

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gardasil 9 injektioneste, suspensio
Gardasil 9 injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku
9-valenttinen ihmisen papilloomavirusrokote (rekombinantti, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos (0,5 ml) sisältää:

| | |
|--|----------------------|
| ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 6 L1-proteiinia ^{2,3} | noin 30 mikrogrammaa |
| ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 11 L1-proteiinia ^{2,3} | noin 40 mikrogrammaa |
| ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 16 L1-proteiinia ^{2,3} | noin 60 mikrogrammaa |
| ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 18 L1-proteiinia ^{2,3} | noin 40 mikrogrammaa |
| ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 31 L1-proteiinia ^{2,3} | noin 20 mikrogrammaa |
| ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 33 L1-proteiinia ^{2,3} | noin 20 mikrogrammaa |
| ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 45 L1-proteiinia ^{2,3} | noin 20 mikrogrammaa |
| ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 52 L1-proteiinia ^{2,3} | noin 20 mikrogrammaa |
| ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 58 L1-proteiinia ^{2,3} | noin 20 mikrogrammaa |

¹ Ihmisen papilloomavirus = HPV.

² L1-proteiini on viruksen kaltaisina partikkeleina, jotka on tuotettu hiivasoluissa (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (kanta 1895)) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

³ Adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattijuvanttiin (0,5 milligrammaa alumiinia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.
Kirkas neste, jossa on valkoista sakkaa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Gardasil 9 on tarkoitettu 9 vuoden iästä lähtien aktiiviseen immunisaatioon seuraavia HPV-sairauksia vastaan:

- rokotteen sisältämien ihmisen papilloomavirus (HPV) -tyyppien aiheuttamat premalignit kohdunkaulan, ulkosynnyttimien, emättimen ja peräaukon leesiot ja syövät.
- tiettyjen HPV-tyyppien aiheuttamat visvasyyliät (*Condyloma acuminatum*).

Katso kohdista 4.4 ja 5.1 tärkeää tietoa näistä käyttöaiheista.

Gardasil 9 -rokotetta käytettäessä on noudatettava virallisia suosituksia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Henkilöt, jotka ovat 9–14-vuotiaita saadessaan ensimmäisen rokotuksen

Gardasil 9 voidaan antaa kahden annoksen rokotesarjana (0, 6 – 12 kuukautta) (ks. kohta 5.1). Toinen annos annetaan 5–13 kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta. Jos toinen rokoteannos

annetaan aikaisemmin kuin 5 kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta, on aina annettava kolmas annos.

Gardasil 9 voidaan antaa kolmen annoksen rokotesarjana (0, 2 ja 6 kuukautta). Toinen annos annetaan aikaisintaan kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta ja kolmas annos aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua toisen annoksen antamisesta. Kaikki kolme annosta annetaan yhden vuoden sisällä.

Henkilöt, jotka ovat 15-vuotiaita tai vanhempia saadessaan ensimmäisen rokotuksen
Gardasil 9 annetaan kolmen annoksen rokotesarjana (0, 2 ja 6 kuukautta).

Toinen annos annetaan aikaisintaan kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta ja kolmas annos aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua toisen annoksen antamisesta. Kaikki kolme annosta annetaan yhden vuoden sisällä.

Gardasil 9 -rokotetta käytettäessä on noudatettava virallisia suosituksia.

On suositeltavaa, että henkilöille, jotka saavat ensimmäisen annoksen Gardasil 9 -rokotetta, annetaan kaikki Gardasil 9 -rokotussarjan mukaiset rokotukset (ks. kohta 4.4).

Tehosteannoksen tarvetta ei ole osoitettu.

Gardasil 9 -rokotteella ei ole tehty tutkimuksia, joissa sitä käytettäisiin muiden HPV-rokotteiden kanssa (vaihtokelpoisuus).

Henkilöt, jotka ovat aiemmin saaneet nelivalenttisen HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 kolmen annoksen rokotesarjan (Gardasil), johon viitataan jäljempänä qHPV-rokotteena, voivat saada kolme annosta Gardasil 9 -rokotetta (ks. kohta 5.1). Joissakin maissa qHPV-rokote tunnettiin myös nimellä Silgard.

Pediatriset potilaat (alle 9-vuotiaat lapset)

Gardasil 9 -rokotteen turvallisuutta ja tehoa alle 9-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1)

Antotapa

Rokote annetaan lihakseen. Suositeltava pistoskohta on olkavarren hartialihäs tai reisilihaksen ulkosivun etu-yläosa.

Gardasil 9:ää ei saa pistää suoneen, ihonalaisesti tai ihonsisäisesti. Rokotetta ei saa sekoittaa samassa ruiskussa muiden rokotteiden tai liuosten kanssa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet rokotteen käsittelystä ennen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Gardasil 9 -rokotetta ei saa antaa henkilöille, jotka ovat aiemmin saaneet Gardasil 9- tai Gardasil/Silgard-rokotteesta yliherkkyysoireita.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Rokotuksesta päätettäessä on otettava huomioon aiemman HPV:lle altistumisen riski ja rokotuksen

tarjoama mahdollinen hyöty.

Kuten kaikkien injektiona annettavien rokotteiden kohdalla, on huolehdittava siitä, että saatavilla on nopeasti asianmukaista lääketieteellistä hoitoa ja -valvontaa siltä varalta, että rokotteen saaneella ilmenee harvinainen anafylaktinen reaktio.

Erityisesti nuorilla voi ilmetä minkä tahansa rokotuksen jälkeen tai jopa ennen rokotusta psykogeenisena reaktiona neulalla pistämiseen pyörtymistä, jolloin henkilö saattaa kaatua. Pyörtymiseen saattaa liittyä useita neurologisia oireita, kuten ohimeneviä näköhäiriöitä, parestesiaa ja toonis-kloonisia raajojen liikkeitä toipumisen aikana. Sen vuoksi rokotteen saaneita on tarkkailtava noin 15 minuutin ajan rokotuksen jälkeen. On tärkeää huolehtia asianmukaisista toimenpiteistä pyörtymisen aiheuttamien vammojen välttämiseksi.

Rokotteen antamista on siirrettävä, jos henkilöllä on akuutti korkean kuumeen aiheuttava sairaus. Lievä infektio, kuten lievä ylähengitystieinfektio tai lievä kuume, ei kuitenkaan ole rokottamisen vasta-aihe.

Muiden rokotteiden tavoin Gardasil 9 -rokotekaan ei välttämättä suojaa kaikkia rokotettuja.

Rokote suojaa ainoastaan sellaisilta sairauksilta, joiden aiheuttajana on jokin HPV-tyypeistä, joita vastaan rokote on kehitetty (ks. kohta 5.1). Siksi on edelleen noudatettava asianmukaisia varotoimia sukupuoliteitse tarttuvien tauteja vastaan.

Rokote on tarkoitettu ainoastaan ennaltaehkäisevään käyttöön. Se ei tehoa aktiivisiin HPV-infektioihin eikä jo kliinisesti todettuihin sairauksiin. Rokotteella ei ole osoitettu olevan hoitavaa vaikutusta. Sen vuoksi rokotetta ei ole tarkoitettu kohdunkaulan, ulkosynnyttimien, emättimen tai peräaukon syövän eikä kohdunkaulan, ulkosynnyttimien, emättimen tai peräaukon vahva-asteisten dysplastisten leesioiden tai visvasyylin hoitoon. Sitä ei myöskään ole tarkoitettu muiden todettujen ihmisen papilloomavirusten aiheuttamien leesioiden etenemisen ehkäisemiseen.

Gardasil 9 ei ehkäise rokotteen HPV-tyyppien aiheuttamia leesioita henkilöillä, joilla on rokotuksen saadessaan tämän HPV-tyypin aiheuttama infektio.

Rokotus ei korvaa kohdunkaulan syövän seulontaa. Koska mikään rokote ei ole sataprosenttisen tehokas eikä Gardasil 9 anna suojaa kaikkia HPV-tyyppistä tai rokotushetkellä olemassa olevia HPV-infektioita vastaan, kohdunkaulan syövän seulonta on edelleen erittäin tärkeää ja paikallisia seulontaa koskevia suosituksia on noudatettava.

