

GARDASIL®

Sospensione iniettabile in siringa preriempita Vaccino del Papillomavirus Umano [Tipi 6, 11, 16, 18] (Ricombinante, adsorbito)

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE TECNICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gardasil, sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino del Papillomavirus Umano [Tipi 6, 11, 16, 18] (Ricombinante, adsorbito)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene circa:

Proteina²³ LI Tipo 6 di Papillomavirus Umano¹ 20 microgrammi

Proteina²³ LI Tipo 11 di Papillomavirus Umano¹ 40 microgrammi

Proteina²³ LI Tipo 16 di Papillomavirus Umano¹ 40 microgrammi

Proteina²³ LI Tipo 18 di Papillomavirus Umano¹ 20 microgrammi

¹ Papillomavirus Umano = HPV.

² proteina LI sotto forma di particelle simili al virus prodotte da cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Ceppo 1895)) mediante tecnologia da DNA ricombinante.

³ adsorbita su adiuvante alluminio idrossifosfato solfato amorfo (225 microgrammi di Al). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Prima di agitare, Gardasil può presentarsi come un liquido limpido con un precipitato bianco. Dopo essere stato accuratamente agitato si presenta come un liquido bianco, opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Gardasil è un vaccino per la prevenzione delle lesioni genitali precancerose (del collo dell'utero, della vulva e della vagina), del cancro del collo dell'utero e delle lesioni genitali esterne (condilomi acuminati) causati dal Papillomavirus Umano (HPV) tipi 6, 11, 16 e 18 (vedere paragrafo 5.1).

L'indicazione è basata sulla dimostrazione di efficacia di Gardasil in donne adulte di età compresa tra 16 e 26 anni e sulla dimostrazione dell'immunogenicità di Gardasil in bambini ed adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni. L'efficacia protettiva non è stata valutata nei maschi (vedere paragrafo 5.1).

L'impiego di Gardasil deve essere stabilito in accordo alle raccomandazioni ufficiali ove applicabili.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La vaccinazione primaria consiste di 3 dosi distinte da 0,5 ml, somministrate in accordo con la seguente schedula: 0, 2, 6 mesi.

Ove sia necessaria una schedula vaccinale alternativa, la seconda dose deve essere somministrata almeno 1 mese dopo la prima dose, e la terza dose almeno 3 mesi dopo la seconda dose.

Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro il periodo di 1 anno.

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo.

Popolazione pediatrica: Gardasil non è raccomandato per l'impiego nei bambini di età inferiore ai 9 anni, poiché i dati di immunogenicità, sicurezza ed efficacia in questa fascia di età non sono sufficienti (vedere paragrafo 5.1).

Il vaccino deve essere somministrato per iniezione intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio o l'area anterolaterale superiore della coscia.

Gardasil non deve essere iniettato per via intravascolare. La somministrazione per via sottocutanea e quella per via intradermica non sono state studiate. Questi modi di somministrazione non sono raccomandati (vedere paragrafo 6.6).

Si raccomanda che i soggetti che hanno ricevuto una prima dose di Gardasil completino la schedula vaccinale a 3 dosi con Gardasil (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Gli individui che sviluppano sintomi indicativi di ipersensibilità dopo aver ricevuto una dose di Gardasil non devono ricevere dosi ulteriori di Gardasil.

La somministrazione di Gardasil deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili gravi in fase acuta. Tuttavia la presenza di un'infezione minore, come una lieve infezione del tratto respiratorio superiore o un lieve rialzo febbrile, non rappresenta una controindicazione all'immunizzazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come per tutti i vaccini iniettabili, un adeguato trattamento medico deve essere sempre prontamente disponibile in caso di una rara reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino.

Episodi di sincope (svenimento) possono avvenire a seguito di qualsiasi vaccinazione, specialmente negli adolescenti e nei giovani adulti. Episodi di sincope, talvolta associati a cadute, sono stati osservati dopo la vaccinazione con Gardasil (vedere paragrafo 4.8).

Pertanto, i soggetti vaccinati devono essere mantenuti per circa 15 minuti sotto attenta osservazione a seguito della somministrazione di Gardasil.

Come con qualsiasi altro vaccino, la vaccinazione con Gardasil potrebbe non assicurare la protezione di tutti i soggetti vaccinati.

Gardasil proteggerà unicamente dalle patologie causate da HPV tipi 6, 11, 16 e 18, ed in misura limitata dalle patologie causate da alcuni tipi di HPV correlati (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, devono continuare ad essere seguite precauzioni appropriate contro le malattie sessualmente trasmesse.

Gardasil non ha mostrato di avere effetto terapeutico. Il vaccino non è pertanto indicato per il trattamento del cancro del collo dell'utero, delle lesioni displastiche di alto grado del collo dell'utero, della vulva e della vagina, o dei condilomi genitali. Il vaccino non è altresì indicato per prevenire la progressione di altre lesioni già esistenti correlate con il Papillomavirus Umano.

