

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gardasil, injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.

Ihmisen papillomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitu).

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen annos (0,5 ml) sisältää noin:

Ihmisen papillomavirus ¹ tyypin 6 L1 -proteiinia ^{2,3}	20 mikrogrammaa
Ihmisen papillomavirus ¹ tyypin 11 L1 -proteiinia ^{2,3}	40 mikrogrammaa
Ihmisen papillomavirus ¹ tyypin 16 L1 -proteiinia ^{2,3}	40 mikrogrammaa
Ihmisen papillomavirus ¹ tyypin 18 L1 -proteiinia ^{2,3}	20 mikrogrammaa

¹ Ihmisen papillomavirus = HPV.

² L1-proteiini viruksen kaltaisissa partikkeleissa (VLP) valmistettu hiivasoluissa (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Strain 1895)) rekombinantti-DNA-tekniikalla .

³ adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiadjuvanttiin (225 mikrogrammaa Al).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.

Ennen ravistelua Gardasil saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa. Huolellisen ravistelun jälkeen Gardasil on valkoista, sameaa nestettä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Gardasil on rokote, joka on tarkoitettu 9 vuoden iästä lähtien ehkäisemään:

- premaligneja genitaalialueen (kohdunkaulan, vulvan ja vaginan) limakalvomuutoksia (leesioita) ja kohdunkaulan syöpää, joita aiheuttavat tietyt onkogeeniset ihmisen papillomavirus (HPV) tyypit
- ulkoisten sukuelinten kondyloomia (visvasyyliä, condyloma acuminatum), joita aiheuttavat tietyt HPV-tyypit.

Katso kohdat 4.4 ja 5.1, joissa on tärkeää tietoa tukemaan tätä käyttöindikaatiota.

Gardasilia pitää käyttää mahdollisten virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Perusrokotus koostuu kolmesta erillisestä 0,5 ml:n annoksesta, jotka annetaan aikataululla: 0, 2 ja 6 kuukautta.

Jos rokotusaikataulua on muutettava, toinen annos annetaan aikaisintaan kuukauden päästä ensimmäisestä annoksesta ja kolmas annos aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua toisesta annoksesta. Kaikki kolme annosta on annettava yhden vuoden sisällä.

Tehosterokotuksen tarvetta ei ole osoitettu.

On suositeltavaa, että henkilöt, jotka saavat ensimmäisen annoksen Gardasilia, käyvät läpi koko rokotusohjelman Gardasililla (ks. kohta 4.4).

Lapset: Gardasilin turvallisuudesta ja tehosta alle 9-vuotiailla lapsilla ei ole saatavilla tutkimustietoja (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Rokote pitää antaa lihakseen. Suositeltava pistospaikka on olkavarren hartialihäs tai reisilihaksen yläosan ulkosyrjä.

Gardasilia ei saa pistää suoneen. Ihonalaista tai ihonsisäistä antoa ei ole tutkittu. Näitä antotapoja ei suositella (ks. kohta 6.6.).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille.

Gardasil-annoksesta yliherkkysoireita saaneille henkilöille ei saa enää jatkossa antaa Gardasil-rokotetta.

Gardasilin antamista on siirrettävä, jos henkilöllä on akuutti, korkeakuumeinen sairaus. Kuitenkaan lievä sairaus, kuten ylähengitystieinfektio tai matala kuume, ei ole rokottamisen vasta-aihe.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rokottamis päätös tulee tehdä yksilöllisesti huomioiden rokotettavan aikaisempi riski HPV:lle altistumiseen sekä mahdollinen hyöty rokottamisesta.

Kuten kaikkia injektoitavia rokotteita käytettäessä, sopiva lääkehoito pitää olla aina helposti saatavilla rokotteiden antamista seuraavien harvinaisten anafylaktisten reaktioiden varalta.

Synkopeeta (pyörtymistä) voi esiintyä minkä tahansa rokotuksen yhteydessä, eritoten murrosikäisillä ja nuorilla aikuisilla. Pyörtymistä, johon on joskus liittynyt kaatumista ja/tai toonis-kloonisia liikkeitä, on tapahtunut Gardasil-rokotuksen jälkeen (ks. kohta 4.8). Sen vuoksi Gardasil-rokotteen saaneita on tarkkailtava huolellisesti noin 15 minuutin ajan rokotuksen jälkeen.

Kuten mitkään muutkaan rokotteet, ei Gardasilkaan välttämättä suojaa kaikkia rokotettuja.

Gardasil suojaa ainoastaan HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamia vastaan ja rajoitetussa määrin sellaisia sairauksia vastaan, jotka ovat näille läheistä sukua olevien tiettyjen HPV-tyyppien aiheuttamia (ks. kohta 5.1). Siksi on edelleen noudatettava asianmukaisia varotoimia sukupuoliteitse tarttuvia tauteja vastaan.

Gardasil on tarkoitettu ainoastaan ennaltaehkäisevään käyttöön. Se ei tehoa aktiivisiin HPV-tartuntoihin eikä todennettuihin kliinisiin sairauksiin. Gardasililla ei ole osoitettu olevan hoitavaa vaikutusta. Sen vuoksi rokotetta ei määrätä hoidoksi kohdunkaulan syöpään, vaikeaan kohdunkaulan dysplasiaan, vaikeaan ulkosyntyntien dysplasiaan, vaikeaan emättimen dysplasiaan tai genitaalialueen kondyloomiin. Sitä ei myöskään ole tarkoitettu ehkäisemään muiden todettujen HPV-virusten aiheuttamien todennettujen limakalvomuutosten etenemistä.

Gardasil ei ehkäise rokotteiden HPV-tyyppien aiheuttamia limakalvomuutoksia henkilöillä, jotka ovat rokotuksen aikaan olleet infektoituneita kyseisellä HPV-tyypillä (ks. kohta 5.1).

Käytettäessä Gardasilia aikuisilla naisilla tulisi ottaa huomioon vaihtelut HPV-tyyppien

esiintyvyydessä eri maantieteellisillä alueilla.

Rokote ei korvaa kohdunkaulan rutiiniseulontaa. Koska mikään rokote ei ole sataprosenttisen tehokas eikä Gardasil anna suojaa kaikkia HPV-tyyppejä tai puhjonneita HPV-infektioita vastaan, kohdunkaulan rutiiniseulonta on edelleen erittäin tärkeä. Paikallisia seulontaa koskevia suosituksia pitää noudattaa.

Gardasilin käytöstä ei ole tietoa henkilöillä, joilla on heikentynyt immuunivaste. Yksilöillä, joiden immuunivaste on heikentynyt, saattaa aktiivisen immunisaation tuottama vasta-ainevaste olla alentunut. Heikentynyt immuunivaste voi johtua voimakkaasta immuunivastetta heikentävästä hoidosta, geneettisestä viasta, HIV-infektiosta tai muusta syystä.

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

Tehon kestoa ei tällä hetkellä tunneta. Suojatehon on havaittu jatkuvan 4,5 vuoden ajan kolmen annoksen rokotesarjan jälkeen. Pidemmän aikavälin seurantatutkimukset ovat meneillään (katso kohta 5.1).

Gardasilin vaihdettavuudesta muihin HPV-rokotteisiin ei ole saatavilla turvallisuus-, immunogeenisuus- eikä tehokkuustietoja.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kaikista kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois henkilöt, jotka olivat saaneet immunoglobuliinia tai verivalmisteita kuuden kuukauden aikana ennen ensimmäistä rokoteannosta.

Käyttö muiden rokotteiden kanssa

Gardasilin antamisella samaan aikaan (mutta pistoksena annettavilla rokotteilla eri paikkaan) kuin hepatiitti B-rokote (rekombinantti) ei ollut vaikutusta immuunivasteeseen HPV-tyypeille. Samanaikaisella annolla ei ollut vaikutusta serosuojaalukuihin (serosuojaustason anti-HBs ≥ 10 mIU/ml saavuttaneiden henkilöiden suhteellinen osuus) (96,5 % annettaessa rokotteet samanaikaisesti ja 97,5 % vain hepatiitti B -rokotetta annettaessa). Vaste hepatiitti B-rokotteelle oli hieman laskenut titterien geometrinen keskiarvojen suhteen (GMT). Tämän havainnon kliinistä merkittävyyttä ei tiedetä.

Gardasil voidaan antaa samanaikaisesti yhdistetyn kurkkumätä- (d) ja jäykkäkouristusrokotteen (T) kanssa, yhdistettynä hinkuyskä-[soluton, komponentti] (ap) ja/tai poliotehosterokotteen [inaktivoitu] (IPV) kanssa (dTap, dT-IPV, dTaP-IPV-rokotteet) ilman, että kummankaan rokotteen minkään komponenttien vasta-ainevaste merkitsevästi muuttuu. Kuitenkin on viitteitä, että HPV-rokotteen vasta-aineiden GMT:t ovat hieman matalampia samanaikaisen annon yhteydessä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta. Tämä perustuu kliiniseen tutkimukseen, jossa dTaP-IVP yhdistelmärokote annettiin samanaikaisesti ensimmäisen Gardasil-annoksen kanssa. (ks. kohta 4.8).

Gardasilin samanaikaista antamista muiden kuin yllämainittujen rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

Hormonaalisen ehkäisyn käyttö

Kliinisissä tutkimuksissa Gardasilia saaneista 16–26-vuotiaista naisista 57,5 % ja 24–45-vuotiaista naisista 31,2 % käytti hormonaalista ehkäisyä rokotusjakson aikana. Hormonaalisen ehkäisyn käyttö ei näyttänyt vaikuttavan Gardasilin immuunivasteeseen.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Erityistä rokotetutkimusta raskaana oleville naisille ei ole tehty. Myyntilupaa edeltävän kliinisen

tutkimusohjelman aikana 3819 naista (rokote = 1894 vs. lumelääke = 1925) raportoi kuitenkin ainakin yhdestä raskaudesta. Gardasilia tai lumerokotetta saaneiden koehenkilöiden raskauksien välillä ei ollut merkittäviä eroja synnyntäisten epämuodostumien laadussa tai niiden raskauksien suhteellisessa osuudessa joihin liittyi haittoja. Nämä tiedot raskaana olevista naisista (yli 1000 altistustapausta) eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan sikiö- / neonataaliin toksisuuteen.

Raskaudenaikainen Gardasilin antaminen ei indikoinut turvallisuussignaalia. Nämä tiedot eivät kuitenkaan riitä suosittelemaan Gardasilia käytettäväksi raskauden aikana. Rokotus pitää lykätä raskauden päättymisen jälkeiseen aikaan.

Imetys

Kun imettävälle äideille annettiin Gardasilia tai lumerokotetta kliinisten tutkimusten rokotusten aikana, haittavaikutusten määrät äitien ja rintaruokittujen lasten keskuudessa olivat verrannollosa rokotus- ja lumeryhmien välillä. Lisäksi rokotteen immunogeenisuus oli verrannollinen imettävien äitien ja rokottamishetkellä imettämättömien naisten välillä.

Näin ollen Gardasilia voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia lisääntymistoksisuutta koskien (ks. kohta 5.3). Rotilla ei havaittu vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

4.8 Haittavaikutukset

A. Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa (kuusi lumelääkekontrolloitua) tutkittaville annettiin Gardasilia tai lumerokotetta tutkimuksen alkamispäivänä ja sen jälkeen noin kahden ja kuuden kuukauden kuluttua. Muutama tutkimukseen osallistunut (0,2 %) keskeytti haittavaikutusten takia. Turvallisuus tutkittiin joko koko tutkimuspopulaatiossa (kuusi tutkimusta) tai ennalta määritellyssä alaryhmässä (yksi tutkimus) käyttäen rokotereporttiseurantaa (vaccination report card, VRC) 14 päivän ajan kunkin Gardasil- tai lumerokotepistoksen jälkeen. Rokotereporttiseurannassa olleisiin tutkittaviin kuului 10 088 henkilöä (6995 naista, jotka olivat iältään 9–45-vuotiaita, ja 3093 miestä, jotka olivat iältään 9–26-vuotiaita tutkimuksen alkamishetkellä), jotka saivat Gardasilia. Lumelääkettä sai 7995 henkilöä (5692 naista ja 2303 miestä).

Yleisimmät haittavaikutukset olivat antopaikassa todettavat haitat (77,1 %:lla rokotetuista 5 päivän kuluessa mistä tahansa rokotuskäynnistä) ja päänsärky (16,6 %:lla rokotetuista). Nämä haittavaikutukset olivat tavallisesti voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita.

B. Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Kliiniset tutkimukset

Taulukossa 1 esitetään rokotukseen liittyviä haittavaikutuksia, joita todettiin vähintään 1,0 %:lla Gardasilia saaneista ja myös enemmän kuin lumelääkettä saaneilla. Ne on lueteltu esiintyvyyden mukaan seuraavasti:

[Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$)]

Myyntiin tulon jälkeiset kokemukset

Taulukossa 1 esitetään myös muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu spontaanisti Gardasilin myyntiin tulon jälkeisessä käytössä maailmanlaajuisesti. Koska nämä haittatapahtumat on ilmoitettu

vapaaehtoisesti kooltaan epämääräisestä populaatiosta, ei ole mahdollista arvioida luotettavasti niiden yleisyyttä tai syy-seuraussuhdetta rokotteelle altistumiselle. Tämän vuoksi näiden haittavaikutusten yleisyydestä on annettu merkintä ”tuntematon”.

Taulukko 1: Gardasilin annostelun jälkeiset haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiin tulon jälkeen

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
<i>Infektiot</i>	Tuntematon	Injektiokohdan selluliitti*
<i>Veri ja imukudos</i>	Tuntematon	Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura*, lymfadenopatia*
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Tuntematon	Yliherkkyysoireita, kuten anafylaktisia/anafylaktoideja reaktioita*
<i>Hermosto</i>	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Tuntematon	Huimaus ¹ *, Guillain-Barrén oireyhtymä*, pyörtyminen, johon voi joskus liittyä toonis- kloonisia liikkeitä*
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleinen	Pahoinvointi
	Tuntematon	Oksentelu*
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Yleinen	Kipu raajoissa
	Tuntematon	Nivelkipu*, lihaskipu*
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin yleinen	Antopaikassa: eryteema, kipu, turvotus
	Yleinen	Kuume Antopaikassa: mustelmat, kutina
	Tuntematon	Astenia*, vilunväristykset*, uupumus*, sairauden tunne*

* Myyntiin tulon jälkeiset haittavaikutukset (yleisyyttä ei voida arvioida saatavissa olevan tiedon perusteella).

¹ Kliinisten tutkimusten aikana huimaus oli yleinen haittavaikutus naisilla. Miehillä huimausta ei havaittu rokotuksen saajilla enempää kuin plasebon saajilla.

Lisäksi tutkimuksissa havaittiin seuraavia haittavaikutuksia, jotka tutkija katsoi liittyvän rokotteeseen tai lumevalmisteeseen, esiintymistiheyksiltään alle 1 %:

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Hyvin harvinainen: bronkospasmi.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Harvinainen: urtikaria.

Gardasil-ryhmässä raportoitiin yhdeksän urtikaria-tapausta (0,06 %) ja adjuvanttia sisältävässä lumelääkeryhmässä 20 tapausta (0,15 %).

Kliinisten tutkimusten turvallisuuspopulaatioissa raportoitiin kaikki uudet sairaudet seuranta-ajalta. Gardasil-ryhmän saaneiden 15 706 henkilön ja lumeryhmän saaneiden 13 617 henkilön joukossa raportoitiin 39 epäspesifistä artriitti/artropatiatapausta. Gardasil-ryhmässä näistä oli 24 tapausta ja lumeryhmässä 15 tapausta.

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 843 tervettä 11–17 -vuotiasta tyttöä ja poikaa, ilmoitettiin enemmän pistoskohdan turvotusta ja päänsärkyä ensimmäisen Gardasil-annoksen yhteydessä, kun samanaikaisesti annettiin yhdistetty kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, [soluton, komponentti] hinkuyskä- ja/tai [inaktivoitu] poliotehosterokote. Havaitut erot olivat < 10 % ja suurimmalla osalla tutkimushenkilöistä haittavaikutukset olivat ilmoitusten mukaan voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita.

4.9 Yliannostus

Suositteluja suurempien Gardasil-annosten käyttämisestä on raportoitu.

Yleensä yliannostuksesta raportoitujen tapausten haittatapahtumaprofiili oli verrattavissa suositeltuihin yksittäisiin Gardasil-annoksiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virusrokote, ATC-koodi: J07BM01

Vaikutusmekanismi

Gardasil on adjuvantoitu ei-infektoiva rekombinantti nelivalentti rokote, joka on valmistettu korkeatasoisesti puhdistetuista HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 pääkapsidiproteiinin L1 viruksen kaltaisista partikkeleista (VLP). VLP:t eivät sisällä virus-DNA:ta, eivät voi infektoida soluja, lisääntyä tai aiheuttaa sairautta. HPV infektoi vain ihmisiä, mutta vastaavanlaisilla papilloomaviruksilla tehdyissä eläinkokeissa saatiin viitteitä siitä, että L1 VLP -rokotteiden teho välittyy humoraalisen immuunivasteen kautta.

HPV 16 ja 18 aiheuttavat noin 70 % vaikeista kohdunkaulan syövästä; 80 % in situ -adenokarsinoomista (AIS); 45–70 % vaikeista kohdunkaulan syövän esiasteista (CIN 2/3, intraepiteelinen neoplasia); 25 % lievästä kohdunkaulan CIN-muutoksista (CIN 1, intraepiteelinen neoplasia); noin 70 % HPV:n aiheuttamista vaikeista ulkosynnyttimen (VIN 2/3) ja emättimen (VaIN 2/3) syövän esiasteista (intraepiteelinen neoplasia). HPV 6 ja 11 aiheuttavat noin 90 % genitaalialueen kondyloomista (visvasyyliä) ja 10 % lievästä CIN-muutoksista (CIN1, intraepiteelinen neoplasia). CIN 3 ja AIS ovat yleisesti hyväksytyt invasiivisen kohdunkaulan syövän välittömiksi esiasteiksi.

Termi ”premaaligini genitaalialueen limakalvomuuutos (leesio)” kohdassa 4.1 vastaa vaikeaa kohdunkaulan syövän esiastetta (CIN 2/3, intraepiteelinen neoplasia), vaikeaa vulvan intraepiteelista neoplasiaa (VIN 2/3) ja vaikeaa vaginan intraepiteelista neoplasiaa (VaIN 2/3).

Käyttöaihe perustuu Gardasilin tehosta saatuun näyttöön 16–45-vuotiailla naisilla ja 16–26-vuotiailla miehillä sekä Gardasilin immunogeenisuudesta saatuun näyttöön 9–15-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Kliiniset tutkimukset

Teho 16–26-vuotiailla naisilla

Gardasilin teho 16–26-vuotiailla naisilla arvioitiin neljässä lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasin II ja III kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli mukana 20541 naista. Heidät otettiin mukaan tutkimukseen ja rokotettiin ilman HPV-infektion toteamiseksi tehtävää ennakkoseulontaa.

Ensisijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat sisälsivät HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvat ulkosynnyttin- ja emätinlimakalvomuuтокset (genitaalialueen kondyloomat, VIN, VaIN) ja kaikki CIN-asteet, sekä kohdunkaulan syövät (tutkimussuunnitelma 013, Future I), HPV-tyypeistä 16 tai 18 johtuvat CIN 2/3 ja AIS sekä kohdunkaulasyövät (tutkimussuunnitelma 015, Future II), HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvat krooniset (persistoivat) infektiot ja sairaudet (tutkimussuunnitelma 007) ja HPV-tyypistä 16 johtuvat krooniset infektiot (tutkimussuunnitelma 005).

Tehotulokset on saatu tutkimussuunnitelmien yhdistetystä analyysistä. Teho HPV 16/18:aan liittyvästä CIN 2/3:sta tai AIS:sta perustuu tietoihin tutkimussuunnitelmista 005 (vain 16:een liittyvät

päätetapahtumat), 007, 013 ja 015. Näissä tutkimuksissa seuranta-ajan keston mediaani oli 4,0 vuotta (tutkimussuunnitelma 005), 3,0 vuotta (tutkimussuunnitelma 007), 3,0 vuotta (tutkimussuunnitelma 013) ja 3,0 vuotta (tutkimussuunnitelma 015). Tutkimussuunnitelmien yhdistelmässä (005, 007, 013 ja 015) seuranta-ajan mediaani oli 3,6 vuotta. Kaikkien muiden päätetapahtumien tehokkuus perustuu tutkimussuunnitelmiin 007, 013 ja 015. Yksittäisten tutkimusten tulokset tukevat yhdistetyn analyysin tuloksia. Gardasil oli tehokas jokaisen rokotteen HPV-tyypin aiheuttamaa tautia vastaan. Tutkimuksen päätyttyä seurattiin kahteen faasi III -tutkimukseen (tutkimussuunnitelma 013 ja tutkimussuunnitelma 015) otettuja tutkimushenkilöitä enintään neljän vuoden ajan (mediaani 3,7 vuotta).

Kliinisissä tutkimuksissa käytettiin kohdunkaulan intraepiteelialista neoplasiaa 2/3 (CIN 2/3, keskivaikea dysplasiaa) ja *in situ* -adenokarsinoomaa (AIS) kohdunkaulan syövän korvikemuuttujana (surrogate marker).

Teho naisilla, jotka eivät olleet infektoiduneet rokotteen HPV-tyypillä (tai tyypeillä)

Alkuanalyysit rokotteen HPV-tyyppien (HPV 6, 11, 16 ja 18) tehokkuudesta tehtiin PPE-ryhmässä (PPE = per protocol efficacy) (ts. kaikki kolme rokitusta vuoden sisällä tutkimukseen kirjautumisesta, ei suuria poikkeamia tutkimussuunnitelmasta, eikä infektiota rokotetyypin/-tyyppien HP-viruksilla ennen ensimmäistä annosta eikä kuukauden aikana kolmannen annoksen jälkeen [7. kuukausi]). Tehon arviointi alkoi 7. kuukauden käynnin jälkeen. Kaikkiaan 73 % naisista ei ollut infektoidunut (PCR-negatiivinen ja seronegatiivinen) millään neljästä HPV-tyypistä tutkimukseen kirjautumisen hetkellä.

Taulukossa 2 esitetään tehotulokset relevanteista päätetapahtumista, jotka analysoitiin toisena vuonna tutkimukseen mukaan ottamisen jälkeen ja tutkimuksen päätyttyä (keskimääräinen seuranta-aika = 3,6 vuotta) PPE-tutkimusryhmässä.

Lisäanalyysissä Gardasilin tehoa arvioitiin HPV 16/18:n aiheuttamia CIN 3:a ja AIS-muutoksia vastaan.

Taulukko 2 Analyysi Gardasilin tehosta vaikea-asteisia kohdunkaulan solumuutoksia vastaan PPE-tutkimusryhmässä

	Gardasil	Plasebo	% tehokkuus 2, vuonna (95 % CI)	Gardasil	Plasebo	% tehokkuus*** tutkimuksen päätyttyä (95 % CI)
	Tapausten määrä Henkilöiden määrä*	Tapausten määrä Henkilöiden määrä*		Tapausten määrä Henkilöiden määrä*	Tapausten määrä Henkilöiden määrä*	
HPV 16/18;n aiheuttama CIN 2/3 tai AIS	0 8487	53 8460	100,0 (92,9; 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5, 99,8)
HPV 16/18:n aiheuttama CIN 3	0 8487	29 8460	100 (86,5; 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4, 99,6)
HPV 16/18:n aiheuttama AIS	0 8487	6 8460	100 (14,8; 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6, 100,0)

*Henkilöiden lukumäärä, joilla on vähintään yksi seurantakäynti 7. kuukauden jälkeen

** Virologiseen näyttöön perustuen ensimmäinen CIN 3-tapaus potilaalla, jolla on krooninen HPV 52 johtuu todennäköisesti HPV 52:sta. 11 näytteestä vain yhdestä löydettiin HPV 16:ta (32,5 kuukauden kohdalla) eikä sitä havaittu LEEPillä otetussa näytteessä (Loop Electro-Excision Procedure, sähkösilukkahoito). Toisessa CIN 3-tapauksessa, joka havaittiin HPV 51-infektion saaneella potilaalla päivänä 1 (kahdessa näytteessä yhdeksästä); HPV 16 havaittiin 51. kuukauden biopsiassa (yhdessä näytteessä yhdeksästä) ja HPV 56 havaittiin kolmessa

näytteessä yhdeksästä 52. kuukautena LEEP-menettelyn aikana otetussa kudoksessa.

***Potilaita seurattiin korkeintaan 4 vuotta (mediaani 3,6 vuotta).

Huomaa: Piste-estimaatit ja luottamusvälit on mukautettu henkilön seuranta-aikaan.

Yhdistetyt tutkimustulokset tutkimuksen päätyttyä:

Gardasilin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvia CIN 1-muutoksia vastaan oli 95,9 % (95 % CI: 91,4, 98,4).

Gardasilin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvia CIN (1,2,3) tai AIS- muutoksia vastaan oli 96,0 % (95 % CI: 92,3, 98,2).

Gardasilin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvia VIN 2/3- ja VaIN 2/3- muutoksia vastaan oli 100 % (95 % CI: 67,2; 100) ja 100 % (95% CI: 55,4; 100).

Gardasilin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvia genitaalialueen kondyloomia vastaan oli 99,0 % (95 % CI: 96,2; 99,9).

Tutkimussuunnitelmassa 012 Gardasilin teho HPV 16:n aiheuttamia infektioita vastaan, jotka ovat 6 kk määritelmän mukaisesti kroonisia [näytteet positiivisia kahdella tai useammalla käynnillä, joiden välissä on 6 kuukautta (\pm 1 kk) tai enemmän] oli 98,7 % (95 % CI: 95,1; 99,8) ja 100,0 % (95 % CI: 93,2; 100,0) vastaavasti HPV 18:n osalta, enintään neljän vuoden seurannan jälkeen (keskiarvo 3,6 vuotta). Teho HPV 16:n aiheuttamia infektioita vastaan, jotka olivat 12 kuukauden määritelmän mukaisesti kroonisia, oli 100,0 % (95 % CI: 93,9; 100,0) ja vastaavasti 100,0 % (95 % CI: 79,9; 100,0) HPV 18:n osalta.

Teho naisilla, joilla oli HPV 6-, 11-, 16- tai 18-infektio tai -sairaus tutkimuksen 1. päivänä

Todistetta ei ollut suojatehosta sellaisten rokotteen HPV-tyyppien aiheuttamaa tautia vastaan, jolle nainen oli PCR-positiivinen päivänä 1. Naiset, joilla oli yhden tai useamman rokotteen sisältämän HPV-tyypin aiheuttama infektio ennen rokotusta, saivat suojan rokotteen muiden HPV-tyyppien aiheuttamaa kliinistä tautia vastaan.

Teho naisilla, joilla on tai ei ole ollut aiempaa HPV-tyyppien 6, 11, 16 tai 18 aiheuttamaa tautia

MITT-ryhmässä (modified intent-to-treat, MITT) kuului naisia riippumatta 1. päivän HPV-statuksesta, jotka saivat vähintään yhden rokoteannoksen ja joilla tapausten laskenta alkoi 1 kuukauden kuluttua ensimmäisestä rokoteannoksesta. Tämä ryhmä muistuttaa läheisesti yleistä naisväestöä HPV-infektion tai sairauksien suhteen tutkimukseen kirjautumishetkellä. Tulokset on esitetty yhteenvedona taulukossa 3.

Taulukko 3: Gardasilin teho vaikea-asteisissa kohdunkaulan solumuutoksissa MITT-tutkimusryhmässä sisältäen naiset riippumatta lähtötilanteen HPV- statuksesta

	Gardasil	Plasebo	% Teho** 2. vuonna (95 % CI)	Gardasil	Plasebo	% Teho** tutkimuksen päätyessä (95 % CI)
	Tapausten lukumäärä Henkilöiden lukumäärä*	Tapausten lukumäärä Henkilöiden lukumäärä*		Tapausten lukumäärä Henkilöiden lukumäärä*	Tapausten lukumäärä Henkilöiden lukumäärä*	
HPV 16:n tai HPV 18:n aiheuttama CIN 2/3 tai AIS	122 9831	201 9896	39,0 (23,3; 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1, 60,7)
HPV 16/18:n aiheuttama CIN 3	83 9831	127 9896	34,3 (12,7; 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0, 57,9)
HPV 16/18:n aiheuttama AIS	5 9831	11 9896	54,3 (<0; 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (<0, 87,3)

* Henkilöiden lukumäärä, joilla on vähintään yksi seurantakäynti 30 päivän kuluttua päivän 1 jälkeen

** Prosentuaalinen teho laskettu yhdistetyistä tutkimussuunnitelmista. Teho HPV 16/18:n aiheuttamaan CIN 2/3:een tai AIS:iin perustuu tutkimustuloksiin tutkimussuunnitelmista 005 (vain 16:een liittyvät päätetapahtumat), 007, 013, ja 015. Potilaita seurattiin korkeintaan 4 vuoden ajan (mediaani 3,6 vuotta).

Huom: Piste-estimaatit ja luottamusvälit on mukautettu henkilön seuranta-ajan mukaisesti.

Teho HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamaa VIN 2/3:a vastaan oli 73,3 % (95 % CI: 40,3; 89,4), HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamaa VaIN 2/3:a vastaan 85,7 % (95 % CI: 37,6; 98,4) ja HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamia genitaalialueiden kondyloomia vastaan 80,3 % (95 % CI: 73,9; 85,3) yhdistetyissä tutkimustulosten yhdistelmässä tutkimuksen päätyttyä.

Yhdistetyssä tutkimusväestössä kaikkiaan 12 %:lla oli normaalista poikkeava Papa-kokeen tulos, joka viittasi CIN-muutokseen 1. päivänä. Rokotteen teho pysyi korkeana naisilla, joilla oli normaalista poikkeava Papa-kokeen tulos 1. päivänä ja jotka eivät olleet infektioituneet kyseisellä rokotteen HPV-tyypeillä 1. päivänä. Rokotteen tehoa ei havaittu naisilla, joilla oli normaalista poikkeava Papa-kokeen tulos 1. päivänä ja jotka olivat jo infektioituneet kyseisellä rokotteen HPV-tyypeille 1. päivänä

Suoja kohdunkaulan HPV:n kokonaistautitaakkaa vastaan 16-26-vuotiailla naisilla

Gardasilin teho kohdunkaulan HPV-tautia (siis minkä hyvänsä HPV-tyypin aiheuttamaa tautia) vastaan arvioitiin alkaen 30 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta 17 599 henkilöllä, jotka olivat mukana kahdessa faasin III tehotutkimuksessa (tutkimussuunnitelmat 013 ja 015). Niiden naisten joukossa, joilla ei ollut 14 yleisen HPV-tyypin aiheuttamaa infektiota ja joilla Papa-kokeen oli SIL-negatiivinen (Squamous Intraepithelial Lesion) päivänä 1, Gardasilin antaminen vähensi rokotteen tai muun HPV-tyypin aiheuttamaa CIN 2/3:a tai AIS:ia 42,7 %:lla (95 % CI: 23,7; 57,3) ja genitaalialueen kondyloomia 82,8 %:lla (95 % CI: 74,3; 88,8) tutkimuksen päätyttyä.

MITT-ryhmässä rokotuksen hyöty CIN 2/3:n tai AIS:in kokonaisinsidenssiin (minkä tahansa HPV-tyypin aiheuttamaan) ja genitaalialueen kondyloomiin oli paljon alhaisempi, lasku oli 18,4 % (95 % CI: 7,0, 28,4) ja 62,5 % (95 % CI: 54,0; 69,5) vastaavasti, sillä Gardasil ei vaikuta niiden infektioiden tai tautien kulkuun, jotka ovat todettavissa rokotusten alkaessa.

Vaikutus kohdunkaulan hoitotoimenpiteisiin

Gardasilin vaikutusta kohdunkaulan hoitotoimenpiteisiin riippumatta aiheuttaneesta HPV-tyypistä tutkittiin 18150 henkilöllä, jotka olivat mukana tutkimussuunnitelmassa 007 ja tutkimussuunnitelmissa 013 ja 015. Tutkimusryhmässä, joilla ei ollut HPV-infektioita (joilla ei ollut 14 tavallisinta HPV-infektiota ja joilla oli normaali löydös Papa-kokeessa päivänä 1), Gardasil vähensi niiden naisten osuutta joille tehtiin jokin kohdunkaulan hoitotoimenpide (LEEP tai veitsikonisaatio) 41,9 %:lla (95 % CI: 27,7;53,5) tutkimuksen päätyttyä. MITT-ryhmässä vastaava aleneminen oli 23,9 % (95 % CI: 15,2; 31,7).

Ristikkäissuoja

Gardasilin tehoa sellaisia CIN- (kaikki vaikeusasteet), CIN 2/3- tai AIS-muutoksia vastaan, joita aiheuttavat muut kuin rokotteen sisältämät HPV-tyypit (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) ja jotka ovat rakenteeltaan samankaltaisia kuin HPV 16 tai 18 tutkittiin yhdistetyssä faasin III tehokannassa (N=17599) keskimäärin 3,7 vuoden seuranta-ajan jälkeen (tutkimuksen päättyessä). Tehoa sairauksien päätetapahtumia vastaan arvioitiin ennalta määritettyjen, muiden kuin rokotteessa olevien HPV-tyyppien yhdistelmien suhteen. Tutkimuksilla ei ollut riittävää tilastollista voimaa määrittämään tehoa yksittäisten HPV-tyyppien aiheuttamia tauteja vastaan.

Alkuanalyysi tehtiin tyyppispesifeissä tutkimusryhmissä, joissa naisten oli oltava negatiivisia analysoitavalle HPV-tyypille, mutta jotka saattoivat olla muille HPV-tyypeille positiivisia (96 % kokonaisväestöstä). Primaari analyysi kolmen vuoden jälkeen ei ollut tilastollisesti merkitsevä kaikkien ennalta määrättyjen päätetapahtumien suhteen. Lopulliset tutkimuksen päättymisajankohdan tulokset CIN2/3:n tai AIS:in yhdistetystä insidenssistä tässä tutkimuspopulaatiossa keskimäärin 3,7 vuoden seurannan jälkeen on esitetty taulukossa 4. Yhdistettyjen päätetapahtumien osalta tilastollisesti merkitsevä teho tautia vastaan osoitettiin HPV-tyypeillä, jotka liittyivät fylogeneettisesti HPV 16:een (lähinnä HPV 31), kun taas tilastollisesti merkitsevää tehoa ei havaittu HPV-tyypeille, jotka liittyvät fylogeneettisesti HPV 18:aan (mukaan lukien HPV 45). Kymmenestä yksittäisestä HPV-tyypistä vain HPV 31:lle saatiin tilastollinen merkitsevyys.

Taulukko 4: Tyyppispesifit tulokset CIN 2/3:n tai AIS:n suhteen HPV:ta aiemmin sairastamattomilla henkilöillä[†] (tutkimuksen pääteipiteen tulokset)

Naiivi \geq 1 HPV-tyypille				
Yhdistetyt päätetapahtumat	Gardasil®	Plasebo-	% Tehokkuus	95 % CI
	tapaukset	Tapaukset		
(HPV 31/45) [‡]	34	60	43,2 %	12,1; 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25,8 %	4,6; 42,5
10 HPV-tyyppiä, jotka eivät rokotteessa	162	211	23,0 %	5,1; 37,7
HPV-16:n liittyvät tyypit (A9 laji)	111	157	29,1 %	9,1, 44,9
HPV 31	23	52	55,6 %	26,2, 74,1 [†]
HPV 33	29	36	19,1 %	<0; 52,1 [†]
HPV 35	13	15	13,0 %	<0; 61, 9 [†]
HPV 52	44	52	14,7 %	<0; 44,2 [†]
HPV 58	24	35	31,5 %	<0;61,0 [†]
HPV-18:n liittyvät tyypit (A7 laji)	34	46	25,9 %	<0; 53,9
HPV 39	15	24	37,5 %	<0; 69,5 [†]
HPV 45	11	11	0,0 %	<0; 60,7 [†]
HPV 59	9	15	39,9 %	<0; 76,8 [†]
A5 laji (HPV 51)	34	41	16,3 %	<0; 48,5 [†]
A6 laji (HPV 56)	34	30	-13,7 %	<0; 32,5 [†]
[†] Tutkimuksilla ei voitu mitata tehoa yksittäisten HPV-tyyppien aiheuttamia tauteja vastaan. [‡] Teho perustui HPV 31:n aiheuttamien CIN 2/3- tai AIS-tapausten vähenemiseen [§] Teho perustui HPV 31:n, 33:n, 52:n ja 58:n aiheuttamien CIN 2/3-tai AIS-tapausten vähenemiseen Sisältää tutkimuksessa identifioidut HPV-tyypit 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, ja 59, joita ei ole rokotteessa.				

Teho 24–45-vuotiailla naisilla

Gardasilin teho 24–45-vuotiailla naisilla arvioitiin yhdessä lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasin III kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 019, Future III), jossa oli mukana 3817 naista. Heidät otettiin mukaan tutkimukseen ja rokotettiin ilman HPV-infektion toteamiseksi tehtävää ennakkoseulontaa.

Ensisijainen tehopäätetapahtuma oli HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 ja HPV-tyypeistä 16 tai 18 johtuvien kroonisten infektioiden (6 kuukauden määritelmä), genitaalialueen kondyloomien, ulkosynnytin- ja emätinlimakalvomuutosten ja CIN-asteiden (kaikki voimakkuusasteet), AIS:n sekä kohdunkaulan kokonaisilmaantuvuus. Tutkimuksen seuranta-ajan mediaanikesto oli 4,0 vuotta.

Teho naisilla, jotka eivät olleet infektoituneet rokotteen HPV-tyypillä (tai tyypeillä)

Alkuanalyysit rokotteen HPV-tyyppien (HPV 6, 11, 16 ja 18) tehokkuudesta tehtiin PPE-ryhmässä (PPE = per protocol efficacy) (ts. kaikki kolme rokotusta vuoden sisällä tutkimukseen kirjautumisesta, ei suuria poikkeamia tutkimussuunnitelmasta eikä infektiota rokotetyypin (-tyyppien) HP-viruksilla ennen ensimmäistä annosta eikä kuukauden aikana kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukausi)). Tehon arviointi alkoi 7. kuukauden käynnin jälkeen. Kaikkiaan 67 % tutkittavista ei ollut infektoitunut (PCR-negatiivinen ja seronegatiivinen) millään neljästä HPV-tyypistä tutkimukseen kirjautumisen hetkellä.

Gardasilin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvien kroonisten infektioiden, genitaalialueen kondyloomien, ulkosynnytin- ja emätinmuutosten ja CIN-asteiden (kaikki voimakkuusasteet), AIS:n sekä kohdunkaulan kokonaisilmaantuvuutta vastaan oli 88,7 % (95 % CI: 78,1, 94,8).

Gardasilin teho HPV-tyypeistä 16 ja 18 johtuvien kroonisten infektioiden, genitaalialueen kondyloomien, ulkosynnytin- ja emätinmuutosten ja CIN-asteiden, kaikki voimakkuusasteet, AIS:n sekä kohdunkaulasyövän kokonaisilmaantuvuutta vastaan oli 84,7 % (95 % CI: 67,5, 93,7)

Teho naisilla, joilla oli tai ei ollut aiempaa HPV 6-, 11-, 16- tai 18-infektiota tai -sairautta

Koko tutkimusryhmään (ITT-väestö) kuului naisia riippumatta heidän ensimmäisen päivän HPV-lähtöstatuksestaan. He saivat vähintään yhden rokotteen, ja tapauslaskenta alkoi heillä 1. päivästä. Tämä tutkimusryhmä muistuttaa läheisesti yleistä naisväestöä HPV-infektioiden tai -sairauksien esiintyvyyden suhteen tutkimuksen alkaessa.

Gardasilin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvien kroonisten infektioiden, genitaalialueen kondyloomien, ulkosynnytin- ja emätinmuustosten ja CIN-asteiden, (kaikki voimakkuusasteet), AIS:n sekä kohdunkaulan kokonaisilmaantuvuutta vastaan oli 47,2 % (95 % CI: 33,5, 58,2).

Gardasilin teho HPV-tyypeistä 16 ja 18 johtuvien kroonisten infektioiden, genitaalialueen kondyloomien, ulkosynnytin- ja emätinmuustosten ja CIN-asteiden, (kaikki voimakkuusasteet), AIS:n sekä kohdunkaulan kokonaisilmaantuvuutta vastaan oli 41,6 % (95 % CI: 24,3, 55,2).

Teho 16–45-vuotiailla naisilla, joilla oli näyttöä aiemmasta rokotteessa käytettävän HPV-tyypin infektiosta (seropositiiivinen), joka ei ollut enää havaittavissa rokotusten alkaessa (PCR-negatiivinen)

Analysoitaessa *post hoc* (vähintään yhden rokotuksen saaneita) henkilöitä, joilla oli näyttöä aiemmasta rokotteesta käytetyn HPV-tyypin infektiosta (seropositiiivinen), joka ei ollut enää havaittavissa (PCR-negatiivinen) rokotusten alkaessa, Gardasilin teho saman HPV-tyypin aiheuttamien muutosten ehkäisyssä oli 100 % (95 % CI: 62,8, 100,0; 0 vs 12 tapausta [n= 2572 poolatuissa tutkimuksissa nuorilla naisilla]) HPV-tyypeistä 6, 11, 16 ja 18 johtuvissa CIN 2/3-, VIN 2/3-, VaIN 2/3- ja genitaalialueen kondyloomatapauksissa 16–26-vuotiailla naisilla ja 68,2 % (95 % CI: 17,9, 89,5; 6 vs 20 tapausta [n=832 tutkimuksissa tutkimuksissa, joissa oli mukana nuoria ja aikuisia naisia]) HPV-tyypeistä 16 ja 18 johtuvista pitkittyneistä infektiosta 16–45-vuotiailla naisilla.

Teho 16–26-vuotiailla miehillä

Tehoa arvioitiin HPV-tyypeistä 6, 11, 16 ja 18 johtuvia ulkoisten genitaalialueen kondyloomia vastaan, peniiliä/perineaalista/perianaalista intraepiteeliaalista neoplasiaa (PIN, asteet 1/2/3) ja kroonista infektiota vastaan.

Gardasilin tehoa 16–26-vuotiailla miehillä arvioitiin yhdessä lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasin III kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 020), jossa oli mukana 4055 miestä. Heidät otettiin mukaan tutkimukseen ja rokotettiin ilman HPV-infektion toteamiseksi tehtävää ennakkoseulontaa. Tutkimuksen keskimääräinen seuranta-aika oli 2,9 vuotta.

Tehoa peräaukon intraepiteeliaalista neoplasiaa (AIN, asteet 1/2/3), anaalisyöpää ja kroonista intra-anaalista infektiota vastaan arvioitiin 598 miehestä (MSM, men having sex with men) koostuvassa alaryhmällä (Gardasil = 299; plasebo = 299) (tutkimussuunnitelma 020).

MSM-ryhmään kuuluvilla on suurentunut riski saada anaalialueen HPV-infektio muuhun väestöön verrattuna; rokotuksen absoluuttisen hyöty anaalisyövän ehkäisyssä yleisessä väestössä odotetaan olevan vähäinen.

HIV-infektio oli poissulkemisperuste (ks. myös kohta 4.4).

Teho miehillä, jotka eivät olleet infektioituneet rokotteen HPV-tyypeillä

Alkuanalyysit rokotteen HPV-tyyppien (HPV 6, 11, 16 ja 18) tehokkuudesta tehtiin PPE-ryhmässä (PPE = per protocol efficacy) (n = kaikki kolme rokotusta vuoden sisällä tutkimukseen kirjautumisesta, ei suuria poikkeamia tutkimussuunnitelmasta eikä infektiota rokotetyypin (-tyyppien) HP-virusilla ennen ensimmäistä annosta eikä kuukauden aikana kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukausi)). Tehon arviointi alkoi 7. kuukauden käynnin jälkeen. Kaikkiaan 83 % miehistä (87 %

heteroseksuaalisista tutkimushenkilöistä ja 61 % MSM-tutkimushenkilöistä) ei ollut infektoitunut (PCR-negatiivinen ja seronegatiivinen) millekään neljästä HPV-tyypistä tutkimukseen kirjautumisen hetkellä.

Peräaukon intraepiteelistä neoplasiaa (AIN, asteet 2/3 eli keskivaikeasta vaikeaan dysplasiaan) käytettiin kliinisissä tutkimuksissa korvikemuuttujana anaalisyövälle.

Taulukossa 5 esitetään tehotulokset relevanteista päätetapahtumista, jotka analysoitiin tutkimuksen päätyttyä (keskimääräinen seuranta-aika = 2,4 vuotta) PPE-väestöryhmässä. Tehoa PIN asteita 1/2/3 vastaan ei voitu osoittaa.

Taulukko 5: Gardasilin teho ulkoisia genitaalialueen limakalvomuutoksia vastaan 16–26-vuotiaiden miesten PPE-väestöryhmässä

Päätetapahtuma	Gardasil		Plasebo		% teho (95 % CI)
	N	Tapausten määrä	N	Tapausten määrä	
HPV-tyypeistä 6/11/16/18 johtuvat ulkoiset genitaalialueen leesiot					
Ulkoiset genitaalialueen limakalvomuutokset	1394	3	1404	32	90,6 (70,1 98,2)
Genitaalialueen kondyloomat	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

*PPE-ryhmään kuuluvat saivat kaikki kolme rokotusta vuoden sisällä tutkimukseen kirjautumisesta. Heillä ei ollut suuria poikkeamia tutkimussuunnitelmasta eikä infektiota rokotetyypin (-tyyppien) HP-viruksilla ennen ensimmäistä annosta eikä kuukauden aikana kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukausi).

Tutkimuksen päätyttyä tehdyssä anaalileesioita koskevassa analyysissä MSM-ryhmässä (keskimääräinen seuranta-aika oli 2,15 vuotta), rokotteen ehkäisevä vaikutus HPV-tyypeistä 6, 11, 16 ja 18 johtuvaa AIN 2/3:a vastaan oli 74,9 % (95 % CI: 8,8; 95,4; 3/194 vs. 13/208) ja HPV-tyypeistä 16 ja 18 johtuvaa AIN 2/3:a vastaan 86,6 % (95 % CI: 0,0; 99,7; 1/194 vs. 8/208).

Teho miehillä, joilla oli tai ei ole ollut aiempaa HPV-tyyppien 6, 11, 16 tai 18 aiheuttamaa infektiota tai sairautta

Täyden analyysin väestöryhmään kuului 1. päivänä HPV-statuksesta riippumatta miehiä, jotka saivat vähintään yhden rokoteannoksen ja joilla tapausten laskenta alkoi 1. päivänä. Tutkimukseen kirjautumishetkellä tämä väestöryhmä muistuttaa läheisesti yleistä miesväestöä HPV-infektion tai sairauksien suhteen.

Gardasilin teho HPV 6/11/16/18 johtuvia ulkoisten genitaalialueen kondyloomia vastaan oli 68,1 % (95 % CI: 48,8; 79,3).

Gardasilin teho HPV-tyyppien 6, 11, 16 tai 18 aiheuttamaa AIN 2/3:a vastaan MSM-alaryhmässä oli 54,2 % (95 % CI: 18,0; 75,3; 18/275 vs. 39/276) ja HPV-tyyppien 16 tai 18 aiheuttamaa AIN 2/3:a vastaan 57,5 % (95 % CI: -1,8; 83,9; 8/275 vs. 19/276 tapausta).

Suoja HPV:n kokonaistautitaakkaa vastaan 16–26-vuotiailla miehillä

Gardasilin teho ulkoisia genitaalialueen limakalvomuutoksia vastaan arvioitiin ensiannoksen jälkeen 2545 henkilöllä, jotka olivat mukana faasin III tehokkuustutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 020). Niiden miesten joukossa, joilla ei ollut 14 yleisen HPV-tyypin aiheuttamaa infektiota, Gardasilin antaminen vähensi rokotteen tai muiden HPV-tyyppien aiheuttamia ulkoisia sukuelinten limakalvomuutoksia 81,5 %:lla (95 % CI: 58,0; 93,0). Täyden analyysin väestöryhmässä (Full Analysis Set, FAS) rokotuksen hyöty ulkoisten genitaalialueiden limakalvomuutosten kokonaisinsidenssiin oli alhaisempi, 59,3 % (95 % CI: 40,0; 72,9), sillä Gardasil ei vaikuta niiden infektioiden tai tautien kulkuun, jotka ovat läsnä rokotusten alkaessa.

Vaikutus biopsioihin ja hoitotoimenpiteisiin

Gardasilin vaikutusta biopsioiden ja ulkoisen genitaalialueiden limakalvomuutosten hoitotoimenpiteiden määrään HPV-tyypistä riippumatta tutkittiin 2545 henkilöllä, jotka olivat mukana tutkimussuunnitelmassa 020. Väestöryhmässä, jolla ei ollut HPV-infektiota (ei 14 yleisintä HPV-tyyppiä), Gardasil vähensi biopsioiden määrää 54,2 %:lla (95 % CI: 28,3; 71,4) ja hoitotoimenpiteiden määrää 47,7 %:lla (95 % CI: 18,4; 67,1) tutkimuksen päätyttyä. FAS-väestöryhmässä vastaava lasku oli 45,7 % (95 % CI: 29,0; 58,7) ja 38,1 % (95 % CI: 19,4; 52,6).

Immunogeenisuus

Immuunivasteen mittaaminen

HPV-rokotteille ei ole määritetty suojatehoon liittyvää minimivasta-ainetasoa.

Gardasilin immunogeenisuuden määrittämiseen osallistui 20 132 (Gardasil n = 10 723; lumerokote n = 9409) tyttöä ja naista, joiden ikä vaihteli 9 ja 26 vuoden välillä, 5417 (Gardasil n = 3109; lumerokote n = 2308) iältään 9–26-vuotiasta poikaa ja miestä sekä 3819 iältään 24–45-vuotiasta naista (Gardasil n = 1911, lumerokote n = 1908).

Kunkin rokotteen HPV-tyyppin immunogeenisuuden arviointiin käytettiin tyyppille ominaista immuunimittausmenetelmää, kompetitiivista Luminex-pohjaista immuunogeenisuuden arviointia (cLIA), jossa käytettiin tyyppille ominaisia standardeja. Tällä menetelmällä mitataan vasta-aineet yksittäistä neutralisoivaa epitooppia vastaan kullekin yksittäiselle HPV-tyypille erikseen.

Immuunivasteet Gardasilille kuukauden kuluttua 3. rokotteannoksesta

Kliinisessä tutkimuksessa 16–26-vuotiaiden naisten ryhmässä tutkitut muuttuivat seropositiivisiksi HPV-vasta-aineiden suhteen kuukauden kuluttua kolmannelta rokotteannoksesta seuraavasti: anti-HPV 6 (99,8 %), anti-HPV 11 (99,8 %), anti-HPV 16 (99,8 %) ja anti-HPV-18 (99,5 %). Kliinisessä tutkimuksessa 24–45-vuotiaiden naisten ryhmässä tutkitut muuttuivat seropositiivisiksi HPV-vasta-aineiden suhteen kuukauden kuluttua kolmannelta rokotteannoksesta seuraavasti: anti-HPV 6 (98,4 %), anti-HPV 11 (98,1 %), anti-HPV 16 (98,8 %) ja anti-HPV-18 (97,4 %). Kliinisessä tutkimuksessa 16–26-vuotiaiden miesten ryhmässä tutkitut muuttuivat seropositiivisiksi HPV-tyypeille kuukauden kuluttua kolmannelta rokotteannoksesta seuraavasti: anti-HPV 6 (98,9 %), anti-HPV 11 (99,2 %), anti-HPV 16 (98,8 %) ja anti-HPV 18 (97,4 %). HPV-vasta-ainepitoisuuksien geometriset keskiarvot (Geometric Mean Titres, GMT) olivat korkeita kaikissa Gardasilia saaneissa ikäryhmissä kuukausi kolmannen rokotteannoksen jälkeen.

Kuten oli odotettavissa, 24–45-vuotiailla naisilla (tutkimussuunnitelma 019) havaittiin alhaisemmat vasta-ainetitterit kuin 16–26-vuotiailla naisilla.

HPV-vasta-ainetasot niillä lumeryhmän henkilöillä, jotka olivat parantuneet HPV-infektiosta (seropositiivinen ja PCR-negatiivinen), olivat olennaisesti alhaisemmat kuin rokotteen indusoimat tasot. Lisäksi HPV-vasta-ainetasot (GMT:t) pysyivät rokotetuilla henkilöillä serostatuksen raja-arvoissa tai niiden yläpuolella vaiheen III tutkimusten pitkäaikaisen seurannan aikana (ks. alla ”Gardasilin immuunivasteen pysyvyys kliinisissä tutkimuksissa”).

Gardasilin tehon ekstrapoloiminen naisista tyttöihin

Kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 016) Gardasilin immunogeenisuutta verrattiin 10–15-vuotiaiden tyttöjen sekä 16–23-vuotiaiden naisten välillä. Rokoteryhmästä 99,1–100 % muuttui seropositiivisiksi kaikille rokotteen serotyypeille kuukausi kolmannen rokotteannoksen jälkeen.

Taulukossa 6 verrataan HPV 6, 11, 16 ja 18 vasta-ainepitoisuuksien geometrisia keskiarvoja kuukausi kolmannen annoksen jälkeen 9–15-vuotiaiden tyttöjen ja 16–26-vuotiaiden naisten välillä.

Taulukko 6: Immunogeenisuuden ekstrapolominen 9–15-vuotiaiden tyttöjen ja 16–26-vuotiaiden

naisten välillä PPE- väestöryhmä), perustuu cLIA:lla mitattuihin vasta-ainepitoisuuksiin

	9–15-vuotiaat tytöt (Tutkimussuunnitelmat 016 ja 018)		16–26-vuotiaat naiset (Tutkimussuunnitelmat 013 ja 015)	
	n	GMT (95 % CI)	N	GMT (95 % CI)
HPV 6	915	921 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2355	766 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)
GMT-pitoisuuksien geometriset keskiarvot, mMU/ml (mMU= milli-Merck-yksikköä)				

HPV-vasta-ainevasteet 7. kuukautena 9–15-vuotiailla tytöillä eivät olleet huonompia kuin HPV-vasta-ainevasteet 16–26-vuotiailla naisilla, joille teho määritettiin faasin III tutkimuksissa.

Immunogeenisuus liittyi ikään, ja 7. kuukautena HPV-vasta-ainetasot olivat merkittävästi korkeammat alle 12-vuotiailla henkilöillä kuin sitä vanhemmilla.

Gardasilin teho 9–15-vuotiailla tytöillä päätellään tämän immunogeenisuuden ekstrapoloinnin perusteella.