Tietoa ei ole saatavilla Gardasil 9 -rokotteen käytöstä henkilöille, joiden immuunivaste on heikentynyt. qHPV-rokotteen turvallisuutta ja immunogeenisuutta on tutkittu 7–12-vuotiailla henkilöillä, joilla tiedetään olevan HIV-tartunta (ks. kohta 5.1).

Henkilöt, joiden immuunivaste on heikentynyt, eivät välttämättä saa vastetta rokotteeseen. Immuunivasteen heikentyminen voi johtua voimakkaasta immuunivastetta heikentävästä hoidosta, geenivirheestä, HIV-infektiosta tai muusta syystä.

Tämän rokotteen antamisessa on noudatettava varovaisuutta rokotettaessa trombosytopeniaa tai muuta hyytymishäiriötä sairastavia henkilöitä, koska tällaisilla henkilöillä rokotteen antaminen lihakseen saattaa aiheuttaa verenvuotoa.

Pitkän aikavälin seurantatutkimukset rokotuksen antaman suojan keston määrittämiseksi ovat meneillään (ks. kohta 5.1).

Gardasil 9 -rokotteen ja bi- tai nelivalenttisten HPV-rokotteiden välisestä vaihtokelpoisuudesta ei ole saatavilla turvallisuutta, immunogeenisuutta tai tehoa koskevia tietoja.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Turvallisuutta ja immunogeenisuutta ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa henkilöillä, jotka ovat saaneet immunoglobuliinia tai verivalmisteita kolmen kuukauden aikana ennen rokotusta.

Käyttö muiden rokotteiden kanssa

Gardasil 9 voidaan antaa samanaikaisesti yhdistetyn tehosterokotteen kanssa, joka sisältää kurkkumätä- (d) ja jäykkäkouristus- (T) komponentit sekä hinkuyskä-[soluton komponentti] (ap) ja/tai polio- [inaktivoitu] (IPV) komponentin (dTap-, dT-IPV- ja dTaP-IPV-rokotteet), ilman, että kummankaan rokotteiden minkään komponentin tuottama vasta-aineenvaste merkittävästi muuttuu. Tämä perustuu tuloksiin kliinisestä tutkimuksesta, jossa dTap-IPV-yhdistelmärokote annettiin samanaikaisesti ensimmäisen Gardasil 9 -annoksen kanssa (ks. kohta 4.8).

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö

Kliinisissä tutkimuksissa Gardasil 9 -rokotteen saaneista 16–26-vuotiaista naisista 60,2 % käytti hormonaalisia ehkäisyvalmisteita rokotusjakson aikana. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö ei näyttänyt vaikuttavan Gardasil 9 -rokotteen aikaansaamiin tyyppispesifisiin immuunivasteisiin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa Gardasil 9 -rokotteen epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen (ks. kohta 5.1).

Eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Näiden tietojen ei kuitenkaan katsota riittävän siihen, että Gardasil 9 -rokotteen käyttöä raskauden aikana voitaisiin suositella. Rokotusta on siirrettävä raskauden päättymiseen asti (ks. kohta 5.1).

Imetys

Gardasil 9 -rokote voidaan antaa rintaruokinnan aikana.

Yhteensä 92 naista imetti Gardasil 9 -rokotteen 16–26-vuotiaita naisia koskevien kliinisten tutkimusten rokotusjakson aikana. Tutkimuksissa todettiin, että rokotteiden immunogeenisyys oli imettävillä naisilla vastaavanlainen kuin naisilla, jotka eivät imettäneet. Lisäksi imettävillä naisilla haittavaikutusprofiili oli samankaltainen kuin naisilla koko populaatiossa, jossa turvallisuutta arvioitiin. Yhtäkään rokotukseen liittyvää vakavaa haittavaikutusta ei ilmoitettu rokotusjakson aikana rintamaitoa saaneilla lapsilla.

Hedelmällisyys

Tietoja Gardasil 9 -rokotteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Gardasil 9 -rokotteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 ”Haittavaikutukset” mainitut vaikutukset saattavat kuitenkin tilapäisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

A. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa tutkittaville annettiin Gardasil 9 -rokote päivänä, jolloin he aloittivat tutkimuksessa, ja sen jälkeen noin kahden ja kuuden kuukauden kuluttua. Turvallisuutta arvioitiin käyttäen rokoteraporttiseurantaa (vaccination report card, VRC) 14 päivän ajan kunkin Gardasil 9 -pistoksen jälkeen. Yhteensä 15 776 tutkittavaa (10 495 tutkittavaa, jotka olivat 16–26-vuotiaita, ja 5 281 nuorta, jotka olivat 9–15-vuotiaita aloittaessaan tutkimuksessa) sai Gardasil 9 -rokotetta. Pieni joukko tutkittavia (0,1 %) keskeytti tutkimukseen osallistumisen haittavaikutusten takia.

Yhdessä näistä kliinisistä tutkimuksista, johon osallistui 1 053 tervettä 11–15-vuotiasta nuorta, ilmoitettiin enemmän pistoskohdan reaktioita (turvotusta tai punoitusta), päänsärkyä ja kuumetta ensimmäisen Gardasil 9 -annoksen antamisen yhteydessä, kun samanaikaisesti annettiin yhdistetty kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuyskä- [soluton komponentti] ja [inaktivoitu] poliotehosterokote. Havaitut erot olivat < 10 % ja suurimmalla osalla tutkittavista ilmoitetut haittatapahtumat olivat voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita (ks. kohta 4.5).

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa Gardasil 9 -rokotteen sai 640 tutkittavaa, jotka olivat 27–45-vuotiaita ja 570 tutkittavaa, jotka olivat 16–26 vuotiaita. Gardasil 9 -rokotteen turvallisuusprofiili oli samankaltainen näiden kahden ikäryhmän kesken.

Yleisimmät Gardasil 9 -rokotteeseen liittyvät haittavaikutukset olivat pistoskohdassa todetut haittavaikutukset (84,8 %:lla rokotetuista 5 päivän kuluessa mistä tahansa tutkimuskäynnistä, jolla oli annettu rokote) ja päänsärky (13,2 %:lla rokotetuista 15 päivän kuluessa mistä tahansa tutkimuskäynnistä, jolla oli annettu rokote). Nämä haittavaikutukset olivat tavallisesti voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita.

B. Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

- hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Kliiniset tutkimukset

Taulukossa 1 on esitetty haittavaikutukset, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti liittyvän rokotukseen ja joita on havaittu Gardasil 9 rokotetta saaneilla tutkittavilla vähintään 1,0 %:n esiintymistiheydellä seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 ja 009, N = 15 776 tutkittavaa) (ks. kohta 5.1 kliinisten tutkimusten kuvauksesta).

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatu kokemus

Taulukossa 1 on esitetty myös muita haittatapahtumia, joita on raportoitu spontaanisti Gardasil 9 -rokotteen käytön yhteydessä myyntiluvan myöntämisen jälkeen maailmanlaajuisesti. Näiden haittatapahtumien esiintymistiheys on arvioitu oleellisten kliinisten tutkimusten perusteella.