La vaccinazione non sostituisce l'abituale screening del collo dell'utero. Poiché nessun vaccino è al 100% efficace e poiché Gardasil non protegge contro ogni tipo di HPV né contro infezioni preesistenti da HPV, l'abituale screening del collo dell'utero mantiene importanza critica e deve essere effettuato in accordo con le raccomandazioni locali.

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

Questo vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti affetti da trombocitopenia o da ogni altro disturbo della coagulazione poiché in questi soggetti può verificarsi un sanguinamento a seguito della somministrazione per via intramuscolare.

La durata della protezione conferita non è attualmente nota. Una efficacia protettiva prolungata è stata osservata per un periodo di 4 anni e mezzo dopo il completamento del ciclo di 3 dosi. Sono in corso studi di follow-up a più lungo termine (vedere paragrafo 5.1).

Non sono disponibili dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia, che supportino l'intercambiabilità di Gardasil con altri vaccini HPV.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In tutti gli studi clinici sono stati esclusi soggetti che avevano ricevuto immunoglobuline o prodotti derivati dal sangue umano nei 6 mesi precedenti la prima dose di vaccino.

Uso con altri vaccini

La somministrazione concomitante (tuttavia, in siti diversi di iniezione per i vaccini iniettabili) di Gardasil con il vaccino dell'epatite B (ricombinante) non interferisce con la risposta immunitaria ai tipi di HPV. I tassi di sieroprotezione (proporzione di soggetti che raggiungono un livello sieroprotettivo anti-HBs \geq di 10 mIU/ml) non hanno subito modifiche (96,5% per la vaccinazione concomitante e 97,5% per il vaccino dell'epatite B somministrato da solo). I titoli geometrici medi anticorpali anti-HBs sono risultati ridotti in co-somministrazione, tuttavia il significato clinico di questa osservazione non è stato stabilito.

La somministrazione concomitante di Gardasil con altri vaccini, diversi da quello dell'epatite B (ricombinante), non è stata studiata.

Uso con i contraccettivi ormonali

Nel corso degli studi clinici, il 57,5% delle donne (di età compresa tra 16 e 26 anni) che hanno ricevuto Gardasil faceva uso di contraccettivi ormonali. L'uso di contraccettivi ormonali non sembra abbia influenzato la risposta immunitaria a Gardasil.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in stato di gravidanza. Tuttavia, durante il programma di sviluppo clinico, 2.832 donne (di cui 1.396 avevano ricevuto il vaccino e 1.436 il placebo) hanno presentato almeno una gravidanza. Nel complesso, la parte di gravidanze con esito negativo è stata paragonabile nelle donne che avevano ricevuto Gardasil ed in quelle che avevano ricevuto il placebo. Per le gravidanze con inizio stimato nei 30 giorni successivi alla vaccinazione, sono stati osservati 5 casi di anomalia congenita nel gruppo che aveva ricevuto Gardasil rispetto a 0 casi di anomalia congenita nel gruppo che aveva ricevuto placebo. Nelle gravidanze con inizio dopo i 30 giorni successivi alla vaccinazione, sono stati invece osservati 20 casi di anomalia congenita nel gruppo che aveva ricevuto Gardasil rispetto a 22 casi di anomalia congenita nel gruppo che aveva ricevuto placebo. Le tipologie di anomalie osservate sono state consistenti con quelle generalmente osservate nelle gravidanze di donne di età compresa tra i 16 ed i 26 anni.

Gli studi sugli animali non indicano effetti pericolosi diretti o indiretti nei confronti della gravidanza, dello sviluppo embrionale/fetale, del parto o dello sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

I dati sulla somministrazione di Gardasil durante la gravidanza non hanno fornito alcuna segnalazione relativamente alla sicurezza di impiego. Tuttavia, tali dati sono insufficienti per raccomandare l'uso di Gardasil durante la gravidanza. La vaccinazione deve, pertanto, essere rimandata a dopo il completamento della gravidanza.

Nel corso degli studi clinici, durante il periodo di vaccinazione, un totale di 995 madri in allattamento ha ricevuto Gardasil o placebo. L'incidenza di reazioni avverse nelle madri e nei lattanti è stata paragonabile tra il gruppo che aveva ricevuto il vaccino e quello che

GARDASIL

aveva ricevuto placebo. Inoltre, l'immunogenicità del vaccino è stata paragonabile tra le madri in allattamento e le donne che non erano in allattamento durante la somministrazione del vaccino.

Gardasil può essere somministrato a donne in allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi riguardanti gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nel corso di 5 studi clinici (di cui 4 controllati con placebo), i soggetti arruolati hanno ricevuto Gardasil o placebo nel giorno dell'arruolamento e dopo circa 2 e 6 mesi dall'arruolamento. Pochi soggetti (0,2%) hanno interrotto la sperimentazione a causa di reazioni avverse. La sicurezza è stata valutata, sia per l'intera popolazione in studio (4 studi) che per un sottogruppo predefinito della popolazione in studio (1 studio), sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione (VRC - vaccination report card), nei 14 giorni successivi ad ogni iniezione di Gardasil o di placebo. I soggetti che sono stati monitorati sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione VRC includevano 6.160 soggetti che avevano ricevuto Gardasil (di cui 5.088 donne di età compresa tra 9 e 26 anni e 1.072 maschi di età compresa tra 9 e 15 anni, al momento dell'arruolamento) e 4.064 soggetti che avevano ricevuto placebo.

