

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon  
Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte  
9-valent vaksine mot humant papillomavirus (rekombinant, adsorbent)

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dose (0,5 ml) inneholder ca.:

Humant papillomavirus <sup>1</sup> Type 6 L1 protein <sup>2,3</sup>	30 mikrogram
Humant papillomavirus <sup>1</sup> Type 11 L1 protein <sup>2,3</sup>	40 mikrogram
Humant papillomavirus <sup>1</sup> Type 16 L1 protein <sup>2,3</sup>	60 mikrogram
Humant papillomavirus <sup>1</sup> Type 18 L1 protein <sup>2,3</sup>	40 mikrogram
Humant papillomavirus <sup>1</sup> Type 31 L1 protein <sup>2,3</sup>	20 mikrogram
Humant papillomavirus <sup>1</sup> Type 33 L1 protein <sup>2,3</sup>	20 mikrogram
Humant papillomavirus <sup>1</sup> Type 45 L1 protein <sup>2,3</sup>	20 mikrogram
Humant papillomavirus <sup>1</sup> Type 52 L1 protein <sup>2,3</sup>	20 mikrogram
Humant papillomavirus <sup>1</sup> Type 58 L1 protein <sup>2,3</sup>	20 mikrogram

<sup>1</sup>Humant papillomavirus = HPV.

<sup>2</sup>L1-protein i form av viruslignende partikler produsert i gjærceller (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stamme 1895)) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

<sup>3</sup>Adsorbent på amorft aluminiumhydroksyfosfatadjuvans (0,5 milligram Al).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon.  
Klar væske med hvitt bunnfall.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Gardasil 9 er indisert for aktiv immunisering av personer fra 9 år mot følgende HPV-sykdommer:

- Premaligne lesjoner og kreft i livmorhals, vulva, vagina og anus forårsaket av HPV-typer som vaksinen dekker.
- Kjønnsvorter (*Condyloma acuminata*) forårsaket av spesifikke HPV-typer.

Se pkt. 4.4 og 5.1 for viktig informasjon vedrørende data som understøtter disse indikasjonene.

Gardasil 9 skal brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Personer i alderen 9 til og med 14 år på tidspunktet for første injeksjon

Gardasil 9 kan administreres i henhold til en 2-doseplan (0, 6-12 måneder) (se pkt. 5.1). Den andre dosen bør administreres mellom 5 og 13 måneder etter første dose. Hvis den andre vaksinedosen administreres tidligere enn fem måneder etter første dose, skal en tredje dose alltid administreres.

Gardasil 9 kan administreres i henhold til en 3-doseplan (0, 2, 6 måneder). Den andre dosen bør administreres minst én måned etter den første dosen, og den tredje dosen bør administreres minst 3 måneder etter den andre dosen. Alle tre doser bør gis innen en periode på 1 år.

*Personer i alderen 15 år eller eldre ved tidspunktet for første injeksjon*

Gardasil 9 bør administreres i henhold til en 3-doseplan (0, 2, 6 måneder).

Den andre dosen bør administreres minst én måned etter den første dosen og den tredje dosen bør administreres minst 3 måneder etter den andre dosen. Alle tre doser bør gis innen en periode på 1 år.

Gardasil 9 skal brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

Det anbefales at personer som får en første dose med Gardasil 9 fullfører vaksinasjonsplanen med Gardasil 9 (se pkt. 4.4).

Behovet for en boosterdose er ennå ikke fastslått.

Studier med et blandet regime (byttbarhet) med HPV-vaksiner er ikke utført med Gardasil 9.

Personer som tidligere er vaksinert med et 3-doseregime med en kvadrivalent vaksine som beskytter mot HPV-typene 6, 11, 16 og 18 (Gardasil), heretter kalt qHPV-vaksine, kan få 3 doser med Gardasil 9 (se pkt. 5.1). I noen land var qHPV-vaksinen også kjent som Silgard.

*Pediatrisk populasjon (barn < 9 år)*

Sikkerhet og effekt av Gardasil 9 hos barn under 9 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1).

#### Administrasjonsmåte

Vaksinen skal administreres som intramuskulær injeksjon. Foretrukket område er overarmens deltamuskel eller i det øvre anterolaterale området på låret.

Gardasil 9 må ikke injiseres intravaskulært, subkutant eller intradermalt. Vaksinen skal ikke blandes i den samme sprøyten som andre vaksiner eller oppløsninger.