Taulukko 1: Gardasil 9 -rokotteen antamisen jälkeen todetut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa ja haittatapahtumat seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen

| Elinjärjestelmäluokka | Esiintymistiheys | Haittavaikutukset |
|---|-------------------|---|
| Veri ja imukudos | Melko harvinainen | Lymfadenopatia* |
| Immuunijärjestelmä | Harvinainen | Yliherkkyys* |
| | Tuntematon | Anafylaktiset reaktiot* |
| Hermosto | Hyvin yleinen | Päänsärky |
| | Yleinen | Huimaus |
| | Melko harvinainen | Pyörtyminen, johon saattaa liittyä tooniskloonisia liikkeitä* |
| Ruoansulatuselimistö | Yleinen | Pahoinvointi |
| | Melko harvinainen | Oksentelu* |
| Iho ja ihonalainen kudος | Melko harvinainen | Nokkosihottuma* |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Melko harvinainen | Nivelsärky*, lihassärky* |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Hyvin yleinen | Pistoskohdassa: kipu, turvotus, punoitus |
| | Yleinen | Kuume, väsymys Pistoskohdassa: kutina, mustelmat |
| | Melko harvinainen | Astenia*, vilunväristykset*, huonovointisuus* |

*Haittatapahtumat, joita ilmoitettiin Gardasil 9 -rokotteen käytön yhteydessä myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Esiintymistiheyksien arviointi perustuu oleellisiin kliinisiin tutkimuksiin. Sellaisten tapahtumien kohdalla, joita ei todettu kliinisissä tutkimuksissa, esiintymistiheydeksi on merkitty ”Tuntematon”.

qHPV-rokote

Taulukossa 2 on esitetty haittavaikutukset, joita on raportoitu spontaanisti qHPV-rokotteen käytön aikana myyntiluvan myöntämisen jälkeen ja niitä voidaan havaita myös Gardasil 9 -rokotteen käytön yhteydessä myyntiluvan myöntämisen jälkeen. qHPV-rokotteesta myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatu turvallisuuteen liittyvä kokemus koskee myös Gardasil 9 -rokotetta, koska nämä rokotteen sisältävät neljän saman HPV-tyypin L1-proteiinia.

Koska nämä haittatapahtumat on ilmoitettu spontaanisti populaatiosta, jonka koosta ei ole varmuutta, niiden esiintymistiheyttä ei ole mahdollista arvioida luotettavasti eikä kaikkien tapahtumien syy-yhteyttä rokotealtistukseen voida varmistaa.

Taulukko 2: qHPV-rokotteesta myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoidut haittavaikutukset

| Elinjärjestelmäluokka | Esiintymistiheys | Haittavaikutukset |
|-----------------------|------------------|---|
| Infektiot | Tuntematon | Injektiokohdan selluliitti |
| Veri ja imukudos | Tuntematon | Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura |
| Immuunijärjestelmä | Tuntematon | Anafylaktoidiset reaktiot, bronkospasmi |
| Hermosto | Tuntematon | Akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti, Guillain-Barrén oireyhtymä |

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rokotteet, papillomavirusrokotteet, ATC-koodi: J07BM03

Vaikutusmekanismi

Gardasil 9 on adjuvantoitu ei-infektoiva rekombinantti 9-valenttinen rokote. Se on valmistettu korkeatasoisesti puhdistetuista L1-pääkapsidiproteiinin viruksen kaltaisista partikkeleista (VLP), jotka ovat peräisin neljästä samasta HPV-tyypistä (6, 11, 16 ja 18), joita käytetään qHPV-rokotteissa, ja viidestä muusta HPV-tyypistä (31, 33, 45, 52 ja 58). Siinä käytetään samaa amorfista alumiinihydroksifosfaattisulfaattijuvantia kuin qHPV-rokotteessa. VLP:t eivät voi infektoida soluja, lisääntyä tai aiheuttaa sairautta. L1-VLP-rokotteiden tehon ajatellaan välittyvän humoraalisen immuunivasteen kehittymisen kautta. HPV-tyypeistä 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 koostuvan rokotteen genotyyppiä kutsutaan jäljempänä rokotteen HPV-tyypeiksi.

Epidemiologisten tutkimusten perusteella Gardasil 9 -rokotteen odotetaan antavan suojan niitä HPV-tyyppejä vastaan, jotka aiheuttavat noin 90 % kohdunkaulan syövästä, yli 95 % *in situ* -adenokarsinoomista (AIS), 75–85 % vaikeista kohdunkaulan syövän esiasteista (CIN 2/3, intraepiteliaalinen neoplasia), 85–90 % HPV:n aiheuttamista ulkosynnyntien syövästä, 90–95 % HPV:n aiheuttamista vaikeista ulkosynnyntien syövän esiasteista (VIN 2/3, intraepiteliaalinen neoplasia), 80–85 % HPV:n aiheuttamista emättimen syövästä, 75–85 % HPV:n aiheuttamista vaikeista emättimen syövän esiasteista (VaIN 2/3, intraepiteliaalinen neoplasia), 90–95 % HPV:n aiheuttamista peräaukon syövästä, 85–90 % HPV:n aiheuttamista vaikeista peräaukon syövän esiasteista (AIN 2/3, intraepiteliaalinen neoplasia), ja 90 % genitaalialueen kondyloomista.

Gardasil 9 -rokotteen käyttöaihe perustuu:

- qHPV-rokotteen osoitettuun tehoon persistoivien infektioiden ja HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamien sairauksien ehkäisyssä 16–45-vuotiailla naisilla ja 16–26-vuotiailla miehillä.
- Gardasil 9- ja qHPV-rokotteen osoitettuun vähintään samanveroiseen immunogeenisuuteen HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 suhteen 9–15-vuotiailla tytöillä ja 16–26-vuotiailla naisilla ja miehillä; näin ollen voidaan päätellä, että Gardasil 9 -rokotteen teho HPV-tyyppeihin 6, 11, 16 tai 18 liittyvää persistoivaa infektiota ja sairautta vastaan on verrannollinen qHPV-rokotteen tehoon.
- osoitettuun tehoon HPV-tyyppeihin 31, 33, 45, 52 ja 58 liittyviä persistoivia infektiota ja sairauksia vastaan 16–26-vuotiailla tytöillä ja naisilla ja
- osoitettuun vähintään samanveroiseen immunogeenisuuteen Gardasil 9 -rokotteen HPV-tyyppien suhteen 9–15-vuotiailla pojilla ja tytöillä, 16–26-vuotiailla miehillä ja 27–45-vuotiailla naisilla verrattuna 16–26-vuotiaisiin tyttöihin ja naisiin.

Gardasil 9 -rokotteella tehdyt kliiniset tutkimukset

Gardasil 9 -rokotteen tehoa ja/tai immunogeenisuutta arvioitiin kymmenessä kliinisessä tutkimuksessa. Kliiniset tutkimukset, joissa olisi verrattu Gardasil 9 -rokotteen tehoa lumerokotteeseen, eivät olleet hyväksyttäviä, koska HPV-rokotusta suositellaan ja toteutetaan monissa maissa suojaamaan HPV-infektiota ja -sairautta vastaan.

Näin ollen keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 001) arvioitiin Gardasil 9 -rokotteen tehoa käyttämällä qHPV-rokotetta vertailuvalmisteena.

Tehoa HPV-tyyppinä 6, 11, 16 ja 18 vastaan arvioitiin ensisijaisesti käyttämällä ekstrapolointistrategiaa, joka osoitti verrannollisen immunogeenisuuden (mitattuna Gardasil 9 -rokotteen geometrisilla keskiarvotittereillä [GMT]) verrattuna qHPV-rokotteeseen (tutkimussuunnitelma 001, GDS01C/tutkimussuunnitelma 009 ja GDS07C/tutkimussuunnitelma 020).

Keskeisen tutkimuksen tutkimussuunnitelmassa 001 Gardasil 9 -rokotteen tehoa HPV-tyyppinä 31, 33, 45, 52 ja 58 vastaan arvioitiin verrattuna qHPV-rokotteeseen 16–26-vuotiailla naisilla (N = 14 204: 7 099 sai Gardasil 9 -rokotetta; 7 105 sai qHPV-rokotetta).

Tutkimussuunnitelmassa 002 arvioitiin Gardasil 9 -rokotteen immunogeenisuutta 9–15-vuotiailla tytöillä ja pojilla sekä 16–26-vuotiailla naisilla (N = 3 066: 1 932 tyttöä, 666 poikaa ja 468 naista sai Gardasil 9 -rokotetta).

Tutkimussuunnitelmassa 003 arvioitiin Gardasil 9 -rokotteen immunogeenisuutta 16–26-vuotiailla miehillä ja 16–26-vuotiailla naisilla (N = 2 515: 1 103 heteroseksuaalia miestä [HM], 313 miestä, jotka ovat sukupuoliyhteydessä miesten kanssa (MSM) ja 1 099 naista, jotka saivat Gardasil 9 -rokotetta).

Tutkimussuunnitelmassa 004 arvioitiin Gardasil 9 -rokotteen immunogeenisuutta 16–45-vuotiailla naisilla (N = 1 210: 640 naista, jotka olivat 27–45-vuotiaita ja 570 naista, jotka olivat 16–26-vuotiaita).