Le seguenti reazioni avverse correlate al vaccino sono state osservate nei soggetti che hanno ricevuto Gardasil con una frequenza almeno pari all'1,0% e inoltre con una frequenza maggiore rispetto a quella osservata nei soggetti che hanno ricevuto placebo. Le reazioni sono state raggruppate per frequenza in accordo alla seguente convenzione: [Molto Comuni ($\geq 1/10$); Comuni ($\geq 1/100, < 1/10$); Non comuni ($\geq 1/1.000, < 1/100$); Rari ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); Molto rari ($< 1/10.000$), inclusi rapporti isolati]

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Molto comune: ipiressia.

Molto comune: al sito di iniezione: eritema, dolore e gonfiore.

Comune: al sito di iniezione: formazione di ecchimosi, prurito.

Inoltre, nel corso degli studi clinici, sono state osservate, con una frequenza inferiore all'1%, reazioni avverse che sono state ritenute correlate al vaccino o al placebo dagli sperimentatori:

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: broncospasmo.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rari: orticaria.

Sette casi (0,06%) di orticaria sono stati riportati nel gruppo Gardasil e 17 casi (0,18%) sono stati osservati nel gruppo placebo contenente l'adiuvante.

Nel corso degli studi clinici, i soggetti facenti parte della popolazione valutata per la sicurezza di impiego hanno segnalato ogni nuova situazione clinica durante il periodo di follow-up fino a 4 anni.

Nell'ambito di 11.778 soggetti che hanno ricevuto Gardasil e 9.686 soggetti che hanno ricevuto placebo, sono stati riportati 26 casi di artrite/artropatia non specifica, di cui 19 nel gruppo Gardasil e 7 nel gruppo placebo.

Esperienza post-marketing

Durante la sorveglianza post-marketing sono stati segnalati spontaneamente per Gardasil eventi avversi che non sono sopra elencati.

Poiché questi eventi sono stati segnalati volontariamente da parte di una popolazione di dimensione non conosciuta, non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza o stabilire, per tutti gli eventi, una relazione causale con la somministrazione del vaccino.

Patologie del sistema emolinfopoietico: linfadenopatia

Disturbi del sistema immunitario: reazioni di ipersensibilità che comprendono reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

Patologie del sistema nervoso: sindrome di Guillain-Barré, capogiri, cefalea, sincope.

Patologie gastroenteriche: nausea, vomito.

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: astenia, affaticamento, malessere.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di somministrazione di dosi di Gardasil superiori a quelle raccomandate.

In generale, il profilo degli eventi avversi riportato in caso di sovradosaggio è risultato paragonabile a quello delle singole dosi raccomandate di Gardasil.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino virale, codice ATC: J07BM01

Meccanismo di azione

Gardasil è un vaccino quadrivalente ricombinante non infettante adjuvato preparato da particelle simili al virus (VLPs) dalla proteina capsidica maggiore L1 dell'HPV tipi 6, 11, 16 e 18 altamente purificate. Le VLPs non contengono DNA virale, non possono infettare le cellule, riprodursi o causare malattia. L'HPV infetta soltanto l'uomo, ma gli studi sugli animali con papillomavirus analoghi suggeriscono che l'efficacia dei vaccini L1 VLP sia mediata dallo sviluppo di una risposta immunitaria di tipo umorale.

Si stima che l'HPV 16 e l'HPV 18 siano responsabili di circa il 70% dei casi di cancro del collo dell'utero; dell'80% degli adenocarcinomi in situ (AIS); del 45-70% delle neoplasie intraepiteliali di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3); del 25% delle neoplasie intraepiteliali di basso grado del collo dell'utero (CIN 1); di circa il 70% delle neoplasie intraepiteliali di alto grado correlate all'HPV della vulva (VIN 2/3) e della vagina (VaIN 2/3). Gli HPV 6 e 11 sono responsabili di circa il 90% dei condilomi genitali e del 10% delle neo-

plasie intraepiteliali di basso grado del collo dell'utero (CIN 1). CIN 3 e AIS sono stati considerati come precursori diretti del carcinoma invasivo del collo dell'utero.

L'espressione "lesioni genitali precancerose" riportata al paragrafo 4.1 identifica la neoplasia intraepiteliale di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3), la neoplasia intraepiteliale di alto grado della vulva (VIN 2/3) e la neoplasia intraepiteliale di alto grado della vagina (VaIN 2/3).

