vid 8 °C till 40 °C. Vid slutet av denna period bör Gardasil användas eller kasseras. Dessa data är endast avsedd som en vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal i fall då tillfälliga temperaturavvikelser har skett.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Gardasil injektionsvätska, suspension:

0,5 ml suspension i injektionsflaska (glas) med propp (FluroTec-överdragen eller Teflon-överdragen klorobutylelastomer) och plastlock av "flip off"-typ (krympband av aluminium) i förpackning innehållande 1, 10 eller 20 st.

Gardasil injektionsvätska, suspension i förfylld spruta:

0,5 ml suspension i förfylld spruta (glas) med kolvpropp (silikoniserad FluroTec-överdragen bromobutylelastomer eller icke-överdragen klorobutylelastomer) och sprutspetslock (bromobutyl) utan nål eller med en eller två nålar – i en förpackning med 1, 10 eller 20 st.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Gardasil injektionsvätska, suspension:

- Före omskakning kan Gardasil se ut som en klar vätska med en vit fällning.
- Omskakas väl före användning.
- Efter noggrann omskakning blir vätskan vit och grumlig.
- Kontrollera suspensionen visuellt för partiklar och missfärgning före administreringen. Kassera vaccinet om den innehåller partiklar och/eller om det är missfärgat.
- Dra upp 0,5 ml-dosen av vaccin från endos-injektionsflaskan med en steril nål och spruta.
- Injicera omedelbart intramuskulärt (i.m.), företrädesvis i överarmens deltoidmuskel eller i lårets anterolaterala del.

- Vaccinet ska användas i levererat skick. Hela den rekommenderade vaccindosen ska användas.

Ej använt vaccin och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Gardasil injektionsvätska, suspension i förfylld spruta:

- Före omskakning kan Gardasil se ut som en klar vätska med en vit fällning.
- Skaka om den förfyllda sprutan väl före användning. Efter noggrann omskakning blir vätskan vit och grumlig.
- Kontrollera suspensionen visuellt för partiklar och missfärgning före administreringen. Kassera vaccinet om den innehåller partiklar och/eller om det är missfärgat.
- Två nålar av olika längd medföljer i förpackningen, välj den nål som bäst lämpar sig för intramuskulär (i.m.) administrering med hänsyn till patientens storlek och vikt.
- Fäst nålen genom att vrida den medsols tills den sitter säkert på sprutan. Administrera hela dosen på brukligt sätt.
- Injicera omedelbart intramuskulärt (i.m.), företrädesvis i överarmens deltoidmuskel eller i lårets anterolaterala del.
- Vaccinet ska användas i levererat skick. Hela den rekommenderade vaccindosen ska användas.

Ej använt vaccin och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gardasil injektionsvätska, suspension:

EU/1/06/357/001

EU/1/06/357/002

EU/1/06/357/018

Gardasil injektionsvätska, suspension i förfylld spruta:

EU/1/06/357/003

EU/1/06/357/004

EU/1/06/357/005

EU/1/06/357/006

EU/1/06/357/007

EU/1/06/357/008

EU/1/06/357/019

EU/1/06/357/020

EU/1/06/357/021

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 20 september 2006

Förnyat godkännande: 27 juli 2011

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03/2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu>