

GARDASIL® 9

**vacina papilomavírus humano 9-valente
(recombinante)**

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Suspensão injetável

Cada dose de 0,5 mL da vacina papilomavírus humano 9-valente contém aproximadamente 30 mcg de proteína L1 do HPV 6, 40 mcg de proteína L1 do HPV 11, 60 mcg de proteína L1 do HPV 16, 40 mcg de proteína L1 do HPV 18, 20 mcg de proteína L1 do HPV 31, 20 mcg de proteína L1 do HPV 33, 20 mcg de proteína L1 do HPV 45, 20 mcg de proteína L1 do HPV 52 e 20 mcg de proteína L1 do HPV 58.



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GARDASIL® 9 vacina papilomavírus humano 9-valente (recombinante)

APRESENTAÇÕES

GARDASIL® 9 é uma suspensão injetável estéril para administração intramuscular. A vacina é apresentada em cartuchos com 1 seringa preenchida.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (9 A 45 ANOS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Ingredientes ativos: cada dose de 0,5 mL da vacina papilomavírus humano 9-valente contém aproximadamente 30 mcg de proteína L1 do HPV 6, 40 mcg de proteína L1 do HPV 11, 60 mcg de proteína L1 do HPV 16, 40 mcg de proteína L1 do HPV 18, 20 mcg de proteína L1 do HPV 31, 20 mcg de proteína L1 do HPV 33, 20 mcg de proteína L1 do HPV 45, 20 mcg de proteína L1 do HPV 52 e 20 mcg de proteína L1 do HPV 58.

Excipientes: alumínio (como adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo), cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 80, borato de sódio e água para injetáveis. O produto não contém conservantes ou antibióticos.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

GARDASIL® 9 é indicada para a prevenção de cânceres do colo do útero, da vulva, da vagina e do ânus; lesões pré-cancerosas ou displásicas; verrugas genitais e infecções persistentes causadas pelo papilomavírus humano (HPV).

GARDASIL® 9 é indicada para meninas e mulheres de 9 a 45 anos de idade para prevenir as seguintes doenças:

- cânceres do colo do útero, da vulva, da vagina e do ânus causados pelos tipos de HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58;
- verrugas genitais (condiloma acuminado) causadas pelos tipos de HPV 6 e 11.

Além de infecções persistentes e das seguintes lesões pré-cancerosas ou displásicas causadas pelos tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58:

- neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de grau 2/3 e adenocarcinoma do colo do útero *in situ* (AIS);
- neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de grau 1;
- neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) de grau 2 e grau 3;
- neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) de grau 2 e grau 3;
- NIV de grau 1 e NIVA de grau 1;
- neoplasia intraepitelial anal (NIA) de graus 1, 2 e 3.

GARDASIL® 9 é indicada para meninos e homens de 9 a 45 anos de idade para prevenção do câncer do ânus, lesões pré-cancerosas anais ou displásicas, lesões genitais externas (incluindo verrugas genitais) e infecções persistentes causadas pelo HPV.

GARDASIL® 9 é indicada para prevenção das seguintes doenças:

- câncer do ânus causado pelos tipos de HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58;
- verrugas genitais (condiloma acuminado) causadas pelos tipos de HPV 6 e 11.

Além de infecções persistentes, as seguintes lesões pré-cancerosas ou displásicas causadas pelos tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58:

- neoplasia intraepitelial anal (NIA) de graus 1, 2 e 3.

A indicação de GARDASIL® 9 é baseada em:

- demonstração de eficácia da GARDASIL® para prevenir infecção persistente e doença relacionada aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 em mulheres de 16 a 45 anos de idade e homens de 16 a 26 anos de idade;
- demonstração de imunogenicidade não-inferior entre GARDASIL® 9 e GARDASIL® para os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 em meninas de 9 a 15 anos de idade, mulheres e homens de 16 a 26 anos de idade; a eficácia para GARDASIL® 9 contra infecção persistente e doença relacionada aos tipos de HPV 6, 11, 16 ou 18 pode ser inferida como comparável a da GARDASIL®;
- demonstração de eficácia contra infecção persistente e doença relacionada aos tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58 em meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade; e
- demonstração de imunogenicidade não-inferior contra os tipos de HPV da GARDASIL® 9 em meninos e meninas de 9 a 15 anos de idade, homens de 16 a 26 anos de idade e mulheres de 27 a 45 anos de idade, em comparação com meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Carga da doença

A infecção pelo HPV é muito comum; na ausência de vacinação, a maioria dos indivíduos sexualmente ativos é infectada pelo HPV durante a vida.

A maioria das infecções por HPV desaparece sem sequelas, mas algumas progridem para doenças relacionadas ao HPV, incluindo câncer do colo do útero e seus precursores (NIC graus 1, 2 e 3), cânceres do ânus, da vulva, da vagina e do pênis e seus precursores (NIA, NIV, NIVA) e neoplasia intraepitelial peniana (NIP), verrugas genitais e lesões no trato aerodigestivo, incluindo câncer de orofaringe e papilomatose respiratória recorrente.

Em todo o mundo, mais de 530.000 casos de câncer do colo do útero são diagnosticados anualmente. A prevenção do câncer do colo do útero se concentra na triagem periódica (por exemplo, exame de Papanicolaou e/ou teste de HPV) e intervenção precoce. Essa estratégia reduziu as taxas de câncer em aproximadamente 75% no mundo desenvolvido, mas modificou a carga do tratamento do câncer do colo do útero para o acompanhamento e o tratamento de um grande número de lesões pré-malignas.

GARDASIL® 9 é uma vacina recombinante com proteínas L1 semelhantes aos 9 tipos de HPV. Como as proteínas L1 não contêm DNA viral, não podem infectar as células nem se reproduzir. GARDASIL® 9 contém os 4 tipos de HPV (6, 11, 16 e 18) contidos na GARDASIL® [vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)] mais 5 outros tipos de HPV (31, 33, 45, 52 e 58) adsorvidos em adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo (SHAA). A contribuição dos 9 tipos de HPV na GARDASIL® 9 para as doenças relacionadas ao HPV em todo o mundo são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Contribuição dos tipos de HPV da GARDASIL® 9 para as doenças relacionadas ao HPV em todo o mundo

Tipo de lesão	Contribuição do tipo de HPV		
	GARDASIL® (6, 11, 16 e 18)	31, 33, 45, 52 e 58	GARDASIL® 9 (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58)
Câncer do colo do útero	70%	20%	90%
AIS	95%	< 5%	> 95%
NIC 2/3*	50%	30%	75-85%
NIC 1†	30-35%	25%	50-60%
Câncer da vulva‡	70-75%	10-15%	85-90%
NIV 2/3**	80-85%	15%	90-95%
NIV 1‡	45-65%	5%	50-70%
Câncer da vagina‡	65%	20%	80-85%
NIVA 2/3**	60-65%	15-20%	75-85%
NIVA 1‡	20-35%	20-35%	40-70%
Câncer do ânus‡	85-90%	5-10%	90-95%
NIA 2/3**	80-85%	5%	85-90%
Câncer do pênis‡	75-80%	5-10%	85%
NIP 2/3**	80%	10%	90%
Câncer de orofaringe‡§	85%	7%	> 90%
Verrugas genitais¶	90%	¶	90%
Papilomatose respiratória recorrente (PRR)¶	90%	¶	90%

* NIC 2 e 3 e AIS foram aceitos como precursores de câncer do colo do útero invasivo. NIV 2/3, NIVA 2/3, NIA 2/3 e NIP 2/3 foram aceitos como precursores de câncer vulvar, vaginal, anal e peniano, respectivamente.

† HPV 6 e 11 são atribuídos a aproximadamente 5% das lesões NIC 1.

‡ Contribuição do tipo apenas para lesões e cânceres positivos para HPV.

§ HPV 16 causa a maioria dos cânceres de orofaringe.

¶ Verrugas genitais e PRR são causadas principalmente pelos tipos de HPV 6 e 11.

GARDASIL® 9 inclui os mesmos 4 tipos de HPV contidos na vacina GARDASIL® (tipos de HPV 6, 11, 16 e 18) e 5 outros tipos de HPV (31, 33, 45, 52 e 58).

Dados de eficácia da GARDASIL®

GARDASIL® foi licenciada pela primeira vez em 2006. A eficácia foi avaliada em 6 estudos clínicos randômicos, de fase 2 e 3, duplo-cegos e controlados com SHAA que avaliaram 28.413 indivíduos (20.541 meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade, 4.055 meninos e homens de 16 a 26 anos de idade e 3.817 mulheres de 24 a 45 anos de idade). A eficácia e a efetividade a longo prazo da GARDASIL® contra os desfechos de doenças relacionadas ao HPV 6, 11, 16 e 18 foram demonstradas em estudos clínicos na população EPP (eficácia por protocolo). A população de EPPs consistiu de indivíduos que receberam todas as três vacinações com GARDASIL® no estudo de base, dentro de 1 ano após a inscrição, sem grandes desvios do protocolo do estudo, eram soronegativos para o (s) tipo (s) relevante (s) de HPV (tipos 6, 11, 16 e 18) antes da dose 1 e entre os indivíduos com 16 anos ou mais de idade no início do estudo de base, PCR negativo para o (s) tipo (s) relevante (s) de HPV antes da dose 1 a um mês após a dose 3 (mês 7).

GARDASIL® foi eficaz na redução da incidência de NIC (qualquer grau, incluindo NIC 2/3), AIS, verrugas genitais, NIV 2/3 e NIVA 2/3 relacionados aos tipos de HPV 6, 11, 16 ou 18 em meninas e mulheres que eram da população EPP (Tabela 2). Além disso, as meninas e mulheres já infectadas por um ou mais tipos de HPV relacionados à vacina antes da vacinação ficaram protegidas contra lesões cervicais pré-cancerosas e lesões genitais externas causadas pelos outros tipos de HPV da vacina. Os indivíduos com infecção anterior resolvida antes da vacinação (PCR negativos e soropositivos no período inicial) ficaram protegidos da reinfecção ou da recorrência da infecção que levasse à doença clínica pelo mesmo tipo de HPV. GARDASIL® foi eficaz na redução da incidência de verrugas genitais relacionadas aos tipos de HPV 6 e 11 contidos na vacina em meninos e homens que eram da população EPP. A eficácia contra neoplasia intraepitelial peniana/perineal/perianal graus 1/2/3 ou câncer peniano/perineal/perianal não foi demonstrada, pois o número de casos foi muito limitado para alcançar significância estatística (Tabela 2). GARDASIL® foi eficaz na redução da incidência de neoplasia intraepitelial anal (NIA) graus 1 (tanto acuminada como plana), 2 e 3 relacionadas aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 em meninos e homens que eram da população EPP (Tabela 2).

Tabela 2: Análise da eficácia de GARDASIL® na população de eficácia por protocolo (EPP)* para os tipos de HPV da vacina

Desfechos da doença	GARDASIL®		Controle SHAA		% Eficácia (IC 95%)
	N	Número de casos	N	Número de casos	
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade†					
NIC 2/3 ou AIS relacionada ao HPV 16 ou 18	8.493	2	8.464	112	98,2 (93,5; 99,8)
NIV 2/3 relacionada ao HPV 16 ou 18	7.772	0	7.744	10	100,0 (55,5; 100,0)
NIVA 2/3 relacionada ao HPV 16 ou 18	7.772	0	7.744	9	100,0 (49,5; 100,0)
NIC (NIC 1, NIC 2/3) ou AIS relacionada ao HPV 6, 11, 16 ou 18	7.864	9	7.865	225	96,0 (92,3; 98,2)
Verrugas genitais relacionadas ao HPV 6, 11, 16 ou 18	7.900	2	7.902	193	99,0 (96,2; 99,9)
Verrugas genitais relacionadas ao HPV 6 e 11	6.932	2	6.856	189	99,0 (96,2; 99,9)
Meninos e homens de 16 a 26 anos de idade					
Lesões genitais externas relacionadas ao HPV 6, 11, 16 ou 18					
Lesões genitais externas	1.394	3	1.404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Condiloma	1.394	3	1.404	28	89,3 (65,3; 97,9)
NIP 1/2/3	1.394	0	1.404	4	100,0 (-52,1; 100,0)
Desfecho relacionado ao HPV 6, 11, 16 ou 18					
NIA 1/2/3	194	5	208	24	77,5 (39,6; 93,3)
NIA 2/3	194	3	208	13	74,9 (8,8; 95,4)

NIA 1	194	4	208	16	73,0 (16,3; 93,4)
Condiloma acuminado	194	0	208	6	100,0 (8,2; 100,0)
Plana	194	4	208	11	60,4 (-33,5; 90,8)

*A população EPP consistiu de indivíduos que receberam todas as 3 doses dentro de 1 ano da inclusão, não apresentou desvios importantes do protocolo do estudo e não havia sido exposta (PCR negativo e soronegativo) ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV (6, 11, 16 e 18) antes da dose 1 e até 1 mês após a dose 3 (mês 7).

† As análises dos estudos combinados foram prospectivamente planejadas e incluíram o uso de critérios semelhantes de entrada no estudo.

N = número de indivíduos com pelo menos 1 consulta de acompanhamento após o mês 7.

IC = intervalo de confiança.

Nota 1: estimativas pontuais e intervalos de confiança são ajustados para pessoa-tempo de acompanhamento.

Nota 2: a primeira análise na tabela (isto é, NIC 2/3, AIS ou lesão mais grave relacionada ao HPV 16 ou 18) foi o desfecho primário do plano de desenvolvimento da vacina.

Nota 3: a Tabela 2 não inclui casos por tipos de HPV não contidos na vacina.

Controle SHAA= sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo.

Não foi definido o nível mínimo de anticorpos anti-HPV que proporciona proteção contra infecção e doença por HPV. Além disso, a resposta imune às vacinas é geralmente menor em indivíduos mais velhos, em comparação aos mais jovens. Portanto, um estudo de eficácia foi conduzido para confirmar a utilidade da GARDASIL® para a prevenção dos cânceres do colo do útero, da vulva e da vagina e doenças relacionadas aos tipos contidos na vacina em participantes com idade igual ou inferior a 45 anos.

GARDASIL® foi altamente eficaz na redução da incidência de infecção persistente, NIC (qualquer grau) e lesões genitais externas (LGE) causadas pelos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18. GARDASIL® também foi altamente eficaz na redução da incidência de diagnóstico de ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado) relacionadas ao HPV 16 e 18 no exame de Papanicolaou e positivas para HPV de alto risco. A análise primária de eficácia em relação aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 foi conduzida na população de eficácia por protocolo (EPP). A eficácia foi determinada a partir da consulta do mês 7°.

Com base nesses achados de eficácia, pode ser inferida a eficácia da GARDASIL® em relação à prevenção dos cânceres do colo do útero, da vulva e da vagina e doenças relacionadas em indivíduos com idade igual ou inferior a 45 anos.

Tabela 3: Análise da eficácia de GARDASIL® na população EPP de mulheres de 24 a 45 anos de idade

Desfecho	GARDASIL®		Placebo		% Eficácia (IC 95%)
	N	Número de casos	N	Número de casos	
NIC relacionada ao HPV 6, 11, 16 ou 18 (qualquer grau), infecção persistente ou LGE	1.601	10*	1.599	86	88,7 (78,1; 94,8)
NIC relacionada ao HPV 16 ou 18 (qualquer grau), infecção persistente ou LGE	1.587	8	1.571	51	84,7 (67,5; 93,7)
NIC relacionada ao HPV 6 ou 11 (qualquer grau), infecção persistente ou LGE	1.316	2	1.316	38	94,8 (79,9; 99,4)
Diagnóstico de ASC-US relacionado ao HPV 16 e 18 no exame de Papanicolaou e positivo para HPV de alto risco	1.565	1	1.557	27	96,3 (77,7; 99,9)

*Houve 1 caso de NIC 2 (HPV 16 e HPV 51 identificado) no grupo EPP. O caso de NIC 2 foi positivo para os tipos de HPV 16 e 51 em uma biópsia do mês 18. Os outros 9 casos no grupo EPP foram desfechos de infecção persistente.

IC = intervalo de confiança.

ASC-US = células escamosas atípicas de significado indeterminado.

LGE = lesão genital externa

A efetividade de GARDASIL® em homens de 27 a 45 anos de idade é inferida a partir de dados de eficácia em mulheres de 24 a 45 anos de idade, conforme descrito acima, e apoiada por dados de imunogenicidade de um ensaio clínico em que 150 homens, de 27 a 45 anos de idade, receberam o regime de administração de 3 de doses de GARDASIL® (0, 2, 6 meses). Uma análise cruzada de populações de imunogenicidade por protocolo comparou o MGT (Média Geométrica de Títulos) anti-HPV 6, 11, 16 e 18 do Mês 7 desses homens de 27 a 45 anos com os de meninos e homens de 16 a 26 anos nos quais a eficácia de GARDASIL® foi estabelecida (ver Tabela 2). As relações MGT (homens de 27 a 45 anos / meninos e homens de 16 a 26 anos) para HPV 6, 11, 16 e 18 foram de 0,82 (IC 95%: 0,65, 1,03), 0,79 (IC 95%: 0,66, 0,93), 0,91 (IC 95%: 0,72, 1,13) e 0,74 (IC 95%: 0,59, 0,92), respectivamente.

Estudos de acompanhamento de longa-duração

Um grupo de indivíduos, que recebeu 3 doses, foi acompanhado por até 10 a 14 anos após a vacinação com GARDASIL® para segurança, imunogenicidade e proteção contra doenças clínicas relacionadas aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18.

Persistência da resposta de anticorpos foi observada por 10 anos em adolescentes que estavam com 9 a 15 anos de idade no momento da vacinação; 14 anos em meninas e mulheres com 16 a 23 anos de idade no momento da vacinação; 9,5 anos em meninos e homens com 16 a 26 anos de idade no momento da vacinação; e 9,5 anos em mulheres com 24 a 45 anos de idade no momento da vacinação.

A proteção clínica foi observada em todos os indivíduos da população EPP: não foram observados casos de doenças por HPV depois de um acompanhamento de aproximadamente 10,7 anos (duração média do acompanhamento de 10,0 anos) em meninas que estavam com 9 a 15 anos de idade no momento da vacinação; 10,6 anos (duração média do acompanhamento de 9,9 anos) em meninos com 9 a 15 anos de idade no momento da vacinação; 14 anos (duração média do acompanhamento de 11,9 anos) em meninas e mulheres com 16 a 23 anos de idade no momento da vacinação; 11,5 anos (duração média do acompanhamento de 9,5 anos) em meninos e homens com 16 a 26 anos de idade no momento da vacinação; e 10,1 anos (duração média do acompanhamento de 8,7 anos) em mulheres com 24 a 45 anos de idade no momento da vacinação.

A persistência da resposta de anticorpos à GARDASIL® também foi avaliada em um ensaio clínico usando um regime de 2 doses. Um mês após a última dose, as respostas de anticorpos para os quatro tipos de HPV foram não-inferiores entre as meninas de 9 a 13 anos de idade que receberam 2 doses de GARDASIL® com 6 meses de intervalo em comparação com meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade que receberam 3 doses da vacina dentro de 6 meses. Nas análises *post hoc* aos 3 e 10 anos de acompanhamento, os critérios de não inferioridade também foram atendidos nos quatro tipos de HPV.

Estudos clínicos para GARDASIL® 9

A eficácia e/ou a imunogenicidade do esquema de 3 doses da GARDASIL® 9 foram avaliadas em 9 estudos clínicos. Os estudos clínicos que avaliaram a eficácia da GARDASIL® 9 comparada com o placebo não foram aceitáveis porque a vacinação contra o HPV representa o padrão de tratamento para proteção contra infecção e doença por HPV em muitos países. Portanto, o estudo clínico pivotal (Protocolo 001) avaliou a eficácia da GARDASIL® 9 para prevenir a doença cervical, vulvar e vaginal relacionada ao HPV utilizando GARDASIL® como comparador.

A eficácia contra os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 foi avaliada utilizando principalmente estratégia de ponte que demonstra imunogenicidade comparável (medida pela Média Geométrica de Títulos [MGT]) da GARDASIL® 9, em comparação com GARDASIL® (Protocolos 001, 009 e 020).

A análise de eficácia para GARDASIL® 9 foi avaliada na população EPP de meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade que não haviam sido expostas ao(s) tipo(s) de HPV relevante(s) antes da dose 1 e até 1 mês após a dose 3 (mês 7). No geral, aproximadamente 52% dos indivíduos eram negativos para todos os tipos de HPV da vacina, tanto por PCR como por sorologia, no dia 1.

A análise primária de eficácia contra os tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58 é baseada em desfecho composto de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 2, NIC 3, adenocarcinoma *in situ* (AIS), carcinoma cervical invasivo, neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) 2/3, neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) 2/3, câncer da vulva e câncer da vagina. Outros desfechos avaliados incluem doença cervical, vulvar e vaginal de qualquer grau; infecção persistente; anormalidades citológicas e procedimentos invasivos. Para todos os desfechos, a eficácia contra os tipos de HPV na GARDASIL® 9 (31, 33, 45, 52 e 58) foi avaliada em comparação com GARDASIL®.

A eficácia é ainda estendida para adolescentes de 9 a 15 anos de idade e meninos e homens de 16 a 26 anos de idade, para todos os desfechos estudados, utilizando correlação imunológica. As análises de ponte de imunogenicidade foram realizadas na população de imunogenicidade por protocolo (IPP) constituída de indivíduos que receberam todas as 3 doses dentro dos intervalos de dias predefinidos e preencheram os critérios predefinidos para o intervalo entre as consultas do mês 6 e do mês 7, não apresentaram grandes desvios do protocolo de estudo, e não haviam sido expostos [PCR negativos (em meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade; Protocolos 001 e 002) e soronegativos (Protocolos 001, 002, 003, 005, 007 e 009)] ao(s) tipo(s) de HPV relevante(s) antes da dose 1 e até o mês 7.

O Protocolo 001 avaliou a eficácia e a imunogenicidade da GARDASIL® 9 para prevenir infecções e doenças causadas pelos tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 em meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade (N=14.204: 7.099 receberam GARDASIL® 9; 7.105 receberam GARDASIL®). Dois estudos de ponte imunológica avaliaram os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 (Protocolos 002 e 009) e os tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58 (Protocolo 002). O Protocolo 002 avaliou a imunogenicidade da GARDASIL® 9 em meninos e meninas de 9 a 15 anos de idade e mulheres de 16 a 26 anos de idade (N=3.066: 1.932 meninas; 666 meninos, e 468 mulheres que receberam GARDASIL® 9). O Protocolo 009 avaliou a imunogenicidade em meninas de 9 a 15 anos de idade (N=600; 300 receberam GARDASIL® 9 e 300 receberam GARDASIL®). O Protocolo 003 avaliou a imunogenicidade de GARDASIL® 9 em meninos e homens de 16 a 26 anos de idade e meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade (N=2.515: 1.103 homens heterossexuais [HH], 313 homens que fizeram sexo com homens [HSH] e 1.099 mulheres que receberam GARDASIL® 9). O Protocolo 006 avaliou a administração da GARDASIL® 9 em meninas e mulheres de 12 a 26 anos de idade previamente vacinadas com GARDASIL® (N=921; 615 receberam GARDASIL® 9 e 306 receberam placebo). Os Protocolos 005 e 007 avaliaram GARDASIL® 9 administrada concomitantemente com as vacinas recomendadas rotineiramente em meninas e meninos de 11 a 15 anos de idade (N=2.295). Juntos, esses 7 estudos avaliaram 15.875 indivíduos que receberam GARDASIL® 9 (9.152 meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade na inclusão, com média etária de 21,7 anos; 3.498 meninas de 9 a 15 anos de idade na inclusão com média etária de 12,0 anos; 1.416 meninos e homens de 16 a 26 anos de idade na inclusão, com média etária de 21,1 anos e 1.809 meninos de 9 a 15 anos de idade na inclusão, com média etária de 12,1 anos).

Dois estudos adicionais de correlação de imunogenicidade foram conduzidos. O protocolo 020 avaliou a imunogenicidade de GARDASIL® 9 em comparação com GARDASIL® em meninos e homens de 16 a 26 anos de idade (N=500: 249 recebendo GARDASIL® 9 e 251 recebendo GARDASIL®). O protocolo 004 avaliou a imunogenicidade do GARDASIL® 9 em meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade em comparação com as mulheres de 27 a 45 anos de idade (N=1.210: 640 mulheres de 27 a 45 anos e 570 meninas e mulheres de 16 a 26 anos).

Um ensaio clínico (Protocolo 010) avaliou o esquema de 2 doses de GARDASIL® 9. O Protocolo 010 avaliou a imunogenicidade de 2 doses de GARDASIL® 9 em meninas e meninos de 9 a 14 anos de idade e de 3 doses de GARDASIL® 9 em meninas de 9 a 14 anos de idade e meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade (N=1.516; 751 meninas; 451 meninos e 314 mulheres). A idade média para as meninas e meninos de 9 a 14 anos de idade foi de 11,5 anos; a média de idade para meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade foi de 21,0 anos.

A totalidade dos resultados dos estudos clínicos suporta que GARDASIL® 9 foi eficaz contra a infecção persistente e a doença por HPV causadas pelos tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58. Portanto, a eficácia para infecção persistente, verrugas genitais e doenças cervicais, vulvares, vaginais e anais que foi demonstrada nos estudos clínicos originais para GARDASIL® pode ser estendida para GARDASIL® 9. Nos estudos clínicos, a eficácia protetora demonstrou ter duração de até 5,6 anos após a terceira dose da GARDASIL® 9. A decisão de vacinar um indivíduo deve levar em consideração o risco da exposição anterior ao HPV e o benefício potencial da vacinação.

Comparação das respostas imunes entre GARDASIL® 9 e GARDASIL® para os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 nos estudos clínicos para GARDASIL® 9

Estudos que suportam a eficácia da GARDASIL® 9 contra os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18

Devido à alta eficácia da GARDASIL®, não há correlato imunológico de proteção conhecido. A resposta anti-HPV mínima associada à proteção contra infecção e doença relacionada aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 não foi estabelecida. Além disso, a existência de antígenos dos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 em ambas as formulações da GARDASIL® 9 e da vacina comparadora ativa (GARDASIL®) deveriam resultar em poucos ou nenhum desfecho de infecção e doença associada a esses tipos de HPV. Um pequeno número de desfechos de eficácia em ambos os grupos de vacinação impede uma medida direta da eficácia utilizando desfechos de doença associada a esses tipos de HPV.

A eficácia da GARDASIL® 9 contra infecção e doença relacionada aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 foi inferida a partir de estudos comparativos com GARDASIL®, nos quais GARDASIL® 9 induziu respostas imunes medidas por MGT. Esses estudos foram delineados para avaliar a não inferioridade imunológica da GARDASIL® 9 em relação à GARDASIL®. Portanto, os achados de eficácia dos estudos clínicos pivotais para GARDASIL® contra doenças relacionadas aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 foram estendidos para GARDASIL® 9, pela demonstração que as respostas imunes induzidas pela GARDASIL® 9 foram não-inferiores às respostas imunes induzidas pela GARDASIL®. A comparação da imunogenicidade da GARDASIL® 9 com GARDASIL® em relação aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 foi realizada em uma população de mulheres de 16 a 26 anos de idade do Protocolo 001, de meninas de 9 a 15 anos de idade do Protocolo 009 e meninos e homens de 16 a 26 anos de idade do protocolo 020. As análises primárias foram realizadas na população de imunogenicidade por protocolo que incluiu indivíduos que receberam todas as 3 doses da vacina dentro dos intervalos de dias predefinidos e preencheram os critérios predefinidos para o intervalo entre as consultas do mês 6 e do mês 7, não apresentaram grandes desvios do protocolo de estudo, e não haviam sido expostos [PCR negativos (em meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade; Protocolo 001) e soronegativos (Protocolos 001, 009 e 020) antes da dose 1] ao(s) tipo(s) de HPV relevante(s) e que permaneceram PCR negativos (em meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade; Protocolo 001) ao(s) tipo(s) de HPV relevante(s) até o mês 7.

Uma análise estatística de não inferioridade foi realizada no mês 7 entre as MGT cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 em indivíduos que receberam GARDASIL® 9 e indivíduos que receberam GARDASIL®. As respostas imunes, medidas pela MGT, para GARDASIL® 9 foram não-inferiores às respostas imunes para GARDASIL® (Tabela 4). Portanto, a eficácia da GARDASIL® 9 contra infecção persistente e doença relacionadas aos tipos de HPV 6, 11, 16 ou 18 pode ser inferida como sendo comparável à GARDASIL®.

Tabela 4: Comparação das respostas imunes (baseadas em cLIA) entre GARDASIL® 9 e GARDASIL® para os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 na Imunogenicidade Por Protocolo (IPP)* de meninas e mulheres de 9 a 26 anos de idade e de meninos e homens de 16 a 26 anos de idade

POPULAÇÃO	GARDASIL® 9	GARDASIL®	GARDASIL® 9/ GARDASIL®
-----------	-------------	-----------	---------------------------

	N [†] (n [‡])	% Soropositivos (IC 95%)	MGT (IC 95%) mMU [§] /mL	N [†] (n [‡])	% Soropositivos (IC 95%)	MGT (IC 95%) mMU [§] /mL	Razão MGT	(IC 95%) [¶]
Anti-HPV 6								
Meninas de 9 a 15 anos de idade	300 (273)	100,0 (98,7; 100,0)	1.679,4 (1.518,9; 1.856,9)	300 (261)	100,0 (98,6; 100,0)	1.565,9 (1.412,2; 1.736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	6.792 (3.993)	99,8 (99,6; 99,9)	893,1 (871,7; 915,1)	6.795 (3.975)	99,8 (99,7; 99,9)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06) [¶]
Meninos e homens de 16 a 26 anos de idade	249 (228)	98,2 (95,6; 99,5)	758,3 (665,9; 863,4)	251 (226)	98,7 (96,2; 99,7)	618,4 (554,0; 690,3)	1,23	(1,04; 1,45) [¶]
Anti-HPV 11								
Meninas de 9 a 15 anos de idade	300 (273)	100,0 (98,7; 100,0)	1.315,6 (1.183,8; 1.462,0)	300 (261)	100,0 (98,6; 100,0)	1.417,3 (1.274,2; 1.576,5)	0,93	(0,80; 1,08)
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	6.792 (3.995)	100,0 (99,9; 100,0)	666,3 (649,6; 683,4)	6.795 (3.982)	99,9 (99,8; 100,0)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83) [¶]
Meninos e homens de 16 a 26 anos de idade	249 (228)	100 (98,4; 100)	681,7 (608,9; 763,4)	251 (226)	100 (98,4; 100)	769,1 (683,5; 865,3)	0,89	(0,76; 1,04) [¶]
Anti-HPV 16								
Meninas de 9 a 15 anos de idade	300 (276)	100,0 (98,7; 100,0)	6.739,5 (6.134,5; 7.404,1)	300 (270)	100,0 (98,6; 100,0)	6.887,4 (6.220,8; 7.625,5)	0,97	(0,85; 1,11) [¶]
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	6.792 (4.032)	100,0 (99,9; 100,0)	3.131,1 (3.057,1; 3.206,9)	6.795 (4.062)	100,0 (99,8; 100,0)	3.156,6 (3.082,3; 3.232,7)	0,99	(0,96; 1,03) [¶]
Meninos e homens de 16 a 26 anos de idade	249 (234)	100 (98,4; 100)	3924,1 (3.513,8; 4.382,3)	251 (237)	100 (98,5; 100)	3787,9 (3378,4; 4247,0)	1,04	(0,89; 1,21) [¶]
Anti-HPV 18								
Meninas de 9 a 15 anos de idade	300 (276)	100,0 (98,7; 100,0)	1.956,6 (1.737,3; 2.203,7)	300 (269)	100,0 (98,6; 100,0)	1.795,6 (1.567,2; 2.057,3)	1,08	(0,91; 1,29) [¶]
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	6.792 (4.539)	99,8 (99,7; 99,9)	804,6 (782,7; 827,1)	6.795 (4.541)	99,7 (99,5; 99,8)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23) [¶]
Meninos e homens de 16 a 26 anos de idade	249 (234)	99,6 (97,6; 100)	884,3 (766,4; 1020,4)	251 (236)	99,6 (97,7; 100)	790,9 (683,0; 915,7)	1,12	(0,91; 1,37) [¶]

* A população IPP consistiu de indivíduos que receberam todas as 3 doses de vacina dentro dos intervalos de dias predefinidos, não apresentou grandes desvios do protocolo de estudo, preencheu os critérios predefinidos para o intervalo entre as consultas do mês 6 e do mês 7, não havia sido exposta [PCR negativo (em meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade) e soronegativo] ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV (tipos 6, 11, 16 e 18) antes da dose 1 e em meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade, que permaneceram PCR negativos ao(s) tipo(s) de HPV relevante(s) até o mês 1 após a dose 3 (mês 7). Os dados para meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade são do Protocolo 001, e os dados para meninas de 9 a 15 anos de idade são do Protocolo 009. Os dados de 16 a 26 anos de idade de meninos e homens são do protocolo 020.

N[†] = número de indivíduos randomizados para os respectivos grupos de vacinação que receberam pelo menos uma dose.

n[‡] = Número de indivíduos que contribuíram para a análise.

§mMU = unidades mili-Merck.

¶ valor do p < 0,001

¶ Demonstração de não inferioridade necessária para que o limite inferior do IC 95% da razão MGT fosse maior que 0,67.

IC = intervalo de confiança.

MGT = média geométrica de títulos.

eLIA = imunoenensaio competitivo baseado em Luminex.

Eficácia profilática da GARDASIL[®] 9 para os tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58 em meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade

Estudos de suporte à eficácia da GARDASIL[®] 9 contra os tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58

A eficácia da GARDASIL[®] 9 em mulheres de 16 a 26 anos de idade foi avaliada em um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado com comparador ativo (Protocolo 001), que incluiu um total de 14.204 mulheres (GARDASIL[®] 9 = 7.099; GARDASIL[®] = 7.105), que foram incluídas e vacinadas sem triagem prévia para presença de infecção por HPV. As mulheres foram acompanhadas por até 67 meses após a terceira dose com duração mediana de acompanhamento de 43 meses.

A eficácia primária é baseada na avaliação do desfecho clínico composto de cânceres do colo do útero, da vulva, da vagina, e a NIC 2/3 ou AIS, NIV 2/3 e NIVA 2/3 relacionados aos tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58. A eficácia é adicionalmente suportada pela avaliação da doença cervical, vulvar e vaginal de qualquer grau e infecção persistente relacionada aos tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58. Além disso, o estudo avaliou o impacto da GARDASIL[®] 9 sobre as taxas de exames Papanicolaou anormais, procedimentos genitais cervicais e externos (ou seja, biópsias) e procedimentos terapêuticos definitivos do colo do útero relacionados aos tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58.

A eficácia foi avaliada na população EPP, mulheres de 16 a 26 anos de idade que não haviam sido expostas ao(s) tipo(s) de HPV relevante(s) antes da dose 1 e até o mês 7. A eficácia foi medida começando após a consulta do mês 7. GARDASIL[®] 9 foi eficaz na prevenção de infecção persistente e doenças relacionadas aos tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58 (Tabela 5). GARDASIL[®] 9 também reduziu a incidência dos tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58 a anormalidades no exame de Papanicolaou, procedimentos cervicais (isto é, biópsias) e procedimentos terapêuticos definitivos do colo do útero [incluindo procedimento de excisão eletrocirúrgica com alça (LEEP) ou conização]. Veja tabela 5.

Tabela 5: Análise da eficácia da GARDASIL[®] 9 contra os tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58 na população EPP* de mulheres de 16 a 26 anos de idade

Desfecho da doença	GARDASIL [®] 9 N [†] = 7.099		GARDASIL [®] N [†] = 7.105		% Eficácia (IC 95%) [¶]
	n [‡]	Número de	n [‡]	Número de	

		casos [§]		casos [§]	
NIC 2/3, AIS, câncer do colo do útero, NIV 2/3, NIVA 2/3, câncer de vulva, e câncer da vagina relacionados aos HPV 31, 33, 45, 52 e 58	6.016	1	6.017	38	97,4 (85,0; 99,9)
NIC 2/3, AIS[#] relacionados aos HPV 31, 33, 45, 52 e 58	5.949	1	5.943	35	97,1 (83,5; 99,9)
NIC 2	5.949	1	5.943	32	96,9 (81,5; 99,8)
NIC 3	5.949	0	5.943	7	100 (39,4; 100)
NIC 1 relacionada aos HPV 31, 33, 45, 52 e 58	5.949	1	5.943	87	98,9 (94,1; 99,9)
Doença vulvar ou vaginal relacionada aos HPV 31, 33, 45, 52 e 58^b	6.009	1	6.012	18	94,4 (67,7; 99,7)
NIC 2/3[#] e NIVA 2/3	6.009	0	6.012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
Infecção persistente relacionada aos HPV 31, 33, 45, 52 e 58 ≥ 6 meses^b	5.941	41	5.955	946	96,0 (94,6; 97,1)
Infecção persistente relacionada aos HPV 31, 33, 45, 52 e 58 ≥ 12 meses^a	5.941	23	5.955	657	96,7 (95,1; 97,9)
Anormalidade no Papanicolaou^c ASC-US positivo para HPV-AR ou mais grave relacionadas aos HPV 31, 33, 45, 52 e 58	5.883	37	5.882	506	92,9 (90,2; 95,1)
Biópsia do colo do útero relacionada aos HPV 31, 33, 45, 52 e 58	6.013	6	6.014	253	97,7 (95,1; 99,0)
Procedimentos terapêuticos definitivos do colo do útero relacionados aos HPV 31, 33, 45, 52 e 58^a	6.013	4	6.014	41	90,2 (75,0; 96,8)

* A população EPP consistiu de indivíduos que receberam todas as 3 doses dentro de 1 ano da inclusão, que não tiveram grandes desvios do protocolo de estudo e, não haviam sido expostos (PCR negativos e soronegativos) ao(s) tipo(s) de HPV relevante(s) (tipos 31, 33, 45, 52 e 58) antes da dose 1 e que permaneceram PCR negativos ao(s) tipo(s) de HPV relevante(s) até o mês 1 após a dose 3 (mês 7). Os dados são do Protocolo 001.

N[†] = número de indivíduos randomizados para os respectivos grupos de vacinação que receberam pelo menos uma injeção.

n[‡] = número de indivíduos que contribuíram para a análise.

§ Número de casos = número de indivíduos com pelo menos uma consulta de acompanhamento após o mês 7.

^a indivíduos que foram acompanhados por até 67 meses após a terceira dose (mediana de 43 meses após a dose).

[#] número de casos de câncer do colo do útero, NIV 2/3, câncer de vulva, e câncer da vagina que foram diagnosticados na população EPP.

^b inclui NIV 1/2/3, NIVA 1/2/3, condiloma.

^a procedimento de excisão eletrocirúrgica com alça ou conização.

^b infecção persistente detectada em amostras de duas ou mais consultas consecutivas com 6 meses (janelas de consulta de ± 1 mês) de intervalo.

^a infecção persistente detectada em amostras de 3 ou mais consultas consecutivas durante 6 meses (janelas de consulta de ± 1 mês) de intervalo.

^c exame Papanicolaou.

IC = intervalo de confiança.

ASC-US = células escamosas atípicas de significado indeterminado.

AR = alto risco.

Avaliação adicional da eficácia da GARDASIL[®] 9 contra os tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58

Uma vez que a eficácia da GARDASIL[®] 9 não pôde ser avaliada contra o placebo, as seguintes análises exploratórias foram realizadas.

Avaliação da eficácia da GARDASIL[®] 9 contra doenças do colo do útero de alto grau causadas pelos tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 na população EPP

A eficácia da GARDASIL[®] 9 contra NIC 2 ou lesão mais grave relacionadas aos tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 comparada com GARDASIL[®] foi de 94,4% (IC 95% 78,8; 99,0) com 2/5.952 contra 36/5.947 casos. A eficácia da GARDASIL[®] 9 contra NIC 3 relacionada com os tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 comparada com GARDASIL[®] foi de 100% (IC 95% 46,3; 100,0) com 0/5.952 contra 8/5.947 casos. Esses resultados refletem a eficácia da GARDASIL[®] 9 contra GARDASIL[®], contra a doença causada pelos tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58, uma vez que ambas as vacinas são eficazes na prevenção de doenças relacionadas aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18.

Impacto da GARDASIL[®] 9 contra biópsia do colo do útero e procedimentos terapêuticos definitivos relacionados aos tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 na população EPP

A eficácia da GARDASIL[®] 9 contra a biópsia do colo do útero relacionada aos tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 comparada com GARDASIL[®] foi de 95,9% (IC 95% 92,7; 97,9) com 11/6.016 contra 262/6.018 casos. A eficácia da GARDASIL[®] 9 contra procedimentos terapêuticos definitivos do colo do útero (incluindo procedimento de excisão eletrocirúrgica com alça ou conização) relacionados aos tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 comparada com GARDASIL[®] foi de 90,7% (IC 95% 76,3; 97,0) com 4/6.016 contra 43/6.018 casos. Esses resultados refletem a eficácia da GARDASIL[®] 9 contra GARDASIL[®], contra procedimentos associados aos tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58, uma vez que ambas as vacinas são eficazes na prevenção de doenças relacionadas aos tipos de HPV 6, 11, 16, 18.

Estudos de efetividade a longo prazo

Um subconjunto de indivíduos que receberam 3 doses está sendo acompanhado por 10 a 14 anos após a vacinação com GARDASIL[®] 9 por segurança, imunogenicidade e efetividade contra doenças clínicas relacionadas aos tipos de HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58.

A proteção clínica foi observada em todos os indivíduos na extensão a longo prazo do estudo do registro Protocolo 001 da população EPP. Não foram observados casos de NIC de alto grau até 9,5 anos após terceira dose (duração média do acompanhamento de 6,3 anos) em meninas e mulheres com 16 a 26 anos de idade no momento da vacinação. Na extensão a longo prazo do Protocolo 002, não foram observados casos de neoplasia intraepitelial de alto grau ou verrugas genitais até 8,2 anos após a terceira dose (duração média de acompanhamento de 7,6 anos) em meninas e até 8,1 anos após a terceira dose (duração média de acompanhamento 7,6 anos) em meninos de 9 a 15 anos de idade no momento da vacinação com GARDASIL[®] 9.

Imunogenicidade da GARDASIL® 9

Ensaio para determinação da resposta imune

O título mínimo anti-HPV que confere eficácia protetora não foi determinado.

Como houve poucos casos de doença em indivíduos nunca expostos (PCR negativos e soronegativos) aos tipos de HPV da vacina no período inicial no grupo que recebeu GARDASIL® 9, não foi possível estabelecer os níveis mínimos de anticorpos que protegem contra a doença clínica causada pelos tipos de HPV da vacina.

Imunoensaios tipo-específicos com padrões tipo-específicos foram utilizados para avaliar a imunogenicidade de cada tipo de HPV da vacina. Esses ensaios mediram anticorpos contra epítomos neutralizantes para cada tipo de HPV. As escalas para esses ensaios são exclusivas para cada tipo de HPV; assim, as comparações entre os tipos e para outros ensaios não são apropriadas.

Resposta imune para da GARDASIL® 9 no mês 7 em estudos clínicos

As análises primárias de imunogenicidade foram conduzidas em uma população de imunogenicidade por protocolo (IPP). Esta população era composta por indivíduos que receberam todas as 3 doses dentro dos intervalos de dias predefinidos e preencheram os critérios predefinidos para o intervalo entre as consultas do mês 6 e do mês 7, não apresentaram grandes desvios do protocolo de estudo, e não haviam sido expostos [PCR negativos (em meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade) e soronegativos antes da dose 1] ao(s) tipo(s) de HPV relevante(s) e que permaneceram PCR negativos (em meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade) ao(s) tipo(s) de HPV relevante(s) até o mês 7.

A imunogenicidade foi medida por (1) percentagem de indivíduos que eram soropositivos para anticorpos contra o tipo de HPV relevante da vacina e (2) média geométrica de títulos (MGT).

GARDASIL® 9 induziu respostas robustas anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52 e anti-HPV 58 medidas no mês 7 (Tabela 6). Nos estudos clínicos, 99,2% a 100% dos que receberam GARDASIL® 9 tornaram-se soropositivos para anticorpos contra todos os 9 tipos de vacinas no mês 7 em todos os grupos testados. Os MGTs foram mais altos em meninas e meninos do que nas mulheres de 16 a 26 anos de idade e mais altos em meninos do que em meninas e mulheres. Como esperado para mulheres de 27 a 45 anos de idade (Protocolo 004), os MGTs observados foram mais baixos do que os observados em meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade.

Tabela 6: Resumo da MGT dos anticorpos anti-HPV medidos por cLIA no mês 7 na população IPP*

População	N†	n‡	% Soropositivo (IC 95%)	MGT (IC 95%) mMU§/mL
Anti-HPV 6				
Meninas de 9 a 15 anos de idade	2.805	2.349	99,7 (99,4; 99,9)	1.744,6 (1.684,7; 1.806,7)
Meninos de 9 a 15 anos de idade	1.239	1.055	99,9 (99,5; 100,0)	2.085,3 (1.984,2; 2.191,6)
Mulheres de 16 a 26 anos de idade	7.260	4.321	99,8 (99,6; 99,9)	893,7 (873,5; 914,3)
Anti-HPV 11				
Meninas de 9 a 15 anos de idade	2.805	2.350	99,9 (99,7; 100,0)	1.289,7 (1.244,3; 1.336,8)
Meninos de 9 a 15 anos de idade	1.239	1.055	100,0 (99,7; 100,0)	1.469,2 (1.397,7; 1.544,4)
Mulheres de 16 a 26 anos de idade	7.260	4.327	100,0 (99,9; 100,0)	669,3 (653,6; 685,4)
Anti-HPV 16				
Meninas de 9 a 15 anos de idade	2.805	2.405	99,9 (99,7; 100,0)	7.159,9 (6.919,7; 7.408,5)
Meninos de 9 a 15 anos de idade	1.239	1.076	100,0 (99,7; 100,0)	8.444,9 (8.054,2; 8.854,5)
Mulheres de 16 a 26 anos de idade	7.260	4.361	100,0 (99,9; 100,0)	3.159,0 (3.088,6; 3.231,1)
Anti-HPV 18				
Meninas de 9 a 15 anos de idade	2.805	2.420	99,9 (99,6; 100,0)	2.085,5 (2.002,2; 2.172,3)
Meninos de 9 a 15 anos de idade	1.239	1.074	100,0 (99,7; 100,0)	2.620,4 (2.474,3; 2.775,2)
Mulheres de 16 a 26 anos de idade	7.260	4.884	99,8 (99,7; 99,9)	809,9 (789,2; 831,1)
Anti-HPV 31				
Meninas de 9 a 15 anos de idade	2.805	2.397	100,0 (99,8; 100,0)	1.883,3 (1.811,3; 1.958,1)
Meninos de 9 a 15 anos de idade	1.239	1.069	100,0 (99,7; 100,0)	2.173,5 (2.057,0; 2.296,6)
Mulheres de 16 a 26 anos de idade	7.260	4.806	99,8 (99,6; 99,9)	664,8 (647,4; 682,6)
Anti-HPV 33				
Meninas de 9 a 15 anos de idade	2.805	2.418	99,9 (99,7; 100,0)	960,6 (927,5; 994,9)
Meninos de 9 a 15 anos de idade	1.239	1.076	100,0 (99,7; 100,0)	1.178,6 (1.120,9; 1.239,4)
Mulheres de 16 a 26 anos de idade	7.260	5.056	99,7 (99,5; 99,8)	419,2 (409,6; 429,1)
Anti-HPV 45				
Meninas de 9 a 15 anos de idade	2.805	2.430	99,8 (99,6; 100,0)	728,7 (697,6; 761,2)
Meninos de 9 a 15 anos de idade	1.239	1.079	100,0 (99,7; 100,0)	841,7 (790,0; 896,7)
Mulheres de 16 a 26 anos de idade	7.260	5.160	99,6 (99,4; 99,7)	254,1 (247,0; 261,5)
Anti-HPV 52				
Meninas de 9 a 15 anos de idade	2.805	2.426	99,9 (99,7; 100,0)	978,2 (942,8; 1.015,0)
Meninos de 9 a 15 anos de idade	1.239	1.077	100,0 (99,7; 100,0)	1.062,2 (1.007,2; 1.120,2)
Mulheres de 16 a 26 anos de idade	7.260	4.792	99,8 (99,6; 99,9)	382,4 (373,0; 392,0)
Anti-HPV 58				
Meninas de 9 a 15 anos de idade	2.805	2.397	99,9 (99,7; 100,0)	1.306,0 (1.259,8; 1.354,0)
Meninos de 9 a 15 anos de idade	1.239	1.072	100,0 (99,7; 100,0)	1.545,8 (1.470,6; 1.624,8)
Mulheres de 16 a 26 anos de idade	7.260	4.818	99,8 (99,6; 99,9)	489,2 (477,5; 501,2)

*A população IPP consistiu de indivíduos que receberam todas as 3 doses de vacina dentro dos intervalos de dias predefinidos, não apresentaram grandes desvios do protocolo de estudo, e atenderam aos critérios predefinidos para o intervalo entre o mês 6 e o mês 7, e nunca foram expostos (PCR negativos [entre meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade] e soronegativos) ao(s) tipo(s) de HPV relevante(s) (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58) antes da primeira dose e em meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade, que permaneceram PCR negativos ao(s) tipo(s) de HPV relevante(s) até o mês 1 após a dose 3 (mês 7). Os dados são dos Protocolos 001, 002, 005, 007 e 009.

†número de indivíduos randomizados para os respectivos grupos de vacinação que receberam pelo menos uma dose.

‡número de indivíduos que contribuíram para a análise.

§mMU = unidades mili-Merck.

cLIA = imunoensaio competitivo baseado em Luminex.

IC = intervalo de confiança.

MGT = média geométrica de títulos.

A Tabela 6 apresenta os dados de imunogenicidade do mês 7 para meninas, mulheres e meninos. As respostas anti-HPV no mês 7 em meninas de 9 a 15 anos de idade foram comparáveis às respostas anti-HPV em mulheres de 16 a 26 anos de idade nos bancos de dados combinados de estudos de imunogenicidade para GARDASIL® 9. As respostas anti-HPV no mês 7 entre meninos de 9 a 15 anos de idade foram comparáveis às respostas anti-HPV tanto em mulheres de 16 a 26 anos de idade como em meninas de 9 a 15 anos de idade. Com base nesses achados de imunogenicidade, pode ser inferida a eficácia da GARDASIL® 9 em meninas e meninos de 9 a 15 anos de idade.

Estudo de suporte da efetividade da GARDASIL® 9 contra os tipos de HPV da vacina em meninos e homens de 16 a 26 anos

A efetividade da GARDASIL® 9 contra infecção persistente e doença relacionada com os tipos de HPV da vacina em meninos e homens de 16 a 26 anos de idade, foi inferida a partir da comparação de não-inferioridade no Protocolo 003 das MGTs após vacinação com GARDASIL® 9 em meninos e homens de 16 a 26 anos de idade a aquelas de meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade. As análises primárias foram realizadas na população por protocolo, que incluiu indivíduos que receberam todas as 3 doses dentro dos intervalos de dias predefinidos e preencheram os critérios predefinidos para o intervalo entre as consultas do mês 6 e do mês 7, não apresentaram grandes desvios do protocolo de estudo, e foram soronegativos ao(s) tipo(s) de HPV relevante(s) antes da dose 1. As MGTs anti-HPV no mês 7 em meninos e homens de 16 a 26 anos de idade (homens heterossexuais [HH]) foram não inferiores às MGTs anti-HPV de meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade (Tabela 7). As MGTs anti-HPV no mês 7 entre homens que fazem sexo com homens (HSH) de 16 a 26 anos de idade (HIV negativo) foram menores do que em HH de 16 a 26 anos de idade. A diferença da MGT em HSH de 16 a 26 anos de idade em relação aos HH foi de 0,6 a 0,8; as MGT anti-HPV para indivíduos HSH variou entre 157,5 e 2.294,0 mMU/mL. As diferenças observadas com GARDASIL® 9 para HSH em comparação com HH foram geralmente semelhantes as observadas anteriormente com GARDASIL®. No Protocolo 003, 99,6% a 100% da população HH e 99,4 a 100% da população HSH que receberam GARDASIL® 9 tornou-se soropositivo para anticorpos contra todos os 9 tipos de HPV da no mês 7.

Tabela 7: Comparação das respostas imunes (baseadas em cLIA) entre a população IPP* de meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade e, meninos e homens de 16 a 26 anos de idade para todos os tipos de HPV da GARDASIL® 9

População	N†	n‡	MGT mMU§/mL %	Razão MGT relativa a meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade (IC 95%)#
Anti-HPV 6				
Homens heterossexuais de 16 a 26 anos de idade	1.103	847	782,0	1,11 (1,02; 1,21)
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	1.099	708	703,9	1
Anti-HPV 11				
Homens heterossexuais de 16 a 26 anos de idade	1.103	851	616,7	1,09 (1,00; 1,19)
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	1.099	715	564,9	1
Anti-HPV 16				
Homens heterossexuais de 16 a 26 anos de idade	1.103	899	3.346,0	1,20 (1,10; 1,30)
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	1.099	781	2.788,3	1
Anti-HPV 18				
Homens heterossexuais de 16 a 26 anos de idade	1.103	906	808,2	1,19 (1,08; 1,31)
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	1.099	831	679,8	1
Anti-HPV 31				
Homens heterossexuais de 16 a 26 anos de idade	1.103	908	708,5	1,24 (1,13; 1,37)
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	1.099	826	570,1	1
Anti-HPV 33				
Homens heterossexuais de 16 a 26 anos de idade	1.103	901	384,8	1,19 (1,10; 1,30)
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	1.099	853	322,0	1
Anti-HPV 45				
Homens heterossexuais de 16 a 26 anos de idade	1.103	909	235,6	1,27 (1,14; 1,41)
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	1.099	871	185,7	1
Anti-HPV 52				
Homens heterossexuais de 16 a 26 anos de idade	1.103	907	386,8	1,15 (1,05; 1,26)
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	1.099	849	335,2	1
Anti-HPV 58				
Homens heterossexuais de 16 a 26 anos de idade	1.103	897	509,8	1,25 (1,14; 1,36)
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	1.099	839	409,3	1

*A população IPP consistiu de indivíduos que receberam todas as 3 doses de vacina dentro dos intervalos de dias predefinidos, que não apresentaram grandes desvios do protocolo de estudo e atenderam aos critérios predefinidos para o intervalo entre o mês 6 e o mês 7, e foram soronegativos ao(s) tipo(s) de HPV relevante(s) (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58) antes da primeira dose. Os dados são do Protocolo 003.

†número de indivíduos randomizados para os respectivos grupos de vacinação que receberam pelo menos uma dose.

‡número de indivíduos que contribuíram para a análise.

§mMU = unidades mili-Merck.

#Demonstração de não inferioridade exigiu que o limite inferior do IC95% da relação MGT fosse maior 0,67.

cLIA = imunoenensaio competitivo baseado em Luminex.

IC = intervalo de confiança.

MGT = média geométrica de títulos.

Com base nesses achados de imunogenicidade, pode ser inferida a eficácia da GARDASIL® 9 em meninos e homens de 16 a 26 anos de idade.

Mulheres com 27 anos de idade ou mais

A efetividade da GARDASIL® 9 contra infecções persistentes e doenças relacionadas aos tipos de vacina HPV em mulheres de 27 a 45 anos foi inferida com base na não-inferioridade dos MGTs após a vacinação com GARDASIL® 9 em mulheres de 27 a 45 anos em comparação com meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade e demonstração de eficácia de GARDASIL® em meninas e mulheres de 16 a 45 anos de idade. No Protocolo 004, GARDASIL® 9 provocou taxas de soroconversão para todos os nove tipos de HPV vacinais superiores a 99% em meninas e mulheres de 16 a 45 anos de idade. Os MGTs de anticorpos anti-HPV no Mês 7 entre mulheres de 27 a 45 anos de idade eram não-inferiores aos MGTs de anticorpos anti-HPV entre meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade para HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, e 58, com taxas MGT entre 0,66 e 0,73. Em uma análise *post hoc* para HPV 6 e 11, também foram atendidos os critérios de não inferioridade, com taxas MGT de 0,81 e 0,76, respectivamente. Estes resultados suportam a eficácia de GARDASIL® 9 em mulheres de 27 a 45 anos de idade.

Tabela 8: Comparação da resposta imunológica aos tipos de HPV da GARDASIL® 9 (baseada e cLIA) entre populações IPP* de mulheres de 27 a 45 anos de idade e meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade

População	N†	n‡	MGT mMU§/mL %	Razão MGT relativa a meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade (IC 95%)#
Anti-HPV 6				
Mulheres de 27 a 45 anos de idade	640	448	638,4	0,81 (0,73, 0,90)
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	570	421	787,8	1
Anti-HPV 11				
Mulheres de 27 a 45 anos de idade	640	448	453,5	0,76 (0,69; 0,83)
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	570	421	598,7	1
Anti-HPV 16				
Mulheres de 27 a 45 anos de idade	640	448	2147,5	0,70 (0,63; 0,77)¶
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	570	436	3075,8	1
Anti-HPV 18				
Mulheres de 27 a 45 anos de idade	640	471	532,1	0,71 (0,64; 0,80)¶
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	570	421	744,5	1
Anti-HPV 31				
Mulheres de 27 a 45 anos de idade	640	488	395,7	0,66 (0,60; 0,74)¶
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	570	447	596,1	1
Anti-HPV 33				
Mulheres de 27 a 45 anos de idade	640	493	259,0	0,73 (0,67; 0,80)¶
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	570	457	354,5	1
Anti-HPV 45				
Mulheres de 27 a 45 anos de idade	640	515	145,6	0,68 (0,60; 0,76)¶
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	570	470	214,9	1
Anti-HPV 52				
Mulheres de 27 a 45 anos de idade	640	496	244,7	0,71 (0,64; 0,78)¶
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	570	456	346,5	1
Anti-HPV 58				
Mulheres de 27 a 45 anos de idade	640	478	296,4	0,69 (0,63; 0,76)¶
Meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade	570	451	428,0	1

*A população IPP consistiu de indivíduos que receberam todas as 3 doses de vacina dentro dos intervalos de dias predefinidos, que não apresentaram grandes desvios do protocolo de estudo e atenderam aos critérios predefinidos para o intervalo entre o mês 6 e o mês 7, e foram soronegativos ao(s) tipo(s) de HPV relevante(s) (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58) antes da primeira dose. Os dados são do Protocolo 004.

†número de indivíduos randomizados para os respectivos grupos de vacinação que receberam pelo menos uma dose.

‡número de indivíduos que contribuíram para a análise.

§mMU = unidades mili-Merck.

¶valor de p <0,001

#Demonstração da não inferioridade exigiu que o limite inferior do IC95% da razão MGT fosse superior a 0,50

cLIA = imunoenensaio competitivo baseado em Luminex.

IC = intervalo de confiança.

MGT = média geométrica de títulos.

Homens de 27 anos de idade ou mais

A eficácia de GARDASIL® 9 não foi avaliada em homens com 27 anos de idade ou mais. Em homens com 27 anos de idade ou mais, a eficácia de GARDASIL® 9 é inferida com base na (1) avaliação da eficácia de GARDASIL® em meninas e mulheres entre 16 e 45 anos de idade e (2) eficácia e imunogenicidade comparáveis de GARDASIL® e GARDASIL® 9 em diferentes grupos demográficos e (3) perfil de imunogenicidade de GARDASIL® em meninos e homens de 16 a 45 anos de idade.

A resposta imune de GARDASIL® 9 usando um esquema de 2 doses em indivíduos 9 a 14 anos de idade

O Protocolo 010 avaliou as respostas de anticorpos HPV para os 9 tipos de HPV após a vacinação da GARDASIL® 9 nos seguintes grupos: meninas e meninos de 9 a 14 anos de idade que receberam 2 doses em 6 meses ou 12 meses de intervalo (+/- 1 mês), meninas de 9 a 14 anos de idade que receberam 3 doses (0, 2, 6 meses) e mulheres de 16 a 26 anos de idade que receberam 3 doses (0, 2, 6 meses).

As MGTs foram não-inferiores em meninas e meninos que receberam 2 doses da GARDASIL® 9 (0 e 6 meses ou 0 e 12 meses) em relação às MGTs em meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade que receberam 3 doses da GARDASIL® 9 (0, 2, 6 meses) para cada um dos 9 tipos de HPV da vacina. Com base nesta ponte imunológica, a eficácia do esquema de 2 doses da GARDASIL® 9 em meninas e meninos de 9 a 14 anos é inferida. Um mês após a última dose do regime de 2 ou 3 doses, entre 97,9% e 100% dos indivíduos em todos os grupos tornaram-se soropositivos para anticorpos contra os 9 tipos de HPV da vacina (Tabela 9).

No mesmo estudo, em meninas e meninos de 9 a 14 anos de idade, as MGTs um mês após a última dose da vacina foram numericamente inferiores para alguns tipos de vacina depois de um esquema de 2 doses do que em meninas de 9 a 14 anos de idade depois do esquema de 3 doses (tipos de HPV 18, 31, 45 e 52 após 0, 6 meses e tipos de HPV 45 após 0, 12 meses; Tabela 9). A relevância clínica destes resultados é desconhecida.

A persistência da resposta de anticorpos ao GARDASIL® 9 foi observada por 3 anos em meninas e meninos de 9 a 14 anos de idade no momento da vacinação, recebendo 2 doses no intervalo de 6 ou 12 meses. No mês 36, os critérios de não inferioridade também foram atendidos para MGTs em meninas e meninos de 9 a 14 anos de idade que receberam 2 doses em um intervalo de 6 meses (+/- 1 mês) em comparação com MGTs em mulheres de 16 a 26 anos de idade recebendo 3 doses de GARDASIL® 9.

A duração da proteção do esquema de 2 doses da GARDASIL® 9 não foi estabelecida.

Tabela 9: Resumo das Médias Geométricas de Títulos cLIA anti-HPV entre a população IPP* de um mês após a última dose da vacina entre indivíduos que receberam 2 doses† ou 3 doses‡ da GARDASIL® 9

População (Esquema)	N	n	MGT (IC 95%) mMU§/mL
Anti-HPV 6			
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 6)†	301	258	1.657,9 (1479,6; 1.857,6)

Meninos de 9 a 14 anos de idade (0, 6) [†]	301	263	1.557,4 (1.391,5; 1.743,1)
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 12) [†]	150	123	2.685,7 (2.274,6; 3.171,2)
Meninos de 9 a 14 anos de idade (0, 12) [†]	150	134	2.672,4 (2.279,1; 3.133,5)
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 2, 6) [†]	300	254	1.496,1 (1.334,1; 1.677,8)
Mulheres de 16 a 26 anos de idade (0, 2, 6) [†]	314	238	770,9 (684,8; 867,9)
Anti-HPV 11			
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 6) [†]	301	258	1.388,9 (1.240,4; 1.555,3)
Meninos de 9 a 14 anos de idade (0, 6) [†]	301	264	1.423,9 (1.273,2; 1.592,3)
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 12) [†]	150	123	2.915,9 (2.475,1; 3.435,1)
Meninos de 9 a 14 anos de idade (0, 12) [†]	150	134	2.965,9 (2.534,9; 3.470,1)
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 2, 6) [†]	300	254	1.306,3 (1.165,5; 1.464,0)
Mulheres de 16 a 26 anos de idade (0, 2, 6) [†]	314	238	580,5 (516,0; 653,0)
Anti-HPV 16			
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 6) [†]	301	272	8.004,9 (7.160,5; 8.948,8)
Meninos de 9 a 14 anos de idade (0, 6) [†]	301	273	8.474,8 (7.582,4; 9.472,3)
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 12) [†]	150	129	13.828,1 (11.780,6; 16.231,5)
Meninos de 9 a 14 anos de idade (0, 12) [†]	150	135	14.825,2 (12.675,7; 17.339,3)
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 2, 6) [†]	300	269	6.996,0 (6.254,1; 7.825,8)
Mulheres de 16 a 26 anos de idade (0, 2, 6) [†]	314	249	3.154,0 (2.807,1; 3.543,7)
Anti-HPV 18			
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 6) [†]	301	272	1.872,8 (1.651,6; 2.123,6)
Meninos de 9 a 14 anos de idade (0, 6) [†]	301	272	1.860,9 (1.641,1; 2.110,2)
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 12) [†]	150	129	2.696,0 (2.252,4; 3.227,0)
Meninos de 9 a 14 anos de idade (0, 12) [†]	150	137	2.922,5 (2.454,7; 3.479,5)
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 2, 6) [†]	300	270	2.049,3 (1.806,4; 2.324,8)
Mulheres de 16 a 26 anos de idade (0, 2, 6) [†]	314	267	761,5 (670,8; 864,5)
Anti-HPV 31			
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 6) [†]	301	272	1.436,3 (1.272,1; 1.621,8)
Meninos de 9 a 14 anos de idade (0, 6) [†]	301	271	1.498,2 (1.326,5; 1.692,0)
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 12) [†]	150	132	2.086,4 (1.761,7; 2.471,1)
Meninos de 9 a 14 anos de idade (0, 12) [†]	150	136	2.148,1 (1.818,3; 2.537,7)
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 2, 6) [†]	300	271	1.748,3 (1.548,1; 1.974,5)
Mulheres de 16 a 26 anos de idade (0, 2, 6) [†]	314	264	572,1 (505,8; 647,2)
Anti-HPV 33			
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 6) [†]	301	273	1.030,0 (920,4; 1.152,7)
Meninos de 9 a 14 anos de idade (0, 6) [†]	301	271	1.040,0 (928,9; 1.164,3)
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 12) [†]	150	132	2.037,4 (1.737,6; 2.389,0)
Meninos de 9 a 14 anos de idade (0, 12) [†]	150	137	2.363,6 (2.021,6; 2.763,3)
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 2, 6) [†]	300	275	796,4 (712,0; 890,9)
Mulheres de 16 a 26 anos de idade (0, 2, 6) [†]	314	279	348,1 (311,5; 389,1)
Anti-HPV 45			
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 6) [†]	301	274	357,6 (313,7; 407,6)
Meninos de 9 a 14 anos de idade (0, 6) [†]	301	273	352,3 (309,0; 401,7)
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 12) [†]	150	132	439,6 (366,0; 528,0)
Meninos de 9 a 14 anos de idade (0, 12) [†]	150	136	397,6 (331,9; 476,2)
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 2, 6) [†]	300	275	661,7 (580,6; 754,1)
Mulheres de 16 a 26 anos de idade (0, 2, 6) [†]	314	280	213,6 (187,7; 243,2)
Anti-HPV 52			
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 6) [†]	301	272	581,1 (521,9; 647,1)
Meninos de 9 a 14 anos de idade (0, 6) [†]	301	273	640,4 (575,2; 713,0)
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 12) [†]	150	131	1.028,2 (885,0; 1.194,7)
Meninos de 9 a 14 anos de idade (0, 12) [†]	150	137	1.222,7 (1.055,9; 1.415,9)
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 2, 6) [†]	300	275	909,9 (817,6; 1.012,5)
Mulheres de 16 a 26 anos de idade (0, 2, 6) [†]	314	271	364,2 (327,0; 405,6)
Anti-HPV 58			
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 6) [†]	301	270	1.251,2 (1.119,6; 1.398,4)
Meninos de 9 a 14 anos de idade (0, 6) [†]	301	270	1.325,7 (1.186,2; 1.481,6)
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 12) [†]	150	129	2.244,7 (1.919,2; 2.625,3)
Meninos de 9 a 14 anos de idade (0, 12) [†]	150	136	2.650,7 (2.275,6; 3.087,6)
Meninas de 9 a 14 anos de idade (0, 2, 6) [†]	300	273	1.229,3 (1.100,7; 1.373,0)
Mulheres de 16 a 26 anos de idade (0, 2, 6) [†]	314	261	491,1 (438,6; 549,8)

*A população IPP consistiu de indivíduos que receberam todas as doses de vacina dentro dos intervalos de dias predefinidos, não apresentaram grandes desvios do protocolo de estudo, e atenderam aos critérios predefinidos para o intervalo entre a dose da última vacinação e coleta sanguínea para avaliação da imunogenicidade, e que foram soronegativos ao(s) tipo(s) de HPV relevante(s) (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58) antes da primeira dose.

[†] Esquema 2 doses (0, 6): vacinação no dia 1 e mês 6; esquema de 2 doses (0, 12): vacinação no dia 1 e mês 12; esquema de 3 doses (0, 2, 6): vacinação no dia 1, mês 2 e mês 6. Os dados são do estudo 8 (NCT01984697).

[§]mMU = unidades mili-Merck.

N = número de indivíduos randomizados para os respectivos grupos de vacinação que receberam pelo menos uma dose.

n = número de indivíduos que contribuíram para a análise.

IC = intervalo de confiança.

cLIA = imunoenensaio competitivo baseado em Luminex.

MGT = média geométrica de títulos.

Variação no regime posológico em mulheres de 16 a 26 anos de idade

Todos os indivíduos avaliados para a população EPP do Protocolo 001 receberam todas as 3 vacinações dentro de um período de 1 ano, independentemente do intervalo entre as doses. Uma análise dos dados de resposta imune sugere que a flexibilidade de ± 1 mês para a dose 2 (isto é, mês 1 para o mês 3 no regime de vacinação) e a flexibilidade de ± 2 meses para a dose 3 (i.e., mês 4 para mês 8 no regime de vacinação) não afetam substancialmente as respostas imune à GARDASIL® 9 (veja **8. POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO, Administração da GARDASIL® 9 em indivíduos que tenham sido previamente vacinados com GARDASIL®**).

Persistência da resposta imune da GARDASIL® 9

A persistência da resposta imune após um esquema completo de vacinação com GARDASIL® 9 está sendo estudada em um grupo de indivíduos que serão acompanhados por pelo menos 10 anos após a vacinação para segurança, imunogenicidade e efetividade.

Em meninas e meninos de 9 a 15 anos de idade (Protocolo 002), a persistência da resposta imune foi demonstrada por pelo menos 7 anos, dependendo do tipo de HPV, 91 a 99% dos indivíduos eram soropositivos.

Em meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade (Protocolo 001), a persistência da resposta imune foi demonstrada por pelo menos 5 anos, dependendo do tipo de HPV, 78 a 100% dos indivíduos eram soropositivos. A eficácia foi mantida em todos os indivíduos independente do *status* de soropositividade para qualquer tipo de HPV da vacina até o final do estudo (até 67 meses após a terceira dose, mediana de duração de acompanhamento de 43 meses).

As MGTs dos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 foram numericamente comparáveis aos indivíduos que receberam GARDASIL® e GARDASIL® 9 por pelo menos 3,5 anos.

Evidência de resposta anamnésica (memória imunológica)

A evidência de uma resposta anamnésica foi observada em mulheres vacinadas que eram soropositivas ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV antes da vacinação. Além disso, as mulheres (n = 150) que receberam 3 doses de GARDASIL® 9 no Protocolo 001 e uma dose de desafio 5 anos depois, exibiram uma resposta anamnésica rápida e forte que excedeu as MGTs anti-HPV observadas 1 mês após a dose 3.

Administração da GARDASIL® 9 a indivíduos previamente vacinados com GARDASIL®

O Protocolo 006 avaliou a imunogenicidade da GARDASIL® 9 em 921 meninas e mulheres (12 a 26 anos de idade) que haviam sido previamente vacinadas com GARDASIL®. Antes da inclusão no estudo, mais de 99% dos indivíduos haviam recebido 3 doses da GARDASIL® no período de um ano. O intervalo de tempo entre a última dose de GARDASIL® e a primeira dose de GARDASIL® 9 variou de aproximadamente 12 a 36 meses.

A soropositividade para os tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 na população por protocolo variou de 98,3 a 100% no mês 7 em indivíduos que receberam GARDASIL® 9. As MGT dos tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58 foram menores que na população que não havia recebido anteriormente GARDASIL®, nos Protocolos 001, 002, 005, 007 e 009. A eficácia da GARDASIL® 9 na prevenção de infecção e doença relacionadas aos tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58 em indivíduos previamente vacinados com GARDASIL® não foi avaliada.

Uso concomitante da GARDASIL® 9 com outras vacinas

Vacina meningocócica ACYW (conjugada) e vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular)*

No Protocolo 005, a segurança e a imunogenicidade da coadministração da GARDASIL® 9 com a vacina meningocócica ACYW (conjugada) e a vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) (mesma consulta, injeções em locais diferentes) foram avaliadas em um estudo de 1.237 meninos e meninas de 11 a 15 anos de idade na inclusão.

Um grupo recebeu GARDASIL® 9 em um dos membros e recebeu a vacina meningocócica ACYW (conjugada) e a vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular), em injeções separadas, no membro oposto, concomitantemente no dia 1 (n = 619). O segundo grupo recebeu a primeira dose da GARDASIL® 9 no dia 1 em um dos membros e depois a vacina meningocócica ACYW (conjugada) e a vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular), como injeções separadas, no membro oposto, no mês 1 (n = 618). Indivíduos de ambos os grupos de vacinação receberam a segunda dose da GARDASIL® 9 no mês 2 e a terceira dose no mês 6. A imunogenicidade foi avaliada para todas as vacinas 1 mês após a conclusão da série de vacinação (1 dose para vacina meningocócica ACYW (conjugada) e vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) e 3 doses para GARDASIL® 9).

A administração concomitante da GARDASIL® 9 com a vacina meningocócica ACYW (conjugada) e a vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) não interferiu na resposta de anticorpos a qualquer um dos antígenos da vacina quando GARDASIL® 9 foi administrada separada ou concomitantemente com a vacina meningocócica ACYW (conjugada) e a vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular).

*Os estudos clínicos de uso concomitante foram realizados com Menactra e Adacel.

Vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), poliomielite (inativada)**

No Protocolo 007, a segurança e a imunogenicidade da coadministração da GARDASIL® 9 com a vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), poliomielite (inativada) (mesma consulta, injeções em locais diferentes) foram avaliadas em um estudo de 1.053 meninos e meninas de 11 a 15 anos de idade no momento da inclusão.

Um grupo recebeu GARDASIL® 9 em um dos membros e a vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), poliomielite (inativada) no membro oposto concomitantemente no dia 1 (n = 525). O segundo grupo recebeu a primeira dose da GARDASIL® 9 no dia 1 em um dos membros e depois a vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), poliomielite (inativada) no mês 1 no membro oposto (n = 528). Os indivíduos de ambos os grupos de vacinação receberam a segunda dose da GARDASIL® 9 no mês 2 e a terceira dose no mês 6. A imunogenicidade foi avaliada para todas as vacinas 1 mês após a conclusão da série de vacinação (1 dose para a vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), poliomielite (inativada) e 3 doses para GARDASIL® 9).

A administração concomitante da GARDASIL® 9 com a vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), poliomielite (inativada) não interferiu na resposta de anticorpos para qualquer um dos antígenos quando a GARDASIL® 9 foi administrada separada ou concomitantemente com a vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), poliomielite (inativada).

**Os estudos clínicos de uso concomitante foram realizados com Repevax.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

GARDASIL® 9 é uma vacina recombinante que protege contra 9 genótipos do papilomavírus humano (HPV).

Mecanismo de Ação

O HPV infecta apenas seres humanos. Estudos em animais com papilomavírus animais análogos sugerem que a eficácia das vacinas com partículas semelhantes a vírus (VLP) de L1 pode envolver o desenvolvimento de resposta imune humoral. Os seres humanos desenvolvem resposta imune humoral à vacina, embora o mecanismo exato de proteção seja desconhecido.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer dos excipientes da GARDASIL® 9 ou GARDASIL®.

As pessoas que desenvolvem sintomas indicativos de hipersensibilidade após receberem uma dose da GARDASIL® 9 ou da GARDASIL® não devem receber outras doses da GARDASIL® 9.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- A exemplo de todas as vacinas, a administração da GARDASIL® 9 pode não resultar em proteção para todos os que a recebem. A decisão de vacinar um indivíduo deve ter em consideração o risco de exposição prévia ao HPV e o benefício potencial da vacinação.

- A vacina é apenas para uso profilático e não tem qualquer efeito nas infecções ativas por HPV ou na doença clínica estabelecida.
- A vacina não tem demonstrado ter nenhum efeito terapêutico. Sendo assim, a vacina não é indicada para o tratamento de cânceres do colo do útero, da vulva, da vagina e do ânus, lesões displásicas de alto grau cervical, vulvar, vaginal, e anal ou verrugas genitais. Também não se destina a prevenir a progressão de outras lesões estabelecidas relacionadas ao HPV.
- GARDASIL® 9 não previne lesões causadas por um tipo de HPV presente na vacina, em indivíduos infetados com esse tipo de HPV, no momento da vacinação.
- O profissional de saúde deve informar o paciente, parente ou o responsável que a vacinação não elimina a necessidade da rotina de triagem de câncer do colo do útero estabelecido por protocolo. Mulheres que receberam GARDASIL® 9 devem continuar a triagem de câncer do colo do útero conforme estabelecido pelo médico.
- Os indivíduos vacinados não devem descontinuar o rastreamento de câncer anal, se este exame foi recomendado anteriormente por algum profissional de saúde.
- Esta vacina não proporcionará proteção contra doenças não causadas pelo HPV. A vacina apenas protegerá contra as patologias provocadas pelos tipos de HPV presentes na vacina (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). Sendo assim, devem continuar a serem tomadas as precauções apropriadas contra doenças sexualmente transmissíveis.
- Pessoas com resposta imune comprometida, por uso de terapia imunossupressora, defeito genético, infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), ou outras causas, poderão não ter resposta à vacina.
- A eficácia e a segurança da vacina não foram avaliadas em indivíduos com mais de 45 anos de idade.
- A exemplo de todas as vacinas injetáveis, deve haver sempre tratamento médico disponível em caso de reações anafiláticas raras após a administração da vacina.
- Síncope (desmaio) pode ocorrer após qualquer vacinação, especialmente em adolescentes e adultos jovens. Síncope, algumas vezes associada à queda, já ocorreu após a imunização contra HPV. Portanto, as pessoas vacinadas devem ser observadas com atenção por aproximadamente 15 minutos após a administração da GARDASIL® 9.
- A decisão de administrar ou postergar a vacinação em decorrência de doença febril atual ou recente depende amplamente da intensidade dos sintomas e de sua etiologia. A febre baixa por si só e a infecção leve do trato respiratório superior geralmente não constituem contraindicações para a vacinação.
- Esta vacina deve ser administrada com cuidado a pessoas com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação porque pode ocorrer sangramento após administração intramuscular.

Uso em populações específicas

Uso durante a gravidez e amamentação

Categoria de risco: B

Estudos em ratas

Estudos de reprodução foram realizados em ratas em uma dose de aproximadamente 240 vezes a dose humana (baseado em mg/kg) e não revelaram evidências de comprometimento da fertilidade feminina ou dano ao feto devido à GARDASIL® 9.

Uma avaliação do efeito da GARDASIL® 9 sobre o desenvolvimento embrionário, pré e pós-desmame foi realizada em estudos com ratos. Não foram observados efeitos adversos sobre o acasalamento, fertilidade, gravidez, parto, lactação, desenvolvimento embrionário, ou pré e pós-desmame. Não houve malformações fetais relacionadas à vacina ou outras evidências de teratogênese observadas. Além disso, não houve efeitos relacionados ao tratamento sobre sinais de desenvolvimento, comportamento, desempenho reprodutivo ou fertilidade da prole. GARDASIL® 9 induziu uma resposta de anticorpos específicos contra os tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 em ratas prenhes após uma ou múltiplas injeções intramusculares. Os anticorpos contra todos os 9 tipos de HPV foram transferidos para os descendentes durante o período da gestação e lactação.

Estudos clínicos em humanos

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Como os estudos de reprodução em animais nem sempre são preditivos da resposta em humanos, deve-se evitar a gravidez durante o esquema de vacinação com GARDASIL® 9.

Nos estudos clínicos, as mulheres foram submetidas a um exame de gravidez na urina antes da administração da GARDASIL® 9. As mulheres que ficaram grávidas antes do final de um esquema de três doses foram orientadas a adiar o seu esquema de vacinação até o término da gravidez.

As proporções globais de casos de gravidez que ocorreram em qualquer momento durante os estudos que resultaram em um desfecho adverso, definidas como os números combinados de aborto espontâneo, morte fetal tardia e casos de anomalia congênita do número total de desfechos de gravidez para os quais um desfecho era conhecido (e excluindo interrupções eletivas), foram de 12,9% (174/1.353) nas mulheres que receberam GARDASIL® 9 e 14,4% (187/1.303) nas mulheres que receberam GARDASIL®. As proporções de desfechos adversos observados foram consistentes com os desfechos de gravidez observados na população geral.

Foram realizadas outras subanálises para avaliar os casos de gravidez com início estimado em 30 dias ou mais de 30 dias após a administração de uma dose da GARDASIL® 9 ou GARDASIL®. Para os casos com início estimado em 30 dias da vacinação, nenhum caso de anomalia congênita foi observado no grupo que recebeu GARDASIL® 9 ou GARDASIL®. Nos casos de gravidez com início mais de 30 dias após a vacinação, foram observados 30 e 23 casos de anomalia congênita nas mulheres que receberam GARDASIL® 9 ou GARDASIL®, respectivamente. Os tipos de anomalias observadas foram consistentes (independentemente de quando a gravidez ocorreu em relação à vacinação) com os observados geralmente nos casos de gravidez na população em geral. Assim, não existe evidência que sugira que a administração da GARDASIL® 9 afete adversamente os desfechos de fertilidade, de gravidez ou nas crianças.

GARDASIL® 9 não é recomendada para uso durante a gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

GARDASIL® 9 pode ser administrada a nutrizes.

Não se sabe se os antígenos da vacina ou os anticorpos induzidos pela vacina são excretados no leite humano.

No total, 92 mulheres estavam amamentando durante o período de vacinação dos estudos clínicos para a GARDASIL® 9 em mulheres de 16 a 26 anos de idade. Nesses estudos, a imunogenicidade da vacina foi comparável entre nutrizes e mulheres que não amamentavam. Além disso, o perfil de experiências adversas a nutrizes foi comparável ao de mulheres da população global de segurança. Não houve nenhuma experiência de reação adversa grave relacionada à vacina relatada em bebês que estavam sendo amamentados durante o período de vacinação.

Uso em crianças

A segurança e a eficácia da GARDASIL® 9 não foram avaliadas em crianças com menos de 9 anos de idade.

Uso em idosos

A segurança e a eficácia da GARDASIL® 9 não foram avaliadas em indivíduos com mais de 65 anos de idade.

Indivíduos imunocomprometidos

A resposta imune à GARDASIL® 9 pode estar diminuída em indivíduos imunocomprometidos (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Uso com esteroides**).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso com outras vacinas

Os resultados dos estudos clínicos indicam que GARDASIL® 9 pode ser administrada concomitantemente (em locais de administração diferentes) com a vacina meningocócica ACWY (conjugada), a vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) e a vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), poliomielite (inativada).

Uso com contraceptivos hormonais

De 7.269 mulheres (16 a 26 anos de idade, dos Protocolos 001 e 002), 60,2% utilizaram contraceptivos hormonais durante o período de vacinação dos estudos clínicos. O uso de contraceptivos hormonais não pareceu afetar as respostas imunes específicas por tipo à GARDASIL® 9.

Uso com esteroides

As terapias imunossupressoras, incluindo irradiação, antimetabólitos, agentes alquilantes, medicamentos citotóxicos e corticosteroides (utilizados em doses maiores que as fisiológicas), podem reduzir as respostas imunes às vacinas (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (entre 2 e 8°C). **Não congelar.** Proteger da luz.

O prazo de validade da GARDASIL® 9 é 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

GARDASIL® 9 deve ser administrada logo que possível após ser retirada da refrigeração.

Aparência: antes de agitar, a vacina pode ter a aparência de um líquido transparente com um precipitado branco. Após agitar bem, a vacina é um líquido branco e turvo.

Jogue fora o produto se ele estiver congelado, se partículas estiverem presentes ou se apresentar alteração de cor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

GARDASIL® 9 deve ser administrada por via intramuscular em 3 doses separadas de 0,5 mL, de acordo com o seguinte esquema:

- primeira dose: em data a escolher
- segunda dose: 2 meses após a primeira dose
- terceira dose: 6 meses após a primeira dose

Deve-se estimular a adesão dos pacientes ao esquema de vacinação aos 0, 2 e 6 meses. No entanto, nos estudos clínicos a eficácia da vacina foi demonstrada nas pessoas que receberam todas as 3 doses no período de um ano. A segunda dose deve ser administrada pelo menos 1 mês após a primeira dose, e a terceira dose deve ser administrada pelo menos 3 meses após a segunda dose. Todas as três doses devem ser administradas dentro do período de 1 ano.

Alternativamente, em indivíduos de 9 a 14 anos de idade, GARDASIL® 9 pode ser administrada de acordo com um esquema de 2 doses: a segunda dose deve ser administrada entre 5 e 13 meses após a primeira dose. Se a segunda dose da vacina for administrada mais cedo que 5 meses da primeira dose, uma terceira dose deve sempre ser administrada.

O uso de GARDASIL® 9 deve ser feito de acordo com as recomendações oficiais.

GARDASIL® 9 deve ser administrada por via intramuscular na região deltoide da parte superior do braço ou na região anterolateral superior da coxa.

GARDASIL® 9 não deve ser administrada por via intravascular. A administração subcutânea e a intradérmica ainda não foram estudadas. Estes métodos de administração não são recomendados.

A necessidade de dose de reforço não foi estabelecida.

Administração da GARDASIL® 9 em indivíduos que haviam sido previamente vacinados com GARDASIL® 9

Recomenda-se que indivíduos que receberem a primeira dose de GARDASIL® 9 completem o esquema vacinal com GARDASIL® 9.

Estudos utilizando um regime misto (intercambialidade) de vacinas HPV não foram realizados para GARDASIL® 9.

Se for tomada a decisão de administrar GARDASIL® 9 após receber três doses da GARDASIL®, deve haver um intervalo de pelo menos 12 meses entre a conclusão da vacinação com GARDASIL® e o início da vacinação com GARDASIL® 9.

Modo de usar

A vacina deve ser usada conforme fornecida; não é necessário diluir ou reconstituir. Deve-se usar a dose total recomendada da vacina.

Agite bem antes de usar. É necessário agitar bem imediatamente antes do uso para que a suspensão da vacina seja mantida.

Após agitar bem, a vacina apresenta o aspecto de um líquido branco e turvo. Os medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de material particulado e a alteração da cor antes da administração. Despreze o produto se for observado material particulado ou se a cor dele parecer alterada.

Uso da seringa preenchida

A seringa preenchida é para uso único apenas e não deve ser utilizada em mais de um indivíduo. Injetar todo o conteúdo da seringa.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência em estudos clínicos com GARDASIL® 9 e GARDASIL®

A segurança da GARDASIL® 9 foi avaliada em 7 estudos clínicos (Protocolos 001, 002, 003, 005, 006, 007 e 009), que incluíram 15.776 indivíduos que receberam pelo menos uma dose da GARDASIL® 9 e tiveram acompanhamento de segurança. O Protocolo 001 e o Protocolo 009 incluíram 7.378 indivíduos que receberam pelo menos uma dose da GARDASIL® e tiveram um acompanhamento de segurança. As vacinas foram administradas no dia da inclusão e as doses subsequentes aproximadamente 2 e 6 meses depois. A segurança foi avaliada utilizando o levantamento auxiliado por cartão de registro da vacinação (CRV) durante 14 dias após cada injeção de GARDASIL® 9 ou GARDASIL®.

Os indivíduos que foram monitorados utilizando vigilância auxiliada pelo CRV incluíram 9.102 meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade, 1.394 meninos e homens de 16 a 26 anos de idade e 5.280 meninos e meninas de 9 a 15 anos de idade (3.481 meninas e 1.799 meninos) no momento da inclusão, que receberam GARDASIL® 9; e 7.078 meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade e 300 meninas de 9 a 15 anos de idade no momento da inclusão, que receberam GARDASIL®.

A segurança também foi avaliada em um ensaio clínico que incluiu 640 mulheres de 27 a 45 anos de idade e 570 meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade que receberam o GARDASIL® 9. O perfil de segurança do GARDASIL® 9 foi comparável entre os dois grupos etários.

Reações adversas sistêmicas e no local da injeção em estudos clínicos da GARDASIL® 9

As experiências adversas relacionadas à vacina que foram observadas entre os receptores da GARDASIL® 9 ou GARDASIL®, na frequência de pelo menos 1%, são apresentadas nas Tabelas 10 e 11. Poucos indivíduos (GARDASIL® 9 = 0,1% vs. GARDASIL® <0,1%) descontinuaram o tratamento devido a experiências adversas após receber qualquer uma das vacinas. O perfil de segurança foi similar entre GARDASIL® 9 e GARDASIL® em mulheres, homens, meninas e meninos.