Studi clinici

L'efficacia di Gardasil è stata valutata in 4 studi clinici di Fase II e III, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo che includevano un totale di 20.541 donne di età compresa tra 16 e 26 anni che sono state arruolate e vaccinate senza effettuare un screening preliminare per la presenza di una infezione da HPV.

Gli endpoints di efficacia primaria includevano le lesioni della vulva e della vagina (condilomi genitali, VIN, VaIN) correlati all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18 e il CIN di qualunque grado (Protocollo 013, FUTURE I), il CIN 2/3 e l'adenocarcinoma in situ (AIS) correlati all'HPV 16 o 18 (Protocollo 015, FUTURE II), l'infezione persistente correlata all'HPV di tipo 6, 11, 16 e 18 (Protocollo 007) e l'infezione persistente correlata all'HPV 16 (Protocollo 005). I risultati di efficacia vengono presentati sulla base dell'analisi combinata dei diversi protocolli di studio. L'efficacia per CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18 si basa sui dati estratti dai protocolli 005 (solo endpoints correlati al tipo 16), 007, 013 e 015. L'efficacia per tutti gli altri endpoints è basata sui protocolli 007, 013 e 015. I risultati dei singoli studi supportano i risultati delle analisi combinate. Gardasil si è dimostrato efficace contro le patologie da HPV causate da ciascuno dei quattro tipi di HPV contenuti nel vaccino.

La neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) di grado 2/3 (displasia di grado da moderato a severo) e l'adenocarcinoma in situ (AIS) sono stati utilizzati negli studi clinici come marker clinico surrogato del cancro del collo dell'utero.

Efficacia della profilassi verso i tipi di HPV contenuti nel vaccino (HPV 6, 11, 16 o 18)

Le analisi primarie di efficacia, rispetto ai tipi di HPV contenuti nel vaccino (HPV 6, 11, 16 e 18), sono state effettuate nella popolazione per protocollo (PPE Per-protocol Efficacy) (n = tutte e 3 le vaccinazioni entro 1 anno dall'arruolamento, nessuna deviazione maggiore dal protocollo di studio e naïve nei confronti dei relativi tipi di HPV prima della dose 1 e fino ad 1 mese dopo la dose 3 (Mese 7)). L'efficacia è stata misurata a partire dalla visita al mese 7. Complessivamente il 73% dei soggetti erano naïve (negativi alla PCR e sieronegativi) per tutti e 4 i tipi di HPV.

Efficacia nei soggetti naïve sui tipi di HPV contenuti nel vaccino.

I risultati di efficacia sui relativi endpoints analizzati a 2 e 3 anni dall'arruolamento nella popolazione per protocollo vengono presentati nella Tabella 1.

In un'analisi supplementare, l'efficacia di Gardasil è stata valutata verso CIN 3 e AIS correlati ad HPV 16/18.

Tabella 1: Analisi di efficacia di Gardasil verso le lesioni di alto grado del collo dell'utero nella popolazione PPE

	Gardasil	Placebo	% di efficacia a 2 anni (95% IC)	Gardasil	Placebo	% di efficacia a 3 anni (95% IC)
	Numero di casi Numero di soggetti*	Numero di casi Numero di soggetti*		Numero di casi Numero di soggetti*	Numero di casi Numero di soggetti*	
CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18	0 8487	53 8460	100,0 (92,9 - 100,0)	1** 8492	85 8462	98,8 (93,3 - 100,0)
CIN 3 correlate ad HPV 16/18	0 8487	29 8460	100 (86,5 - 100,0)	1** 8492	51 8462	98,1 (88,7 - 100,0)
AIS correlati ad HPV 16/18	0 8487	6 8460	100 (14,8 - 100,0)	0 8492	7 8462	100 (30,5 - 100,0)

*Numero di soggetti con almeno una visita di follow-up dopo il 7° mese "sulla base dell'evidenza virologica, questo caso di CIN 3 in una paziente cronicamente infetta con HPV 52 è probabile sia correlato causalmente all'HPV 52. Solamente in 1 degli 11 campioni è stato riscontrato HPV 16 (al mese 32,5) e non è stato rilevato nel tessuto raccolto ed esaminato durante la LEEP (Loop Electro-Excision Procedure). Nota: i valori percentuali e gli intervalli di confidenza sono stati normalizzati rispetto al tempo di follow-up per persona.

L'efficacia di Gardasil verso CIN 1 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 95,5% (95% IC: 89,2 - 98,6) nei protocolli combinati a 3 anni.

L'efficacia di Gardasil verso CIN (1, 2, 3) o AIS correlati a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 96,0% (95% IC: 91,0 - 98,5) nei protocolli combinati a 3 anni.

L'efficacia di Gardasil verso VIN2/3 e VaIN 2/3 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata rispettivamente del 100% (95% IC: 60,2 - 100) e 100% (95% IC: 41,4 - 100) nei protocolli combinati a 3 anni.

L'efficacia di Gardasil verso i condilomi genitali correlati a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 98,8% (95% IC: 95,4 - 99,9) nei protocolli combinati a 3 anni.

Nel protocollo 012 l'efficacia di Gardasil verso l'infezione persistente a 6 mesi [campioni positivi su due o più visite consecutive effettuate a distanza di 6 mesi (± 1 mese) o più] è stata del 98,7% (95% IC: 95,1 - 99,8) per HPV 16 e del 100,0% (95% IC: 93,2 - 100,0) per HPV 18, dopo un follow-up sino a 4 anni (follow-up medio di 3,6 anni). Per l'infezione persistente a 12 mesi, l'efficacia è stata del 100,0% (95% IC: 93,9 - 100,0) verso HPV 16 e del 100,0% (95% IC: 79,9 - 100,0) verso HPV 18.

Efficacia nei soggetti con evidenza di infezione o patologia da HPV 6, 11, 16 o 18, allo stato basale

Non vi è stata evidenza di protezione dalla patologia causata dai tipi di HPV contenuti nel vaccino per i quali i soggetti erano positivi alla PCR e/o sieropositivi al basale.

Tuttavia, gli individui che erano stati già infettati con uno o più tipi di HPV contenuti nel vaccino prima della vaccinazione sono risultati protetti dalla patologia clinica causata dagli altri tipi di HPV contenuti nel vaccino.

Efficacia nei soggetti con e senza infezione o patologia da HPV 6, 11, 16 o 18 pregresse
La popolazione intention to treat modificata (ITT) ha incluso donne che avevano ricevuto

to almeno una vaccinazione, indipendentemente dallo stato basale HPV al giorno 1 e per le quali il conteggio dei casi è iniziato a partire dal 1° mese dopo la dose 1. Questa popolazione è simile alla popolazione generale femminile rispetto alla prevalenza dell'infezione o della patologia da HPV al momento dell'arruolamento. I risultati sono mostrati nella Tabella 2.

Tabella 2: Efficacia di Gardasil verso le lesioni di alto grado del collo dell'utero nella popolazione ITT modificata che includeva donne indipendentemente dallo stato per HPV al basale

	Gardasil		% di efficacia** a 2 anni (95% IC)	Placebo		% di efficacia** a 3 anni (95% IC)
	Numero di casi	Numero di soggetti*		Numero di casi	Numero di soggetti*	
	Numero di casi	Numero di soggetti*		Numero di casi	Numero di soggetti*	
CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16 o HPV 18	122	201	39,0 (23,3 - 51,7)	142	255	44,3 (31,4 - 55,0)
	9831	9896		9834	9897	
CIN 3 correlate ad HPV 16/18	83	127	34,3 (12,7 - 50,8)	99	162	38,9 (21,0 - 52,9)
	9831	9896		9834	9897	
AIS correlati ad HPV 16/18	5	11	54,3 (< 0 - 87,6)	6	13	53,9 (< 0 - 85,6)
	9831	9896		9834	9897	

*Numero di soggetti con almeno una visita di follow-up dopo 30 giorni dal Giorno 1
**la percentuale di efficacia è calcolata sulla base dei protocolli combinati. L'efficacia per CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18 si basa sui dati estratti dai protocolli 005 (solo endpoints correlati al tipo 16), 007, 013 e 015. Nota: i valori percentuali e gli intervalli di confidenza sono stati normalizzati rispetto al tempo di follow-up per persona.

L'efficacia verso VIN 2/3 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 67,9% (95% IC: 26,7 - 87,5), verso ValN 2/3 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata dell'83,3% (95% IC: 25,0 - 98,2), e verso i condilomi genitali correlati a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 77,2% (95% IC: 69,8 - 83,0) nei protocolli combinati a 3 anni.

Complessivamente, il 12% della popolazione di studio combinata aveva un Pap test anormale indicativo di CIN al giorno 1.

Nell'ambito dei soggetti con Pap Test anormale al giorno 1, che erano naïve ai tipi HPV contenuti nel vaccino al giorno 1, l'efficacia del vaccino è rimasta alta. Non è stata osservata efficacia del vaccino nell'ambito dei soggetti con Pap Test anormale al giorno 1 che erano stati già infettati dai tipi HPV contenuti nel vaccino.

Protezione verso l'impatto complessivo delle patologie del collo dell'utero da HPV in giovani donne dai 16 ai 26 anni di età.

L'impatto di Gardasil nei confronti del rischio complessivo di patologie del collo dell'utero da HPV (ad es. patologie causate da ogni tipo di HPV) è stato valutato a partire da 30 giorni dopo la prima dose in 17.599 soggetti arruolati nei due studi di efficacia di fase III (Protocolli 013 e 015).

Tra i soggetti che erano naïve ai 14 tipi comuni di HPV e che avevano un Pap test negativo al Giorno 1, la somministrazione di Gardasil ha ridotto l'incidenza di CIN 2/3 o AIS correlati a tipi di HPV contenuti o meno nel vaccino, del 46,1% (95% IC: 23,6 - 62,3) e l'incidenza dei condilomi genitali dell'81,9% (95% IC: 72,4 - 88,6) dopo tre anni di follow up.