For instruksjoner om håndtering av vaksinen før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Personer med overfølsomhet etter tidligere administrering av Gardasil 9 eller Gardasil/Silgard skal ikke få Gardasil 9.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Ved beslutningen om å vaksinere en person bør risikoen for tidligere HPV-eksponering og den potensielle nytten av vaksinasjonen tas i betraktning.

Som med alle injiserbare vaksiner bør hensiktsmessig medisinsk behandling og overvåkning alltid være lett tilgjengelig i tilfelle det oppstår sjeldne anafylaktiske reaksjoner etter at vaksinen er gitt.

Synkope (besvimelse), iblant forbundet med å falle, kan forekomme etter, eller til og med før, enhver vaksinasjon, spesielt hos ungdom som en psykogen reaksjon på injeksjonen. Dette kan ledsages av en rekke nevrologiske tegn som forbigående synsforstyrrelser, parestesi og tonisk-kloniske bevegelser i ben og armer under restitusjon. Vaksinerte personer skal derfor observeres i ca. 15 minutter etter vaksinasjon. Det er viktig at det foreligger prosedyrer for å forhindre skade fra besvimelser.

Vaksinasjon bør utsettes hos personer som lider av en akutt og alvorlig febersykdom. En mindre infeksjon som f.eks. en lett infeksjon i øvre luftveier eller lav feber er ikke en kontraindikasjon for immunisering.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at vaksinasjon med Gardasil 9 fører til beskyttelse hos alle som får vaksinen.

Vaksinen vil bare beskytte mot sykdommer som er forårsaket av HPV-typene som vaksinen er rettet mot (se pkt. 5.1). Derfor bør man fortsatt ta hensiktsmessige forholdsregler for beskyttelse mot seksuelt overførbare sykdommer.

Vaksinen er kun til profylaktisk bruk og har ingen effekt på aktiv HPV-infeksjon eller etablert klinisk sykdom. Vaksinen er ikke vist å ha en terapeutisk effekt. Vaksinen er derfor ikke indisert som behandling av livmorhals-, vulva-, vaginal- og analkreft, høygradige livmorhals-, vulva-, vaginale og analdysplastiske lesjoner eller kjønnsvorter. Den er heller ikke beregnet til å hindre utviklingen av andre etablerte HPV-relaterte lesjoner.

Hvis en person på vaksinasjonstidspunktet er smittet med en av HPV-typene som finnes i vaksinen, vil ikke Gardasil 9 beskytte mot lesjoner forårsaket av denne typen.

Vaksinasjon er ikke en erstatning for regelmessig cervixscreening. Ingen vaksine er 100 % effektiv og Gardasil 9 vil ikke gi beskyttelse mot alle HPV-typer, eller mot eksisterende HPV-infeksjoner ved vaksinasjonstidspunktet. Regelmessig cervixscreening er fortsatt veldig viktig og skal følge lokale anbefalinger.

Det finnes ingen data på bruken av Gardasil 9 hos personer nedsatt immunrespons. Sikkerheten og immunogeniteten til en qHPV-vaksine er vurdert hos personer i alderen 7 til 12 år som er smittet med humant immunsviktvirus (HIV) (se pkt. 5.1).

Personer med nedsatt immunrespons, enten det er på grunn av potent immunosuppressiv behandling, en genetisk defekt, HIV-infeksjon eller av andre årsaker, kan ha redusert respons på vaksinen.

Vaksinen bør gis med forsiktighet til personer med trombocytopeni eller en hvilken som helst koagulasjonssykdom fordi blødning kan oppstå etter en intramuskulær injeksjon hos slike personer.

Det pågår langtids oppfølgingsstudier for å fastslå varigheten av beskyttelsen (se pkt. 5.1).

Det eksisterer ingen sikkerhets-, immunogenitets- eller effektdata som støtter byttbarhet av Gardasil 9 med bivalente eller kvadrivalente HPV-vaksiner.

#### Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Sikkerhet og immunogenitet hos personer som har fått immunglobuliner eller blodprodukter i løpet av de siste 3 månedene før vaksinasjon er ikke studert i kliniske studier.

### Bruk sammen med andre vaksiner

Gardasil 9 kan administreres samtidig med en kombinert boostervaksine som inneholder difteri (d) og tetanus (T) med enten pertussis [acellulær, komponent] (ap) og/eller poliomyelitt [inaktivert] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV-vaksiner) uten signifikant interferens med antistoffrespons for noen av komponentene i hver av vaksinene. Dette er basert på resultatene fra en klinisk studie der en kombinert dTap-IPV-vaksine ble administrert samtidig med den første dosen med Gardasil 9 (se pkt. 4.8).

### Bruk sammen med hormonelle prevensjonsmidler

I kliniske studier brukte 60,2 % av kvinner i alderen 16 til 26 år som fikk Gardasil 9 hormonelle prevensjonsmidler i vaksinasjonsperioden i de kliniske studiene. Bruk av hormonelle prevensjonsmidler syntes ikke å påvirke de typespesifikke immunresponsene på Gardasil 9.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

En stor mengde data fra gravide kvinner (mer enn 1000 tilfeller med gravide kvinner) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksisitet for Gardasil 9 (se pkt. 5.1).

Dyrestudier indikerer ingen reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Disse dataene er imidlertid ikke tilstrekkelige til å anbefale bruk av Gardasil 9 under graviditet. Vaksinasjon bør utsettes til etter fullført graviditet (se pkt. 5.1).

### Amming

Gardasil 9 kan brukes under amming.

Til sammen 92 kvinner ammet under vaksinasjonsperioden i de kliniske studiene med Gardasil 9 hos kvinner i alderen 16 til 26 år. I studiene var immunogeniteten av vaksinen sammenlignbar mellom ammende kvinner og kvinner som ikke ammet. I tillegg var bivirkningsprofilen for ammende kvinner sammenlignbar med den man finner hos kvinner i den totale befolkningen. Det ble ikke rapportert om noen vaksinerelaterte alvorlige bivirkninger hos spedbarn som diet i vaksinasjonsperioden.

### Fertilitet

Det finnes ingen data hos mennesker på effekten av Gardasil 9 på fertilitet. Dyrestudier antyder ingen skadelige effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Gardasil 9 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av effektene som er nevnt i pkt. 4.8 «Bivirkninger» kan imidlertid påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### A. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I 7 kliniske studier ble Gardasil 9 administrert på inklusjonsdagen og omtrent 2 og 6 måneder senere. Sikkerheten ble evaluert ved bruk av et «rapporteringskort for vaksiner» (VRC) til overvåking i 14 dager etter hver injeksjon av Gardasil 9. I alt 15776 personer (10495 personer i alderen 16 til 26 år og 5281 ungdommer i alderen 9 til 15 år ved inklusjon) fikk Gardasil 9. Få personer (0,1 %) avbrøt

studien på grunn av bivirkninger.

I en av disse kliniske studiene som inkluderte 1053 friske ungdommer i alderen 11 til 15 år, viste administrering av den første dosen Gardasil 9 samtidig med en kombinert boostervaksine mot difteri, tetanus, pertussis [acellulær, komponent] og poliomyelitt [inaktivert] at det ble rapportert om flere tilfeller av reaksjoner på injeksjonsstedet (opphevning, erytem), hodepine og feber. De observerte forskjellene var < 10 % og hos majoriteten av personene ble bivirkningene rapportert som milde til moderate i intensitet (se pkt. 4.5).

I en klinisk studie som inkluderte 640 personer i alderen 27 til 45 år og 570 personer i alderen 16 til 26 år som fikk Gardasil 9, var sikkerhetsprofilen for Gardasil 9 sammenlignbar mellom de to aldersgruppene.

De vanligste bivirkningene som ble observert med Gardasil 9 var reaksjoner på injeksjonsstedet (84,8 % av de vaksinerte innen 5 dager etter enhver vaksinasjonsavtale) og hodepine (13,2 % av de vaksinerte innen 15 dager etter enhver vaksinasjonsavtale). Disse bivirkningene var vanligvis milde til moderate i intensitet.

#### B. Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene er kategorisert etter følgende frekvenskonvensjon:

- Svært vanlige ( $\geq 1/10$ )
- Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )
- Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ )
- Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ )
- Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

#### Kliniske studier

Tabell 1 viser bivirkninger som ble vurdert til å være i det minste muligens relatert til vaksinasjon og observert hos mottakere av Gardasil 9 med en frekvens på minst 1,0 % fra 7 kliniske studier (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 og 009, N=15 776 individer) (se pkt. 5.1 for beskrivelse av de kliniske studiene).

#### Erfaringer etter markedsføring

Tabell 1 inkluderer også bivirkninger som har blitt rapportert spontant fra bruk av Gardasil 9 over hele verden etter markedsføring. Frekvensene ble anslått utifra relevante kliniske studier.

Tabell 1: Bivirkninger etter administrering av Gardasil 9 i kliniske studier\* og bivirkninger fra data etter markedsføring.