Tabela 10: Reações adversas sistêmicas relacionadas à vacina e no local da injeção relatadas em uma frequência ≥ 1% em indivíduos que receberam GARDASIL® 9 de todos os estudos clínicos*

	Indivíduos de 9 a 26 anos de idade
--	------------------------------------

Reação adversa	GARDASIL® 9 (N = 15.776) %
Reações adversas no local da injeção (1 a 5 dias pós-vacinação)	
Dor†	83,2
Inchaço†	36,1
Eritema†	30,8
Prurido	4,0
Contusão	1,6
Reações adversas sistêmicas (1 a 15 dias pós-vacinação)	
Cefaleia	13,2
Pirexia	6,1
Náusea	3,2
Tontura	2,3
Fadiga	1,9

* Dados dos Protocolos 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009.

† Designa uma reação adversa solicitada.

N=número de indivíduos vacinados com acompanhamento de segurança.

Tabela 11: Reações adversas sistêmicas relacionadas à vacina e no local da injeção, relatadas com uma frequência de ≥ 1% para GARDASIL® 9 comparada com GARDASIL® em dois estudos clínicos*

Reação adversa	Mulheres de 16 a 26 anos de idade		Meninas de 9 a 15 anos de idade	
	GARDASIL® 9 (N = 7.071) %	GARDASIL® (N = 7.078) %	GARDASIL® 9 (N = 299) %	GARDASIL® (N = 300) %
Reações adversas no local da injeção (1 a 5 dias pós-vacinação)				
Dor†	89,9	83,5	89,3	88,3
Inchaço†	40,0	28,8	47,8	36,0
Eritema†	34,0	25,6	34,1	29,3
Prurido	5,5	4,0	4,0	2,7
Contusão	1,9	1,9	‡	‡
Massa	1,3	0,6	‡	‡
Hemorragia	1,0	0,7	1,0	2,0
Hematoma	0,9	0,6	3,7	4,7
Calor	0,8	0,5	0,7	1,7
Endurecimento	0,8	0,2	2,0	1,0
Reação	0,6	0,6	0,3	1,0
Reações adversas sistêmicas (1 a 15 dias pós-vacinação)				
Cefaleia	14,6	13,7	11,4	11,3
Pirexia	5,0	4,3	5,0	2,7
Náusea	4,4	3,7	3,0	3,7
Tontura	3,0	2,8	0,7	0,7
Fadiga	2,3	2,1	0,0	2,7
Diarreia	1,2	1,0	0,3	0,0
Mialgia	1,0	0,7	0,7	0,7
Dor orofaríngea	1,0	0,6	2,7	0,7
Dor abdominal superior	0,7	0,8	1,7	1,3
Infecção do trato respiratório superior	0,1	0,1	0,3	1,0

* Os dados para mulheres são do Protocolo 001 e os dados para meninas são do Protocolo 009.

† Designa uma reação adversa solicitada.

‡ Não há relatos de contusão ou massa no local de injeção para meninas.

N=número de indivíduos vacinados.

Reações adversas sistêmicas e no local da injeção solicitadas em estudos clínicos da GARDASIL® 9

Relatos de temperatura e dor no local da injeção, inchaço e eritema foram solicitados utilizando levantamento auxiliado por CRV por 5 dias após cada injeção da GARDASIL® 9 durante os estudos clínicos. A incidência e gravidade das reações adversas solicitadas que ocorreram dentro de 5 dias após cada dose de GARDASIL® 9 são mostradas na Tabela 12.

Tabela 12: Avaliação pós-dose das reações adversas sistêmicas e no local da injeção, solicitadas por incidência e gravidade de todos os estudos clínicos* (1 a 5 dias pós-vacinação)

Reação adversa sistêmica (solicitada)	Gravidade	Dose 1 N = 15.614 %	Dose 2 N = 15.243 %	Dose 3 N = 15.062 %	Qualquer dose N = 15.676 %
Temperatura	< 37,8°C (100,0°F)	97,1	97,4	96,9	92,5
	≥ 37,8°C (100,0°F) < 38,9°C (102,0°F)	2,5	2,3	2,5	6,3
	≥ 38,9°C (102,0°F) < 39,9°C (103,8°F)	0,3	0,3	0,5	1,1
	≥ 39,9°C (103,8°F) < 40,9°C (105,6°F)	0,1	0,1	0,1	0,2
	≥ 40,9°C (105,6°F)	0,0	0,0	0,0	0,0
Reação adversa no local da injeção (solicitada)	Gravidade	Dose 1 N = 15.773	Dose 2 N = 15.549	Dose 3 N = 15.378	Qualquer dose N = 15.776
Dor	Leve	52,3	46,7	44,43	51,1
	Moderada	10,8	15,1	16,7	28,5

	Grave	0,6	1,4	2,1	3,5
Inchaço [†]	Leve	9,6	14,7	17,9	24,8
	Moderada	1,7	3,7	4,6	7,3
	Grave	0,8	1,6	2,5	4,0
Eritema [†]	Leve	8,7	13,6	16,1	24,7
	Moderada	0,9	2,0	2,5	4,4
	Grave	0,2	0,5	1,1	1,7

* Dados dos Protocolos 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009.

[†] A intensidade de inchaço e eritema foi medida por tamanho (polegadas): Leve = 0 a ≤ 1; Moderada = > 1 a ≤ 2; Grave = > 2.

N=número de indivíduos com acompanhamento de segurança.

Experiência em estudos clínicos para GARDASIL[®] 9 em indivíduos que haviam sido previamente vacinados com GARDASIL[®]

Um estudo clínico (Protocolo 006) avaliou a segurança da GARDASIL[®] 9 em meninas e mulheres de 12 a 26 anos de idade que haviam sido previamente vacinadas com 3 doses da GARDASIL[®]. O intervalo de tempo entre a última injeção da GARDASIL[®] e a primeira injeção da GARDASIL[®] 9 variou de aproximadamente 12 a 36 meses. Os indivíduos receberam GARDASIL[®] 9 ou solução salina como placebo e a segurança foi avaliada por meio de vigilância auxiliada por CRV por 14 dias após cada dose da GARDASIL[®] 9 ou do placebo (solução salina) nesses indivíduos. Os indivíduos que foram monitorados incluíram 608 que receberam GARDASIL[®] 9 e 305 indivíduos que receberam placebo (solução salina). Poucos (0,5%) indivíduos que receberam GARDASIL[®] 9 descontinuaram seu uso devido a reações adversas. As experiências adversas relacionadas à vacina que foram observadas entre os receptores da GARDASIL[®] 9 com frequência de pelo menos 1,0% e também com uma frequência maior do que a observada entre os que receberam placebo (solução salina) são apresentadas na Tabela 13. No geral, o perfil de segurança foi similar entre os indivíduos vacinados com GARDASIL[®] 9 que haviam sido previamente vacinados com GARDASIL[®] e aqueles que nunca haviam realizado vacinação contra o HPV.

Tabela 13: Reações adversas locais e sistêmicas relacionadas à vacina relatadas com frequência ≥ 1% e maior do que o placebo (solução salina) comparada a GARDASIL[®] 9, em meninas e mulheres de 12 a 26 anos de idade que haviam sido previamente vacinadas com GARDASIL[®]

Reação adversa	GARDASIL [®] 9 (N = 608) %	placebo (solução salina) (N = 305) %
Reações adversas no local da injeção (1 a 5 dias após a vacinação)		
Dor [†]	90,3	38,0
Inchaço [†]	49,0	5,9
Eritema [†]	42,3	8,5
Prurido	7,7	1,3
Hematoma	4,8	2,3
Reação	1,3	0,3
Massa	1,2	0,7
Reações adversas sistêmicas (1 a 15 dias após a vacinação)		
Cefaleia	19,6	18,0
Pirexia	5,1	1,6
Náusea	3,9	2,0
Tontura	3,0	1,6
Dor abdominal superior	1,5	0,7
Influenza	1,2	1,0

* Os dados para GARDASIL[®] 9 e placebo são do Protocolo 006.

[†] Designa uma reação adversa solicitada.

N=número de indivíduos vacinados.

Experiência de estudos clínicos sobre a administração concomitante da GARDASIL[®] 9 com outras vacinas***

A segurança da GARDASIL[®] 9 quando administrada concomitantemente com outras vacinas foi avaliada em estudos clínicos. Houve aumento de inchaço no local da injeção quando GARDASIL[®] 9 foi administrada concomitantemente com a vacina meningocócica ACWY (conjugada), a vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) e a vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular) e poliomielite (inativada). A maioria dessas reações adversas de inchaço no local da injeção observados com a administração concomitante com outras vacinas foi relatado como sendo de intensidade leve a moderada.

***Os estudos clínicos de uso concomitante foram realizados com Menactra, Adacel e Repevax.

Reações adversas graves em estudos clínicos da GARDASIL[®] 9

As reações adversas graves foram coletadas ao longo de todo o período de estudo (extensão de um mês a 48 meses após a última dose) para os sete estudos clínicos para GARDASIL[®] 9. Dos 15.705 indivíduos que receberam GARDASIL[®] 9 e tiveram acompanhamento de segurança, 354 relataram uma reação adversa grave; representando 2,3% da população. Em comparação, dos 7.378 indivíduos que receberam GARDASIL[®] e tiveram acompanhamento de segurança, 185 relataram uma reação adversa grave; representando 2,5% da população. Quatro indivíduos que receberam GARDASIL[®] 9 relataram pelo menos uma reação adversa grave que foi determinada como sendo relacionada à vacina. As reações adversas graves relacionadas à vacina foram pirexia, alergia à vacina, crise asmática e cefaleia.

Transtornos autoimunes sistêmicos

Em todos os ensaios clínicos com GARDASIL[®] 9, os indivíduos foram avaliados para novas condições médicas potencialmente indicativas de uma doença sistêmica autoimune. No total, 2,2% (351/15.703) dos receptores GARDASIL[®] 9 e 3,3% (240/7.378) dos receptores GARDASIL[®] relataram novas condições médicas potencialmente indicativas de distúrbios autoimunes sistêmicos, que foram semelhantes às taxas relatadas após administração de GARDASIL[®], solução de controle AAHS ou solução salina placebo no histórico de estudos clínicos.

Relatos pós-comercialização

As reações adversas pós-comercialização foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, portanto não é possível estimar com segurança a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição à vacina.

O perfil de segurança de GARDASIL[®] e GARDASIL[®] 9 são similares. A experiência de reações adversas pós-comercialização com GARDASIL[®] é relevante para GARDASIL[®] 9, pois as vacinas são similares em composição e contêm as mesmas proteínas L1 de 4 tipos de HPV.

GARDASIL[®] 9

Além das reações adversas relatadas nos estudos clínicos, as seguintes reações adversas foram relatadas espontaneamente durante o uso pós-aprovação de GARDASIL® 9:

Distúrbios do sistema nervoso: síncope às vezes acompanhada de movimentos tônico-clônicos.

Distúrbios gastrointestinais: vômitos.

GARDASIL®

Além disso, as seguintes reações adversas pós-comercialização foram relatadas espontaneamente para GARDASIL®:

Infecções e infestações: celulite.

Distúrbios do sangue e sistema linfático: púrpura trombocitopênica idiopática, linfadenopatia, anemia hemolítica autoimune.

Distúrbios vasculares: trombose venosa profunda.

Distúrbios do sistema imune: reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas/anafilatóides, broncospasmo, urticária, doenças autoimunes.

Distúrbios do sistema nervoso: encefalomielite disseminada aguda, síndrome de Guillain-Barré, doença do neurônio motor, paralisia, convulsões, mielite transversa.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: embolia pulmonar.

Distúrbios gastrointestinais: pancreatite.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: artralgia, mialgia.

Distúrbios gerais e condições no local da administração: astenia, calafrios, mal-estar, morte.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não houve relatos de administração de doses maiores que as recomendadas da GARDASIL® 9.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0171.0212

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos – CRF-SP nº 16.243

Importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Av. Dr. Chucrí Zaidan, 296 - São Paulo/SP

CNPJ: 03.560.974/0001-18 – Brasil

CONECTA MSD 0800-0122232

e-mail: online@merck.com

Site: msd.com.br

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme Corp.

West Point, EUA

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Haarlem, Holanda

Ou

Merck Sharp & Dohme Corp.

Wilson, EUA

Venda sob prescrição médica.

GARDASIL 9_BU10_032020_VPS



Anexo B

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/06/2022	4253281/22-7	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	03/06/2022	DIZERES LEGAIS	VPS	SUS INJ CT 1 SER PREENCH VD INC X 0,5 ML
15/02/2022	0547871/22-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/09/2021	3733495/21-6	10303 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	16/11/2021	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VPS	SUS INJ CT 1 SER PREENCH VD INC X 0,5 ML
16/11/2021	4535929/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/05/2020	1594074/20-8	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	25/10/2021	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	SUS INJ CT 1 SER PREENCH VD INC X 0,5 ML
05/02/2021	0479651/21-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	SUS INJ CT 1 SER PREENCH VD INC X 0,5 ML

Anexo B

Histórico de Alterações da Bula

16/08/2019	2000947/19-0	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/08/2015	0778603/15-4	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	26/12/2017	Bula referente ao registro inicial	VPS	SUS INJ CT 1 SER PREENCH VD INC X 0,5 ML
------------	--------------	---	------------	--------------	---	------------	------------------------------------	-----	--