Gardasilin tehon ekstrapoloiminen nuorista miehistä poikiin

Kolmessa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelmat 016, 018 ja 020) Gardasilin immunogeenisuutta verrattiin 9–15-vuotiaiden poikien sekä 16–26-vuotiaiden miesten välillä. Rokoteryhmästä 97,4–99,9 % muuttui seropositiviseksi kaikille rokotteen serotyypeille kuukauden kuluessa kolmannen rokoteannoksen jälkeen.

Taulukossa 7 verrataan HPV 6, 11, 16 ja 18 vasta-ainepitoisuuksien geometrisiä keskiarvoja kuukausi kolmannen annoksen jälkeen 9–15-vuotiaiden poikien ja 16–26-vuotiaiden nuorten miesten välillä.

Taulukko 7: Immunogeenisyyden ekstrapoloiminen 9–15-vuotiaiden poikien ja 16–26-vuotiaiden miesten välillä (PPE-väestöryhmä), perustuu cLIA:lla mitattuihin vasta-ainepitoisuuksiin

	9–15-vuotiaat pojat		16–26-vuotiaat miehet	
	N	GMT (95 % CI)	n	GMT (95 % CI)
HPV 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243, 2575)
HPV 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)

GMT-pitoisuuksien geometriset keskiarvot, mMU/ml (mMU = milli-Merck-yksikköä)

HPV-vasta-ainevasteet 7. kuukautena 9–15-vuotiailla pojilla eivät olleet huonompia kuin HPV-vasta-ainevasteet 16–26-vuotiailla miehillä, joille tehokkuus määritettiin faasin III tutkimuksissa. Immunogeenisuus liittyi ikään ja 7. kuukautena HPV-vasta-ainetasot olivat merkittävästi korkeammat nuoremmilla henkilöillä.

Gardasilin tehokkuus 9–15-vuotiailla pojilla päätellään tämän immunogeenisuuden ekstrapoloinnin perusteella.

Gardasilin immuunivasteen pysyvyys kliinisissä tutkimuksissa

16–26-vuotiaiden naisten tutkimuksessa immunogeenisuuden seuranta-aika oli pisin tutkimussuunnitelmassa 007, jossa havaittiin HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 vasta-ainepitoisuuksien geometrinen keskiarvojen (GMT) olevan korkeimmillaan 7. tutkimuskuukauden kohdalla. GMT-arvot laskivat 24. kuukauteen asti ja vakiintuivat sen jälkeen vähintään 60. kuukauteen asti. Kolmen annoksen jälkeistä immuniteetin tarkkaa kestoa ei ole määritetty.

Faasi III -tutkimusten päätyttyä 16–26-vuotiailla naisilla Gardasilia tutkimussuunnitelman mukaan saaneista henkilöistä oli 90 % seropositiivisia HPV-6-tyypille, 95 % HPV-11-tyypille, 98 % HPV-16-tyypille ja 60 % HPV-18-tyypille kompetitiivisen Luminex-pohjaisen immunogeenisuutta mittaavan menetelmän mukaan (cLIA).

Faasi III -tutkimuksessa 24–45-vuotiailla naisilla 4,0 vuoden mediaaniseuranta-ajan jälkeen Gardasilia tutkimussuunnitelman mukaan saaneista henkilöistä oli 91,5 % seropositiivisia HPV-6-tyypille, 92,0 % HPV-11-tyypille, 97,4 % HPV-16-tyypille, ja 47,9 % HPV-18-tyypille kompetitiivisen Luminex-pohjaisen immunogeenisuutta mittaavan menetelmän mukaan (cLIA).

Faasi III -tutkimuksessa 16–26-vuotiailla miehillä 2,9 vuoden keskimääräisen seuranta-ajan jälkeen Gardasilia tutkimussuunnitelman mukaan saaneista henkilöistä 88,9 % oli seropositiivisia HPV-6-tyypille, 94,0 % HPV-11-tyypille, 97,9 % HPV-16-tyypille ja 57,1 % HPV-18-tyypille kompetitiivisen Luminex-pohjaisen immunogeenisuuden arvioinnin (cLIA) mukaan.

Iältään 16–45-vuotiailla naisilla ja 16–26-vuotiailla miehillä suoritetuissa pidemmän aikavälin seurantatutkimuksissa henkilöillä, jotka olivat tutkimuksen lopussa edelleen seronegatiivisia HPV-6-, HPV-11-, HPV-16 ja HPV-18-tyypille kompetitiivisen Luminex-pohjaisen immunogeenisuuden arvioinnin (cLIA) mukaan, oli suoja kliinistä tautia vastaan.

Näyttö anamnestisesta (immunologisen muistin) immuunivasteesta

Näyttö anamnestisesta vasteesta todettiin niillä rokotetuilla naisilla, jotka olivat seropositiivisia vastaavalle HPV-tyypille (-tyypeille) ennen rokotusta. Lisäksi niiden rokotettujen naisten alaryhmä, jotka saivat tehosteannoksen Gardasilia viiden vuoden päästä rokotusten aloittamisesta, kehittivät nopean ja voimakkaan anamnestisen vasteen, joka ylitti kuukausi kolmannen rokoteannoksen jälkeen havaitut HPV-vasta-aineiden GMT-arvot.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Erityistä ihmiseen kohdistuvaa vaaraa ei tullut esille yksittäisannoksen ja toistuvien annosten toksisuutta ja paikallista siedettävyyttä koskevassa tutkimuksessa.

Gardasil indusoi spesifejä vasta-aineita HPV-tyyppejä 6, 11, 16 ja 18 vastaan tiineillä rotilla, jotka saivat yhden tai useampia injektioita lihakseen. Vasta-aineet kaikkia neljää HPV-tyyppiä vastaan siirtyivät jälkeläisiin tiineyden ja mahdollisesti imetyksen aikana. Hoidosta aiheutuvia vaikutuksia kehitykseen, käyttäytymiseen, jälkeläisten tuottamiseen tai jälkeläisten hedelmällisyyteen ei ollut.

Urosrotille annettavalla täydellä ihmisen annoksella (120 mcg proteiinia) ei ollut vaikutusta jälkeläisten tuottamiseen mukaan lukien hedelmällisyys, siittiöiden määrä ja liikkuvuus, eikä kiveksissä havaittu rokotteesta johtuvia ulkoisia tai histomorfologisia muutoksia tai muutoksia kivesten painossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
L-histidiini
Polysorbaatti 80
Natriumboraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

Adjuvantit, katso kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Varastointia koskevat erikoisvarotoimenpiteet

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C)

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

0,5 ml suspensiota esitötetyssä ruiskussa (lasia), männän tulppa (silikonoitua Fluro Tec-pinnoitettua bromibutyylilastomeeria tai pinnoittamatonta klooributyylilastomeeria) ja kärjen korkki (bromibutyylia), neulansuojusmekanismien kanssa, ilman neulaa tai yhden tai kahden neulan kanssa. Pakkauskoot ovat 1, 10 ja 20.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muu käsittely

- Gardasil on saatavana esitötetyssä ruiskussa valmiina käytettäväksi lihaksensisäiseen (i.m.) injektioon, mieluiten olkavarren hartialihaksen alueelle.
- Jos pakkauksessa on 2 eripituista neulaa, valitse potilaasi kokoon ja painoon sopiva neula i.m.-antoa varten.
- Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti vierashiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen rokotteen antamista. Hävitä valmiste, jos siinä on vierashiukkasia tai sen väri on muuttunut. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Esitötetyn ruiskun käyttäminen

Ravista hyvin ennen käyttöä. Kiinnitä neula kiertämällä se myötöpäivään kunnes se on tiukasti kiinni ruiskussa. Anna annos kokonaisuudessaan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/357/003
EU/1/06/357/004
EU/1/06/357/005
EU/1/06/357/006
EU/1/06/357/007
EU/1/06/357/008

EU/1/06/357/019
EU/1/06/357/020
EU/1/06/357/021

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.syyskuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19. joulukuuta 2011

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