Nella popolazione ITT modificata il beneficio del vaccino rispetto all'incidenza complessiva di CIN 2/3 o AIS (causati da ogni tipo di HPV) e dei condilomi genitali è risultato molto inferiore, con una riduzione rispettivamente del 13,5% (95% IC: 0,1 - 25,1) e del 59,6% (95% IC: 50,1 - 67,4), poiché Gardasil non ha influenza sul decorso dell'infezione o delle malattie già presenti all'inizio della vaccinazione.

Impatto sulle procedure terapeutiche cervicali conclusive.

L'impatto di Gardasil sul tasso di impiego delle procedure terapeutiche cervicali conclusive, indipendentemente dai tipi di HPV che abbiano causato l'infezione, è stato valutato in 18.150 soggetti arruolati nei Protocolli 007, 013 e 015.

Nella popolazione HPV-naïve, Gardasil ha ridotto la percentuale di donne che hanno sperimentato una procedura terapeutica cervicale conclusiva (Loop Electro-Excision Procedure o Conizzazione a lama fredda) del 40,1% (95% IC: 20,7 - 55,0) dopo 3 anni di follow up. Nella popolazione ITT la corrispondente riduzione è stata del 20% (95% IC: 9,4 - 29,3).

Efficacia su cross-protezione.

L'efficacia di Gardasil verso CIN (ogni grado) e CIN 2/3 o AIS causati da 10 tipi di HPV non contenuti nel vaccino (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), strutturalmente correlati all'HPV 16 o HPV 18, è stata valutata sulla base dei dati combinati di efficacia di Fase III (N = 17.599) dopo un follow-up medio di 3,0 e 3,6 anni (alla fine dello studio). L'efficacia è stata valutata rispetto ad endpoint quali patologie causate da tipi di HPV non contenuti nel vaccino in combinazioni prespecificate.

Gli studi non sono stati predisposti per valutare l'efficacia verso patologie causate da singoli tipi di HPV.

L'analisi primaria è stata eseguita in popolazioni tipo-specifiche, ossia in donne sieronegative al tipo di HPV analizzato ma che potevano essere sieropositive per altri tipi di HPV (96% della popolazione complessiva).

Dopo 3 anni, al primo intervallo temporale, l'analisi primaria non ha raggiunto la significatività statistica per tutti gli endpoint pre-specificati. I risultati finali al termine dello studio sull'incidenza combinata di CIN 2/3 o AIS in questa popolazione dopo un follow-up sino a 4 anni (follow-up medio di 3,6 anni) sono mostrati in Tabella 3. Per gli endpoint composti, un'efficacia statisticamente significativa verso patologie da HPV è stata dimostrata contro tipi di HPV filogeneticamente correlati ad HPV 16 (soprattutto HPV 31), mentre un'efficacia non statisticamente significativa è stata osservata per tipi di HPV filogeneticamente correlati ad HPV 18 (incluso HPV 45). Relativamente ai 10 tipi singoli di HPV, la significatività statistica è stata raggiunta solo per HPV 31.

Tabella 3: Risultati per CIN 2/3 o AIS in soggetti naïve a tipi specifici di HPV (risultati al termine dello studio)

Naïve a ≥ 1 tipo di HPV	Gardasil ®		Placebo	% Efficacia	95% IC
	casi	casi			
Endpoint composto (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 tipi di HPV non contenuti nel vaccino [§]	162	211		23,0%	5,1 - 37,7
Tipi correlati ad HPV-16 (specie A9)	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 [†]
Tipi correlati ad HPV-18 (specie A7)	34	46		25,9%	< 0 - 53,9
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 [†]
Specie A5 (HPV 51)	34	41		16,3%	< 0 - 48,5 [†]
Specie A6 (HPV 56)	34	30		-13,7%	< 0 - 32,5 [†]

[†] Gli studi non sono stati predisposti per valutare l'efficacia contro patologie causate da singoli tipi di HPV
[‡] Efficacia basata sulla riduzione di CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 31
[§] Efficacia basata sulla riduzione di CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 31, 33, 35 e 58
[†] Include i tipi di HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 non contenuti nel vaccino, identificati con saggio

Immunogenicità

Test per misurare la risposta immunitaria

Per i vaccini HPV non è stato identificato un livello minimo anticorpale associato alla protezione.

L'immunogenicità di Gardasil è stata valutata in 8.915 donne (Gardasil n = 4.666; placebo n = 4.249) di età compresa tra 18 e 26 anni e in 3.400 adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni di sesso femminile (Gardasil n = 1.471; placebo n = 583) e di sesso maschile (Gardasil n = 1.071; placebo n = 275).

Per valutare l'immunogenicità a ciascun tipo contenuto nel vaccino, sono stati utilizzati saggi immunologici tipo-specifici, in particolare il saggio competitivo basato sulla tecnologia Luminescenza (cLIA) con standard tipo-specifici. Questo saggio misura gli anticorpi contro gli epitopi neutralizzanti per ciascun tipo di HPV.

Risposte immunitarie a GARDASIL.

Nel corso degli studi clinici, il 99,9%, 99,8%, 99,8%, e 99,6% degli individui che avevano ricevuto Gardasil hanno mostrato la sieropositività rispettivamente all'anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, entro 1 mese dopo la dose 3 in tutti i gruppi di età valutati. Gardasil ha indotto un'elevata media geometrica di titoli anticorpali (GMTs) anti-HPV 1 mese dopo la dose 3 in tutti i gruppi di età valutati.

I livelli anti-HPV nei soggetti del gruppo placebo che avevano superato un'infezione da HPV (sieropositivi e PCR negativi) sono risultati sostanzialmente inferiori ai livelli indotti dal vaccino. Inoltre i livelli anti-HPV in soggetti vaccinati sono rimasti più elevati durante il follow-up a lungo termine degli studi di Fase III.

"Bridging" di efficacia di Gardasil tra giovani donne adulte e giovani adolescenti.

Uno studio clinico (Protocollo 016) ha confrontato l'immunogenicità di Gardasil in ragazzi e ragazze di età compresa tra 10 e 15 anni con quella osservata in adolescenti e giovani donne di età compresa tra 16 e 23 anni. Nel gruppo vaccino, una quota variabile dal 99,1 al 100% ha mostrato la sieropositività a tutti i sierotipi contenuti nel vaccino nell'arco di 1 mese dalla dose 3.

La Tabella 4 fornisce un confronto tra le GMTs anti HPV 6, 11, 16 e 18 osservate 1 mese dopo la dose 3 in ragazzi e ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni rispetto a quelle osservate in donne giovani di età compresa tra 16 e 26 anni.

Tabella 4: Bridging di immunogenicità tra soggetti maschi e femmine di età compresa tra 9 e 15 anni e donne adulte di età compresa tra 16 e 26 anni (popolazione per-protocol) basato sui titoli misurati con il metodo cLIA

	Maschi di età compresa tra 9 e 15 anni (Protocolli 016 e 018)		Femmine di età compresa tra 9 e 15 anni (Protocolli 016 e 018)		Femmine di età compresa tra 16 e 26 anni (Protocolli 013 e 015)	
	n	GMT (95% IC)	n	GMT (95% IC)	n	GMT (95% IC)
HPV 6	883	1038 (975 - 1106)	915	929 (874 - 987)	2631	543 (526 - 560)
HPV 11	884	1387 (1299 - 1481)	915	1303 (1223 - 1388)	2655	762 (735 - 789)
HPV 16	881	6053 (5599 - 6543)	913	4909 (4548 - 5300)	2570	2294 (2185 - 2408)
HPV 18	886	1356 (1253 - 1469)	920	1040 (965 - 1120)	2796	462 (444 - 480)

GMT - titolo geometrico medio in mMU/ml (mMU= unità milli-Merck)

Le risposte anti-HPV al 7° mese nei ragazzi e ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni non erano inferiori alle risposte anti-HPV nelle giovani donne di età compresa tra 16 e 26 anni per le quali l'efficacia era stata definita negli studi di fase III. L'immunogenicità risultava relativa all'età, e al Mese 7 i livelli anti-HPV erano significativamente più alti negli individui più giovani di età inferiore a 12 anni rispetto a quelli di età superiore.

Sulla base di tale bridging di immunogenicità, è estrapolata l'efficacia di Gardasil nelle ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni.

L'immunogenicità e la sicurezza di impiego di Gardasil è stata dimostrata nei ragazzi di

età compresa tra 9 e 15 anni. L'efficacia protettiva nei maschi di età più avanzata non è stata valutata.

Persistenza

Nel Protocollo 007 sono stati osservati picchi GMTs anti-HPV 6, 11, 16, 18, al mese 7. Le GMTs sono diminuite fino al Mese 24 e quindi si sono stabilizzate almeno fino al Mese 60. La durata esatta dell'immunità a seguito di una schedula a 3 dosi non è stata stabilita.

Evidenza di risposte anamnestiche (memoria immunitaria)

L'evidenza di una risposta anamnestiche è stata osservata in soggetti vaccinati che erano sieropositivi ai relativi tipi di HPV prima della vaccinazione. Inoltre, un sottogruppo di soggetti vaccinati che hanno ricevuto una dose aggiuntiva di Gardasil 5 anni dopo l'inizio del ciclo di vaccinazione, hanno mostrato una rapida e forte risposta anamnestiche con livelli di GMTs anti-HPV superiori a quelli osservati un mese dopo la dose 3.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione di studi farmacocinetici non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità in dose singola e dose-ripetuta e gli studi di tolleranza locale non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo.

Gardasil ha indotto in ratti in gravidanza risposte anticorpali specifiche contro HPV tipi 6, 11, 16 e 18, a seguito di singole o multiple iniezioni intramuscolari. Anticorpi contro tutti e quattro i tipi di HPV sono stati trasmessi alla progenie durante la gestazione e probabilmente durante l'allattamento. Non ci sono stati effetti correlati al trattamento sui parametri dello sviluppo, sul comportamento, sulla capacità riproduttiva o sulla fertilità della progenie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro L-istidina Polisorbato 80 Sodio borato Acqua per preparazioni iniettabili. Per l'adiuvante, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Conservare la siringa preriempita nell'astuccio esterno per proteggerla dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro di Tipo I) con guarnizione del pistone (elastomero bromobutile rivestito con FluroTec silconizzato o elastomero clorobutile non rivestito) e cappuccio (bromobutile), con dispositivo di protezione (di sicurezza) dell'ago, senza ago o con 1 o 2 aghi separati – confezione da 1, 10 o 20 dosi.

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro di Tipo I) con guarnizione del pistone (elastomero bromobutile rivestito con FluroTec silconizzato o elastomero clorobutile non rivestito) e cappuccio (bromobutile), senza dispositivo di protezione (di sicurezza) dell'ago, senza ago o con 1 o 2 aghi separati – confezione da 1, 10 o 20 dosi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

- Gardasil è fornito in una siringa preriempita pronta per l'uso, per la somministrazione per iniezione intramuscolare (i.m.) da effettuare preferibilmente nella regione deltoidea del braccio.
- Nel caso in cui vengano forniti nella confezione 2 aghi di misure differenti, scegliere l'ago appropriato per eseguire la somministrazione i.m. in base alla corporatura ed al peso del paziente.
- I prodotti medicinali da somministrare per via parenterale devono essere ispezionati visivamente per escludere la presenza di materiale particolato e alterazione del colore prima della somministrazione. Non impiegare il medicinale in presenza di particolato o se il colore appare alterato. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

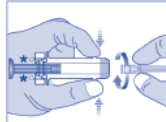
Uso della siringa preriempita con dispositivo di protezione (di sicurezza) dell'ago

Il dispositivo di protezione (di sicurezza) dell'ago consiste in un cilindro di plastica (protezione dell'ago) che, prima dell'effettuazione dell'iniezione, copre il corpo della siringa. Il dispositivo di protezione dell'ago va a ricoprire l'ago al completamento dell'iniezione in modo tale da prevenire il rischio di puntura da ago. Terminata l'iniezione, il pistone, spinto completamente fino a toccare il fondo della siringa, innescherà le clips di attivazione. Nel momento in cui il pistone verrà rilasciato, il cilindro di plastica andrà rapidamente a ricoprire l'ago. Nel caso in cui nella confezione non venga fornito nessun ago, impiegare un ago che sia lungo al massimo 25 mm affinché possa essere completamente coperto dal dispositivo di protezione (di sicurezza) dell'ago.

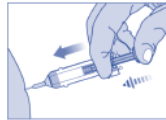
Avvertenza: prima che sia completata l'iniezione, non toccare le clips di attivazione

del dispositivo (indicate con gli asterischi * nella prima figura) per evitare che il dispositivo si attivi prematuramente andando a coprire l'ago.

NOTA: assicurarsi di aver rimosso eventuali bolle d'aria prima di effettuare l'iniezione. Le etichette interne della siringa potranno essere rimosse solo dopo aver effettuato l'iniezione e dopo che il dispositivo di protezione dell'ago avrà ricoperto l'ago.



Agitare accuratamente prima dell'uso. Rimuovere il tappo della siringa ed il tappo posto alla base dell'ago. Inserire l'ago sul cilindro della siringa ruotandolo in direzione oraria e tenendo premuti i due bottoncini in plastica in rilievo per tenere saldamente bloccato l'ago.



Rimuovere il cappuccio copriago. Iniettare l'**intera dose** spingendo lentamente il pistone fino a toccare il fondo della siringa. **Nota:** non rilasciare la pressione sul pistone.



Mantenendo premuto il pistone, rimuovere la siringa dal sito di iniezione.



Rilasciare lentamente il pistone. Il dispositivo di protezione dell'ago andrà rapidamente a coprire l'ago.



Per rimuovere le etichette staccabili, ruotare il pistone fino a trovare la linguetta colorata. Tirare la linguetta colorata continuando a ruotare il pistone fin dove necessario.

Uso della siringa preriempita senza dispositivo di protezione (di sicurezza) dell'ago

Agitare accuratamente prima dell'uso. Inserire l'ago ruotandolo in direzione oraria fino a che non si sia saldamente fissato alla siringa. Somministrare l'intera dose come abitualmente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Francia

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

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/1/06/357/009
EU/1/06/357/010
EU/1/06/357/011
EU/1/06/357/012
EU/1/06/357/013
EU/1/06/357/014
EU/1/06/357/015
EU/1/06/357/016
EU/1/06/357/017
EU/1/06/357/019
EU/1/06/357/020
EU/1/06/357/021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20/09/2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2008