Tutkimussuunnitelmissa 005 ja 007 arvioitiin Gardasil 9 -rokotetta annettuna samanaikaisesti rutiininomaisesti suositeltujen rokotteiden kanssa 11–15-vuotiailla tytöillä ja pojilla (N = 2 295).

Tutkimussuunnitelmassa 006 arvioitiin Gardasil 9 -rokotteen antamista 12–26-vuotiaalle tytöille ja naisille, jotka olivat aikaisemmin saaneet qHPV-rokotteen (N = 921; 615 sai Gardasil 9 -rokotetta ja 306 sai lumelääkettä).

GDS01C/tutkimussuunnitelmassa 009 arvioitiin Gardasil 9 -rokotteen immunogeenisuutta 9–15-vuotiailla tytöillä (N = 600; 300 sai Gardasil 9 -rokotetta ja 300 sai qHPV-rokotetta).

GDS07C/tutkimussuunnitelmassa 020 arvioitiin Gardasil 9 -rokotteen immunogeenisuutta 16–26-vuotiailla miehillä (N = 500; 249 sai Gardasil 9 -rokotetta ja 251 sai qHPV-rokotetta).

Tutkimussuunnitelmassa 010 arvioitiin Gardasil 9 -rokotteen kahden annoksen immunogeenisuutta 9–14-vuotiailla tytöillä ja pojilla sekä Gardasil 9 -rokotteen kolmen annoksen immunogeenisuutta 9–14-vuotiailla tytöillä ja 16–26-vuotiailla naisilla (N = 1 518; 753 tyttöä; 451 poikaa ja 314 naista).

Tutkimukset, jotka tukevat Gardasil 9 -rokotteen tehoa HPV-tyyppinä 6, 11, 16 ja 18 vastaan qHPV-rokotteen teho HPV-tyyppinä 6, 11, 16 ja 18 vastaan

qHPV-rokotteen teho ja pitkän aikavälin teho HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 liittyviä sairauspäätapahtumia vastaan on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa PPE-populaatioissa (protokollan mukainen teho). PPE-populaation muodostivat tutkittavat, jotka saivat perustutkimuksessa kaikki 3 rokotusta qHPV-rokotteella yhden vuoden kuluessa tutkimuksessa aloittamisesta ja jotka eivät merkittävästi poikenneet tutkimussuunnitelmasta ja jotka olivat seronegatiivisia tutkittavien HPV-tyyppien (tyyppien 6, 11, 16 ja 18) suhteen ennen ensimmäistä annosta, sekä tutkittavista, jotka olivat perustutkimuksessa aloittaessaan vähintään 16-vuotiaita, PCR-negatiivisia tutkittavien HPV-tyyppien suhteen ennen ensimmäistä annosta ja edelleen PCR-negatiivisia tutkittavien HPV-tyyppien suhteen yhden kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saamisesta (kuukausi 7).

16–26-vuotiailla naisilla (N = 20 541) teho HPV-tyyppeihin 16 ja 18 liittyvää CIN 2/3:a, AIS:ää tai kohdunkaulan syöpää vastaan oli 98,2 % (95 % CI: 93,5, 99,8), ja se perustui 4 vuoden pituiseen seurantaan (mediaani 3,6 vuotta). Teho HPV-tyyppeihin 6, 11, 16 tai 18 liittyviä sairauksia vastaan oli CIN:n tai AIS:n kohdalla 96,0 % (95 % CI: 92,3, 98,2), VIN 2/3:n kohdalla 100 % (95 % CI: 67,2, 100), VaIN 2/3:n kohdalla 100 % (95 % CI: 55,4, 100) ja visvasyylien kohdalla 99,0 % (95 % CI: 96,2, 99,9).

24–45-vuotiailla naisilla (N = 3 817) teho HPV-tyyppeihin 6, 11, 16 ja 18 liittyviä persistoivia infektoita, visvasyyliä, ulkosynnyttimien ja emättimen leesioita, CIN:ää (kaikki asteet), AIS:ää ja kohdunkaulan syöpiä vastaan oli 88,7 % (95 %:n luottamusväli: 78,1, 94,8).

16–26-vuotiailla miehillä (N = 4 055) teho HPV-tyyppeihin 6, 11, 16 ja 18 liittyviä sairauksia vastaan oli AIN 2/3:n kohdalla 74,9 % (95 % CI: 8,8, 95,4) (mediaaniseuranta-aika 2,15 vuotta), peniksen/perineaalisen/perianaalisen intraepiteliaalisen neoplasian (PIN) 1/2/3:n kohdalla 100,0 % (95 % CI: -52,1, 100) ja visvasyylien kohdalla 89,3 % (95 % CI: 65,3, 97,9) (mediaaniseuranta-aika 4 vuotta).

Rekisteritutkimuksen pitkän aikavälin jatkovaiheessa 16–23-vuotiailla naisilla (n = 2 121) ei havaittu vahva-asteista CIN:ää noin 14 vuoden aikana. Tässä tutkimuksessa osoitettiin tilastollisesti, että suoja säilyy noin 12 vuoden ajan.

Kliinisten tutkimusten pitkän aikavälin jatkovaiheissa ei havaittu yhtään vahva-asteisen intraepiteliaalisen neoplasian tapausta tai visvasyyliä tapausta

- 10,7 vuoden aikana tytöillä (n = 369, mediaaniseuranta-aika 10,0 vuotta) ja 10,6 vuoden aikana pojilla (n = 326, mediaaniseuranta-aika 9,9 vuotta), jotka olivat 9–15-vuotiaita saadessaan rokotuksen
- 11,5 vuoden aikana miehillä (n = 917), jotka olivat 16–26-vuotiaita saadessaan rokotuksen (mediaaniseuranta-aika 9,5 vuotta) ja 10,1 vuoden aikana naisilla (n = 685), jotka olivat 24–45-vuotiaita saadessaan rokotuksen (mediaaniseuranta-aika 8,7 vuotta).

Gardasil 9 -rokotteen immunogeenisuuden arviointi qHPV-rokotteesta tehdyn ekstrapoloinnin perusteella HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 suhteen

Gardasil 9 -rokotetta verrattiin qHPV-rokotteeseen HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 suhteen populaatiossa, jossa oli mukana 16–26-vuotiaita naisia tutkimussuunnitelmasta 001, 9–15-vuotiaita tyttöjä GDS01C/tutkimussuunnitelmasta 009 ja 16–26-vuotiaita miehiä GDS07C/tutkimussuunnitelmasta 020.

Kuukauden 7 kohdalla tehtiin vähintään samanveroisuutta koskeva tilastollinen analyysi, jossa verrattiin cLIA-menetelmällä geometrisia keskiarvotittereitä (GMT) HPV-tyyppejä 6, 11, 16 ja 18 vastaan Gardasil 9 -rokotetta ja Gardasil-rokotetta saaneilla tutkittavilla. Geometrisella keskiarvotittierillä mitatut immuunivasteet olivat Gardasil 9 -rokotteella vähintään samanveroiset kuin Gardasil-rokotteella todetut immuunivasteet (taulukko 3). Kliinisissä tutkimuksissa 98,2–100 % tutkittavista, jotka olivat saaneet Gardasil 9 -rokotetta, muuttui seroposiivisiksi vasta-aineiden suhteen rokotteen kaikkia 9 tyyppiä vastaan kuukauteen 7 mennessä kaikissa tutkituissa ryhmissä. Tutkimussuunnitelmassa 001 GMT:t HPV-tyypeille 6, 11, 16 ja 18 olivat keskenään verrannolliset vähintään 3,5 vuoden ajan tutkittavilla, jotka olivat saaneet qHPV-rokotetta tai Gardasil 9 -rokotetta.

Taulukko 3: Immuunivasteiden vertailu (cLIA-menetelmällä) Gardasil 9- ja qHPV-rokotteiden välillä HPV-tyypeille 6, 11, 16 ja 18 9–15-vuotiaiden tyttöjen ja 16–26-vuotiaiden naisten ja miesten PPI (protokollan mukainen immunogeenisuus)*-populaatioissa

| POPULAATIO | Gardasil 9 | | qHPV-rokote | | Gardasil 9- tai qHPV-rokote | |
|-----------------------|---------------|------------------------------------|---------------|------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | N (n) | GMT (95 % CI) mMU [§] /ml | N (n) | GMT (95 % CI) mMU [§] /ml | GMT suhde | (95 % CI) [#] |
| Anti-HPV 6 | | | | | | |
| 9–15-vuotiaat tytöt | 300 (273) | 1 679,4 (1 518,9, 1 856,9) | 300 (261) | 1 565,9 (1 412,2, 1 736,3) | 1,07 | (0,93, 1,23) |
| 16–26-vuotiaat naiset | 6 792 (3 993) | 893,1 (871,7, 915,1) | 6 795 (3 975) | 875,2 (854,2, 896,8) | 1,02 | (0,99, 1,06) [¶] |
| 16–26-vuotiaat miehet | 249 (228) | 758,3 (665,9, 863,4) | 251 (226) | 618,4 (554,0, 690,3) | 1,23 | (1,04, 1,45) [¶] |
| Anti-HPV 11 | | | | | | |
| 9–15-vuotiaat tytöt | 300 (273) | 1 315,6 (1 183,8, 1 462,0) | 300 (261) | 1 417,3 (1 274,2, 1 576,5) | 0,93 | (0,80, 1,08) |
| 16–26-vuotiaat naiset | 6 792 (3 995) | 666,3 (649,6, 683,4) | 6 795 (3 982) | 830,0 (809,2, 851,4) | 0,80 | (0,77, 0,83) [¶] |
| 16–26-vuotiaat miehet | 249 (228) | 681,7 (608,9, 763,4) | 251 (226) | 769,1 (683,5, 865,3) | 0,89 | (0,76, 1,04) [¶] |
| Anti-HPV 16 | | | | | | |
| 9–15-vuotiaat tytöt | 300 (276) | 6 739,5 (6 134,5, 7 404,1) | 300 (270) | 6 887,4 (6 220,8, 7 625,5) | 0,97 | (0,85, 1,11) [¶] |
| 16–26-vuotiaat naiset | 6 792 (4 032) | 3 131,1 (3 057,1, 3 206,9) | 6 795 (4 062) | 3 156,6 (3 082,3, 3 232,7) | 0,99 | (0,96, 1,03) [¶] |
| 16–26-vuotiaat miehet | 249 (234) | 3 924,1 (3 513,8, 4 382,3) | 251 (237) | 3 787,9 (3 378,4, 4 247,0) | 1,04 | (0,89, 1,21) [¶] |
| Anti-HPV 18 | | | | | | |
| 9–15-vuotiaat tytöt | 300 (276) | 1 956,6 (1 737,3, 2 203,7) | 300 (269) | 1 795,6 (1 567,2, 2 057,3) | 1,08 | (0,91, 1,29) [¶] |
| 16–26-vuotiaat naiset | 6 792 (4 539) | 804,6 (782,7, 827,1) | 6 795 (4 541) | 678,7 (660,2, 697,7) | 1,19 | (1,14, 1,23) [¶] |
| 16–26-vuotiaat miehet | 249 (234) | 884,3 (766,4, 1 020,4) | 251 (236) | 790,9 (683,0, 915,7) | 1,12 | (0,91, 1,37) [¶] |

*PPI-populaation muodostivat tutkittavat, jotka saivat kaikki 3 rokotetta ennalta määrätyn aikavälein ja jotka eivät merkittävästi poikenneet tutkimussuunnitelmasta ja jotka täyttivät kuukauden 6 ja kuukauden 7 tutkimuskäyntien väliä koskevat ennalta määrätty kriteerit ja jotka olivat seronegatiivisia tutkittavien HPV-tyyppien (tyyppien 6, 11, 16 ja 18) suhteen ennen ensimmäistä annosta. Lisäksi 16–26-vuotiaat naiset olivat PCR-negatiivisia tutkittavien HPV-tyyppien suhteen ennen ensimmäistä annosta ja edelleen PCR-negatiivisia tutkittavien HPV-tyyppien suhteen yhden kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saamisesta (kuukausi 7).

[§]mMU = milli-Merck-yksikköä.

[¶]p-arvo < 0,001.

[#]Vähintään samanveroisuuden osoittaminen edellytti, että GMT-suhteen 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin 0,67.

CI = Luottamusväli.

GMT = Geometrinen keskiarvotitteri.

cLIA = Kompetitiivinen Luminex-immuunimääritys.

N = Kyseiseen rokoter ryhmään satunnaistettujen, ainakin yhden injektion saaneiden tutkittavien määrä.

n = Analyysiin osallistuneiden tutkittavien määrä.

Tutkimukset, jotka tukevat Gardasil 9 -rokotteen tehoa HPV-tyyppejä 31, 33, 45, 52 ja 58 vastaan

Gardasil 9 -rokotteen tehoa 16–26-vuotiailla naisilla arvioitiin aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 001), johon osallistui yhteensä 14 204 naista (Gardasil 9 = 7 099, qHPV-rokote = 7 105). Tutkittavien seuranta jatkettiin 67 kuukauden ajan kolmannen annoksen antamisen jälkeen. Seuranta-ajan mediaani kolmannen annoksen antamisen jälkeen oli 43 kuukautta.

Gardasil 9 oli tehokas HPV-tyyppeihin 31, 33, 45, 52 ja 58 liittyvien persistoivien infektioiden ja sairauksien ehkäisyssä (taulukko 4). Gardasil 9 vähensi myös HPV-tyyppeihin 31, 33, 45, 52 ja 58 liittyviä poikkeavia papakoetuloksia, kohdunkaulan ja ulkoisille sukupuolielimille tehtäviä toimenpiteitä (kuten biopsioita) ja kohdunkaulan definitiivisiä hoitotoimenpiteitä (taulukko 4).

Taulukko 4: Analyysi, jossa arvioitiin Gardasil 9 -rokotteen tehoa HPV-tyyppejä 31, 33, 45, 52 ja 58 vastaan 16–26-vuotiaiden naisten PPE[‡]-populaatiossa

| Sairauspäätetapahtuma | Gardasil 9 N = 7 099 | | qHPV-rokote N = 7 105 | | Teho, %** (95 % CI) |
|--|-------------------------|------------------|--------------------------|------------------|-------------------------|
| | n | Tapausten määrä* | n | Tapausten määrä* | |
| HPV-tyyppiin 31/33/45/52/58 liittyvä CIN 2/3, AIS, kohdunkaulan syöpä, VIN 2/3, VaIN 2/3, ulkosynnyttimien syöpä ja emättimen syöpä ^a | 6 016 | 1 | 6 017 | 38 | 97,4 (85,0, 99,9) |
| HPV-tyyppiin 31/33/45/52/58 liittyvä CIN 2/3 tai AIS ^a | 5 949 | 1 | 5 943 | 35 | 97,1 (83,5, 99,9) |
| HPV-tyyppiin 31/33/45/52/58 liittyvä CIN2 | 5 949 | 1 | 5 943 | 32 | 96,9 (81,5, 99,8) |
| HPV-tyyppiin 31/33/45/52/58 liittyvä CIN3 | 5 949 | 0 | 5 943 | 7 | 100 (39,4, 100) |
| HPV-tyyppiin 31/33/ 45/52/58 liittyvä VIN 2/3, VaIN 2/3 | 6 009 | 0 | 6 012 | 3 | 100,0 (-71,5, 100,0) |
| HPV-tyyppiin 31/33/45/52/58 liittyvä ≥ 6 kuukauden ajan jatkunut persistoiva infektio [§] | 5 941 | 41 | 5 955 | 946 | 96,0 (94,6, 97,1) |
| HPV-tyyppiin 31/33/45/52/58 liittyvä ≥ 12 kuukauden ajan jatkunut persistoiva infektio [¶] | 5 941 | 23 | 5 955 | 657 | 96,7 (95,1, 97,9) |
| HPV-tyyppiin 31/33/45/52/58 liittyvä ASC-US HR-HPV-positiivinen tai huonompi Papa [#] -poikkeavuus | 5 883 | 37 | 5 882 | 506 | 92,9 (90,2, 95,1) |
| HPV-tyyppiin 31/33/45/52/58 liittyvät kohdunkaulan definitiiviset hoitotoimenpiteet [†] | 6 013 | 4 | 6 014 | 41 | 90,2 (75,0, 96,8) |

[‡]PPE-populaation muodostivat tutkittavat, jotka saivat kaikki 3 rokotetta yhden vuoden kuluessa tutkimuksessa aloittamisesta ja jotka eivät merkittävästi poikenneet tutkimussuunnitelmasta ja jotka eivät olleet altistuneet (olivat PCR-negatiivisia ja seronegatiivisia) tutkittaville HPV-tyypeille (tyypeille 31, 33, 45, 52 ja 58) ennen ensimmäistä annosta ja jotka olivat edelleen PCR-negatiivisia tutkittavien HPV-tyyppien suhteen yhden kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saamisesta (kuukausi 7).

N = Kyseiseen rokoteryhmään satunnaistettujen, ainakin yhden injektion saaneiden tutkittavien määrä.

n = Analyysiin osallistuneiden tutkittavien määrä.

[§]Persistoiva infektio, joka on todettu näytteistä, jotka on otettu kahdella tai useammalla peräkkäisillä 6 kuukauden välein (± 1 kuukausi) tehdyillä käynneillä.

[¶]Persistoiva infektio, joka on todettu näytteistä, jotka on otettu kolmella tai useammalla peräkkäisillä 6 kuukauden välein (± 1 kuukausi) tehdyillä käynneillä.

[#]Papanicolaou koe.

CI = Luottamusväli.

ASC-US = Epätyyppilliset okasolut, joiden merkitystä ei tiedetä.

HR = Korkean riskin.

*Niiden tutkittavien lukumäärä, jotka ovat olleet ainakin yhdellä seurantakäynnillä kuukauden 7 jälkeen.

**Tutkittavien seuranta jatkettiin 67 kuukauden ajan kolmannen annoksen antamisen jälkeen (mediaani 43 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen).

^aPPE-populaatiossa ei todettu kohdunkaulasyöpä-, VIN2/3- tai ulkosynnyttimien ja emättimen syövän tapauksia.

[†]Sähkösilukkahoito (Loop Electrosurgical Excision Procedure, LEEP) tai konisaatio.

Lisäarviointi, joka koskee Gardasil 9 -rokotteen tehoa rokotteen HPV-tyyppejä vastaan

Koska Gardasil 9 -rokotteen tehoa lumelääkkeeseen verrattuna ei pystytty arvioimaan, tehtiin seuraavat eksploratiiviset analyysit.

Gardasil 9 -rokotteen tehon arviointi rokotteen HPV-tyyppien aiheuttamia kohdunkaulan vahva-asteisia sairauksia vastaan PPE-populaatiossa

Gardasil 9 -rokotteen teho rokotteen HPV-tyyppeihin liittyvää CIN 2:ta ja sitä vahvempiasteisia sairauksia vastaan verrattuna qHPV-rokotteeseen oli 94,4 % (95 %:n luottamusväli 78,8, 99,0); tapauksia oli Gardasil 9 -ryhmässä 2 / 5 952 ja qHPV-ryhmässä 36 / 5 947. Gardasil 9 -rokotteen teho rokotteen HPV-tyyppeihin liittyvää CIN 3:a vastaan verrattuna qHPV-rokotteeseen oli 100 % (95 %:n luottamusväli 46,3, 100,0); tapauksia oli Gardasil 9 -ryhmässä 0 / 5 952 ja qHPV-ryhmässä 8 / 5 947.

Gardasil 9 -rokotteen vaikutus rokotteen HPV-tyyppeihin liittyvään kohdunkaulan biopsiaan ja definitiiviseen hoitoon PPE-populaatiossa

Gardasil 9 -rokotteen teho rokotteen HPV-tyyppeihin liittyvää kohdunkaulan biopsiaa vastaan verrattuna qHPV-rokotteeseen oli 95,9 % (95 %:n luottamusväli 92,7, 97,9); tapauksia oli Gardasil 9 -ryhmässä 11 / 6 016 ja qHPV-ryhmässä 262 / 6 018. Gardasil 9 -rokotteen teho rokotteen HPV-tyyppeihin liittyvää kohdunkaulan definitiivistä hoitoa vastaan (sähkösilukkahoito [LEEP]tai konisaatio mukaan lukien) verrattuna qHPV-rokotteeseen oli 90,7 % (95 %:n luottamusväli 76,3, 97,0), tapauksia oli Gardasil 9 -ryhmässä 4 / 6 016 ja qHPV-ryhmässä 43 / 6 018.

Pitkän aikavälin tehoa koskevat tutkimukset

Meneillään on 10–14 vuoden seuranta, johon osallistuu tutkittavien muodostama alaryhmä ja jossa arvioidaan Gardasil 9 -rokotuksen turvallisuutta, immunogeenisuutta ja tehoa rokotteen HPV-tyyppeihin liittyviä kliinisiä sairauksia vastaan.

Kliinisten tutkimusten (tutkimussuunnitelmat 001 ja 002) pitkän aikavälin jatkovaiheissa todettiin teho PPE-populaatiossa. PPE-populaatio muodostui tutkittavista, jotka

- saivat kaikki kolme rokotusta yhden vuoden kuluessa tutkimuksessa aloittamisesta eivätkä merkittävästi poikenneet tutkimussuunnitelmasta
- olivat seronegatiivisia tutkittavien rokotteen HPV-tyyppien suhteen ennen ensimmäistä annosta, ja 16–26-vuotiaista naisista ne, jotka olivat PCR-negatiivisia tutkittavien rokotteen HPV-tyyppien suhteen aikajaksolla, joka alkoi ennen ensimmäisen annoksen saamista ja päättyi yhden kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saamisesta (kuukausi 7).

Rekisteritutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 001) ei havaittu yhtään rokotteen HPV-tyyppeihin liittyvää vahva-asteisen CIN:n tapausta 9,5 vuoden aikana kolmannen annoksen jälkeen (mediaaniseuranta-aika 6,3 vuotta) naisilla (n = 1 448), jotka olivat 16–26-vuotiaita Gardasil 9 -rokotteen saadessaan.

Kliinisen tutkimuksen (tutkimussuunnitelma 002) jatkovaiheessa ei havaittu yhtään vahva-asteisen intraepiteliaalisen neoplasian tapausta tai visvasyyllätapausta 8,2 vuoden aikana kolmannen annoksen jälkeen (mediaaniseuranta-aika 7,6 vuotta) tytöillä (n = 864) eikä 8,1 vuoden aikana kolmannen annoksen jälkeen (mediaaniseuranta-aika 7,6 vuotta) pojilla (n = 261), jotka olivat 9–15-vuotiaita Gardasil 9 -rokotuksen saadessaan.

Immunogeenisuus

Pienintä suojaavan tehon antavaa anti-HPV-titteriä ei ole määritetty.

Rokotteen kunkin HPV-tyypin immunogeenisuuden arviointiin käytettiin tyypille spesifistä immuunimääritystä ja tyypille spesifisiä standardeja. Näissä määrityksissä mitattiin vasta-aineet kunkin HPV-tyypin neutraloivia epitooppeja vastaan. Kullakin HPV-tyypillä oli näissä määrityksissä oma asteikkonsa, joten tyyppien vertailua keskenään ja vertailua muihin määrityksiin ei voida tehdä.

Gardasil 9 -rokotteen aikaansaama immuunivaste kuukauden 7 kohdalla

Immunogeenisuus mitattiin (1) niiden tutkittavien prosentuaalisena osuutena, jotka olivat seropositiivisia vasta-aineiden suhteen tutkittavaa rokotteen HPV-tyyppiä vastaan, ja (2) titterin geometrisena keskiarvona (GMT).

Gardasil 9 sai aikaan voimakkaat vasteet HPV-tyyppijä 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 vastaan kuukauden 7 kohdalla mitattuna tutkimussuunnitelmissa 001, 002, 004, 005, 007 ja GDS01C/tutkimussuunnitelmassa 009. Kliinisissä tutkimuksissa 99,2–100 % Gardasil 9 -rokotteen saaneista muuttui seropositiiviseksi vasta-aineiden suhteen rokotteen kaikkia yhdeksää tyyppiä vastaan kuukauteen 7 mennessä kaikissa tutkituissa ryhmissä. GMT:t olivat tytöillä ja pojilla suuremmat kuin 16–26-vuotiailla naisilla ja pojilla suuremmat kuin tytöillä ja naisilla. 27–45-vuotiailla naisilla (tutkimussuunnitelma 004) havaitut GMT:t olivat odotetusti matalammat kuin 16–26-vuotiailla naisilla.

HPV-vasta-ainevasteet kuukauden 7 kohdalla 9–15-vuotiailla tytöillä/pojilla olivat verrannollisia HPV-vasta-ainevasteisiin 16–26-vuotiailla naisilla Gardasil 9 -rokotetta koskeneiden immunogeenisuustutkimusten yhdistetyssä tietokannassa.

Gardasil 9 -rokotteen teho 9–15-vuotiailla tytöillä ja pojilla päätellään tämän immunogeenisuuden ekstrapoloinnin perusteella.

Tutkimussuunnitelmassa 003 HPV-vasta-aineiden GMT:t kuukauden 7 kohdalla olivat 16–26-vuotiailla pojilla ja miehillä (HM) verrattavissa HPV-vasta-aineiden GMT:hin 16–26-vuotiailla tytöillä ja naisilla rokotteen HPV-tyyppien suhteen. 16–26-vuotiailla MSM-tutkittavilla havaittiin myös voimakas immunogeenisuus, joskin heikompi kuin HM-populaatiossa, samoin kuin qHPV-rokotteen kohdalla. Tutkimussuunnitelmassa 020/GDS07C HPV-vasta-aineen GMT:t kuukauden 7 kohdalla olivat 16–26-vuotiailla pojilla ja miehillä (HM) verrattavissa HPV-vasta-aineiden GMT:hin 16–26-vuotiailla pojilla ja miehillä (HM), jotka olivat saaneet qHPV-rokotteen, HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 suhteen. Nämä tulokset tukevat Gardasil 9 -rokotteen tehoa miespopulaatiossa.

Tutkimussuunnitelmassa 004 HPV-vasta-aineiden geometriset keskiarvotitterit (GMT) kuukauden 7 kohdalla 27–45-vuotiailla naisilla olivat vähintään samanveroisia kuin HPV-vasta-aineiden GMT:t 16–26-vuotiailla tytöillä ja naisilla HPV-tyyppien 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 suhteen (GMT-suhde 0,66–0,73). Post hoc -analyysissä GMT-suhde oli HPV-tyypin 6 osalta 0,81 ja HPV-tyypin 11 osalta 0,76. Nämä tulokset tukevat Gardasil 9 -rokotteen tehoa 27–45-vuotiailla naisilla.

Gardasil 9 -rokotteen aikaansaaman immuunivasteen säilyminen

Kliinisten tutkimusten (tutkimussuunnitelmat 001 ja 002) pitkän aikavälin seurannassa vasta-ainevasteiden havaittiin säilyvän:

- vähintään 5 vuoden ajan naisilla, jotka olivat 16–26-vuotiaita saadessaan Gardasil 9 -rokotteen, ja HPV-tyypin mukaan 78–100 % tutkittavista oli seropositiivisia. Teho kuitenkin säilyi kaikilla tutkittavilla seropositiivisuuden statuksesta riippumatta rokotteen kaikkia HPV-tyyppijä vastaan tutkimuksen päättymiseen saakka (jopa 67 kuukauden ajan kolmannen annoksen jälkeen, seuranta-ajan mediaani 43 kuukautta kolmannen annoksen antamisen jälkeen)
- vähintään 7 vuoden ajan tytöillä ja pojilla, jotka olivat 9–15-vuotiaita saadessaan Gardasil 9 -rokotteen, ja HPV-tyypin mukaan 91–99 % tutkittavista oli seropositiivisia.

Anamnestinen vaste (immunologinen muisti)

Näyttöä anamnestisesta vasteesta havaittiin rokotetuilla naisilla, jotka olivat seropositiivisia tutkittujen HPV-tyyppien suhteen ennen rokotusta. Lisäksi naisilla (n = 150), jotka saivat kolme annosta Gardasil 9 -rokotetta tutkimussuunnitelmassa 001 ja tehosteannoksen 5 vuoden kuluttua, havaittiin nopea ja voimakas anamnestinen vaste, joka oli suurempi kuin yhden kuukauden kuluttua kolmannesta annoksesta todetut HPV-vasta-aineiden geometriset keskiarvotitterit (GMT).

Gardasil 9 -rokotteen antaminen henkilöille, jotka ovat aiemmin saaneet qHPV-rokotteen

Tutkimussuunnitelma 006 arvioi Gardasil 9 -rokotteen immunogeenisuutta 921 tytöllä ja naisella (12–26-vuotiaita), jotka olivat aiemmin saaneet qHPV-rokotteen. Tutkittavilla, jotka saivat Gardasil 9 -rokotteen kolmen qHPV-rokoteannoksen jälkeen, oli vähintään 12 kuukauden väli qHPV-rokotuksen päättymisen ja Gardasil 9 -rokotteen kolmen annoksen rokotussarjan alkamisen välillä (aikaväli oli noin 12–36 kuukautta).

Seropositiivisuus rokotteen HPV-tyyppien suhteen tutkimussuunnitelman mukaisessa populaatiossa oli 98,3–100 % kuukauden 7 kohdalla tutkittavilla, jotka olivat saaneet Gardasil 9 -rokotteen. GMT:t HPV-tyypeille 6, 11, 16 ja 18 olivat suurempia kuin populaatiossa, jossa tutkittavat eivät olleet aiemmin saaneet qHPV-rokotetta muissa tutkimuksissa, kun taas GMT:t HPV-tyypeille 31, 33, 45, 52 ja 58 olivat pienempiä. Tämän havainnon kliininen merkitys on tuntematon.

Immunogeenisuus tutkittavilla, joilla on HIV-infektio

HIV-infektiota sairastavilla tutkittavilla ei ole tehty yhtään Gardasil 9 -rokotetta koskevaa kliinistä tutkimusta.

qHPV-rokotteen turvallisuutta ja immunogeenisuutta selvittävä tutkimus tehtiin 126:lla iältään 7–12-vuotiaalla tutkittavalla, joilla oli HIV-infektio ja joiden CD4-arvo prosentteina oli lähtötilanteessa ≥ 15 tai joiden CD4-arvo prosentteina oli < 25 , jos he olivat saaneet vähintään 3 kuukauden ajan HAART-hoitoa (tehokasta antiretroviraalista hoitoa) (näistä 96 oli saanut qHPV-rokotteen). Yli 96 %:lla tutkittavista todettiin serokonversio kaikkien neljän antigeenin suhteen. GMT-arvot olivat hieman pienempiä kuin on ilmoitettu muissa tutkimuksissa samanikäisillä tutkittavilla, joilla ei ollut HIV-infektiota. Pienemmän vasteen kliinistä merkitystä ei tunneta. Turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin muissa tutkimuksissa tutkittavilla, joilla ei ollut HIV-infektiota. Rokotus ei vaikuttanut CD4:n prosentuaalisiin eikä plasman HIV-RNA-arvoihin.

Gardasil 9 -rokotteen aikaansaamat immuunivasteet 9–14-vuotiailla tutkittavilla, jotka saivat kahden annoksen rokotesarjan

Tutkimussuunnitelma 010 mittasi HPV-vasta-ainevasteita yhdeksään HPV-tyyppiin Gardasil 9 -rokotteen antamisen jälkeen, seuraavissa kohorteissa: 9–14-vuotiaat tytöt ja pojat, jotka saivat 2 annosta 6 tai 12 kuukauden välein (+/- 1 kuukausi); 9–14-vuotiaat tytöt, jotka saivat 3 annosta (0, 2 ja 6 kuukautta); ja 16–26-vuotiaat naiset, jotka saivat 3 annosta (0, 2 ja 6 kuukautta).

Yhden kuukauden kuluttua määrätyn rokotesarjan viimeisen annoksen antamisesta 97,9–100 % tutkittavista kaikissa ryhmissä oli muuttunut seropositiivisiksi vasta-aineiden suhteen rokotteen yhdeksää HPV-tyyppiä vastaan. Rokotteen kunkin yhdeksän HPV-tyypin GMT:t olivat suurempia tytöillä ja pojilla, jotka olivat saaneet 2 annosta Gardasil 9 -rokotetta (joko 0 ja 6 kuukautta tai 0 ja 12 kuukautta), kuin 16–26-vuotiailla tytöillä ja naisilla, jotka olivat saaneet 3 annosta Gardasil 9 -rokotetta (0, 2 ja 6 kuukautta). 2 annoksen Gardasil 9 -rokotesarjan teho 9–14-vuotiailla tytöillä ja pojilla päätellään tämän immunogeenisuuden ekstrapoloinnin perusteella.

Samassa tutkimuksessa 9–14-vuotiaiden tyttöjen ja poikien kohdalla GMT:t olivat yhden kuukauden kuluttua viimeisen rokoteannoksen antamisesta numeerisesti pienempiä joillekin rokotteen tyypeille 2 annoksen rokotesarjan jälkeen kuin 3 annoksen rokotesarjan jälkeen (HPV-tyypit 18, 31, 45, ja 52 0

ja 6 kuukauden jälkeen ja HPV-tyyppi 45 0 ja 12 kuukauden jälkeen). Näiden löydösten kliininen merkitys ei ole tiedossa.

Tytöillä ja pojilla, jotka saivat kaksi annosta 6 tai 12 kuukauden välein (+/- 1 kuukausi), vasta-ainevasteen osoitettiin säilyvän 36 kuukauden ajan. HPV-tyypin mukaan 81–99 % kaksi annosta 6 kuukauden välein saaneista tytöistä ja pojista ja 88–100 % kaksi annosta 12 kuukauden välein saaneista tytöistä ja pojista oli seropositiivisia. 36 kuukauden kuluttua GMT:t olivat kaksi annosta 6 kuukauden välein (+/- 1 kuukausi) saaneilla 9–14-vuotiailla tytöillä ja pojilla edelleen vähintään samanveroiset kuin kolme Gardasil 9 -annosta saaneilla 16–26-vuotiailla naisilla.

Kliinisessä tutkimuksessa vasta-ainevasteen on osoitettu säilyvän vähintään 5 vuotta kaksi annosta qHPV-rokotetta saaneilla 9–13-vuotiailla tytöillä.

2 annoksen Gardasil 9 -rokotesarjan antaman suojan kestoa ei ole määritetty.

Raskaus

Erityisiä tutkimuksia Gardasil 9 -rokotteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tehty. qHPV-rokotetta käytettiin aktiivisena vertailuvalmisteena Gardasil 9 -rokotteen kliinisen kehitysohjelman aikana.

Gardasil 9 -rokotteen kliinisen kehityksen aikana 2 586 naisella (Gardasil 9 -ryhmässä 1 347, qHPV-ryhmässä 1 239) raportoitiin ainakin yksi raskaus. Synnyntäisten epämuodostumien tyypit tai niiden raskauksien osuus, joihin liittyi haittoja, olivat Gardasil 9- tai qHPV-rokotetta saaneilla henkilöillä verrannollisia ja yhdenmukaisia muun väestön kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tulokset tutkimuksesta, jossa arvioitiin toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta rotilla ja johon sisältyi kerta-annoksen toksisuuden ja paikallisen siedettävyyden arviointi, eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Naarasrotille annetulla Gardasil 9 -rokotteella ei ollut vaikutusta parittelukykyyn, hedelmällisyyteen tai alkion/sikiön kehitykseen.

Naarasrotille annetulla Gardasil 9 -rokotteella ei ollut vaikutusta jälkeläisten kehitykseen, käyttäytymiseen, lisääntymiskykyyn tai hedelmällisyyteen. Vasta-aineet kaikkia yhdeksää HPV-tyyppiä vastaan siirtyivät jälkeläisiin tiineyden ja imetyksen aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Histidiini

Polysorbaatti 80

Booraksi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvantit, ks. kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Gardasil 9 injektioneste, suspensio:

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Gardasil 9 on annettava mahdollisimman pian jääkaapista ottamisen jälkeen.

Säilyvyystiedot osoittavat, että rokotteen komponentit säilyvät 72 tuntia 8–25 °C:n tai 0–2 °C:n lämpötilassa. Tämän ajan kuluttua Gardasil 9 on käytettävä tai hävitettävä. Näiden tietojen tarkoitus on ohjeistaa terveydenhuollon ammattilaisia ainoastaan siinä tapauksessa, että lämpötilassa tapahtuu lyhytaikainen poikkeama.

Gardasil 9 injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku:

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä. Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Gardasil 9 on annettava mahdollisimman pian jääkaapista ottamisen jälkeen.

Säilyvyystiedot osoittavat, että rokotteen komponentit säilyvät 72 tuntia 8–25 °C:n tai 0–2 °C:n lämpötilassa. Tämän ajan kuluttua Gardasil 9 on käytettävä tai hävitettävä. Näiden tietojen tarkoitus on ohjeistaa terveydenhuollon ammattilaisia ainoastaan siinä tapauksessa, että lämpötilassa tapahtuu lyhytaikainen poikkeama.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Gardasil 9 injektioneste, suspensio:

0,5 ml suspensiota injektiopullossa (lasia), tulppa (halogeenibutyyli) ja muovinen repäisykorkki (alumiininen puristusrengas) 1 kappaleen pakkauksessa.

Gardasil 9 injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku:

0,5 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (lasia), männän tulppa (silikonoitua FluroTec-laminoitua bromibutyylielastomeeria) ja kärjen suojus (synteettistä isopreeni-bromibutyyliseosta) 1 tai 10 kappaleen pakkauksissa neulojen kanssa tai 10 kappaleen pakkauksessa ilman neuloja.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Gardasil 9 injektioneste, suspensio:

- Ennen ravistamista Gardasil 9 saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa.

- Ravista hyvin ennen käyttöä suspension aikaansaamiseksi. Kun Gardasil 9 on ravistettu hyvin, se on valkoista, sameaa nestettä.
- Tarkista suspensio silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen rokotteen antamista. Hävitä valmiste, jos siinä on hiukkasia tai sen väri on muuttunut.
- Vedä 0,5 ml:n annos rokotetta kertakäyttöinjektiopullosta steriilillä neulalla ja ruiskulla.
- Pistä rokote välittömästi lihakseen (i.m.), mieluiten olkavarren hartialihakseen tai reisilihaksen ulkosivun etu-yläosaan.
- Rokote on käytettävä sellaisena kuin se on toimitettu. Käytä koko suositeltu rokoteannos.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Gardasil 9 injektioeste, suspensio, esitäytetty ruisku:

- Ennen ravistamista Gardasil 9 saattaa näyttää kirkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkua.
- Ravista esitäytettyä ruiskua hyvin ennen käyttöä suspension aikaansaamiseksi. Kun Gardasil 9 on ravistettu hyvin, se on valkoista, sameaa nestettä.
- Tarkista suspensio silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen rokotteen antamista. Hävitä valmiste, jos siinä on hiukkasia tai sen väri on muuttunut.
- Valitse potilaan koon ja painon mukaan lihakseen (i.m.) antamiseen sopiva neula.
- Neuloja sisältävissä pakkauksissa on kaksi eripituista neulaa kunkin ruiskun mukana.
- Kiinnitä neula kiertämällä sitä myötäpäivään, kunnes se on tiukasti kiinni ruiskussa. Anna koko annos noudattamalla tavanomaista hoitokäytäntöä.
- Pistä rokote välittömästi lihakseen (i.m.), mieluiten olkavarren hartialihakseen tai reisilihaksen ulkosivun etu-yläosaan.
- Rokote on käytettävä sellaisena kuin se on toimitettu. Käytä koko suositeltu rokoteannos.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10. kesäkuuta 2015

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. tammikuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.1.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.