<b>Organklassesytem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Lymfeadenopati*
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Hypersensitivitet*
	Ikke kjent	Anafylaktiske reaksjoner*
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Synkope noen ganger ledsaget av tonisk-kloniske bevegelser*
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme
	Mindre vanlige	Oppkast*
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Urtikaria*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Artralgi*, myalgi*

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	På injeksjonsstedet: smerte, hevelse, erytem
	Vanlige	Feber, fatigue. På injeksjonsstedet: pruritus, blåmerker
	Mindre vanlige	Asteni*, frysninger*, malaise*

\*Bivirkninger rapportert etter markedsføring av Gardasil 9. Frekvensen ble anslått utifra relevante kliniske studier. For hendelser som ikke er observert i kliniske studier er frekvensen uttrykt som «Ikke kjent».

### qHPV-vaksine

Tabell 2 inkluderer bivirkninger som er rapportert spontant ved bruk av qHPV-vaksinen etter godkjenning og kan også sees fra erfaringer med Gardasil 9 etter markedsføring. Sikkerhetserfaring etter markedsføring med qHPV-vaksinen er relevant for Gardasil 9 siden begge vaksiner inneholder L1 HPV-proteiner fra 4 av de samme HPV-typene.

Fordi disse bivirkningene er rapportert frivillig fra en populasjon av uviss størrelse, er det ikke mulig å anslå deres frekvens med sikkerhet eller fastslå, for alle hendelsene, en årsakssammenheng med eksponering for vaksine.

Tabell 2: Bivirkninger fra erfaring etter markedsføring med qHPV-vaksine

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Ikke kjent	Cellulitt ved injeksjonsstedet
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Idiopatisk trombocytopenisk purpura
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Anafylaktoide reaksjoner, bronkospasme
Nevrologiske sykdommer	Ikke kjent	Akutt disseminert encefalomyelitt, Guillain-Barrés syndrom

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

Det er ikke rapportert noen tilfeller av overdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vaksiner, Papillomavirusvaksiner, ATC-kode: J07B M03

### Virkningsmekanisme

Gardasil 9 er en ikke-infeksiøs rekombinant 9-valent vaksine med adjuvans. Den er fremstilt av høyt rensede viruslignende partikler (VLP'er) fra hoved-L1-kapsidproteinet fra de samme fire HPV-typene (6, 11, 16 og 18) som i qHPV-vaksinen og av 5 ytterligere HPV-typer (31, 33, 45, 52, 58). Den bruker, som qHPV-vaksinen, amorf aluminiumhydroksyfosfatsulfat som adjuvans. VLPene kan ikke infisere celler, reprodusere eller forårsake sykdom. Effekten av L1-VLP-vaksiner antas å være mediert ved

utviklingen av en humoral immunrespons. Genotypene for vaksinen som består av HPV-typene 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 vil refereres til som HPV-typene i vaksinen.

Basert på epidemiologiske studier, forventes Gardasil 9 å beskytte mot HPV-typene som forårsaker ca. 90 % av tilfellene av livmorhalskreft, mer enn 95 % av tilfellene av adenocarcinoma in situ (AIS), 75-85 % av høygradig cervikal intraepitelial neoplasi (CIN 2/3), 85-90 % av HPV-relatert vulvakreft, 90-95 % av HPV-relatert høygradig intraepitelial neoplasi i vulva (VIN 2/3), 80-85 % av HPV-relatert vaginalkreft, 75-85 % av HPV-relatert høygradig vaginal intraepitelial neoplasi (VaIN 2/3), 90-95 % av HPV-relatert analkreft, 85-90 % av HPV-relatert høygradig anal intraepitelial neoplasi (AIN 2/3) og 90 % av tilfellene av kjønnsvorter.

Indikasjonen for Gardasil 9 er basert på:

- vist effekt av qHPV-vaksine til å forebygge vedvarende infeksjon og sykdom relatert til HPV-typene 6, 11, 16 og 18 hos kvinner i alderen 16 til 45 år og menn i alderen 16 til 26 år.
- vist «non-inferior» immunogenitet mellom Gardasil 9 og qHPV-vaksine for HPV-typene 6, 11, 16 og 18 hos jenter i alderen 9 til 15 år, kvinner og menn i alderen 16 til 26 år. Følgelig kan effekten av Gardasil 9 mot vedvarende infeksjon og sykdom, relatert til HPV-typene 6, 11, 16 eller 18, antas å være sammenlignbar med den av qHPV-vaksinen.
- vist effekt mot vedvarende infeksjon og sykdom, relatert til HPV-typene 31, 33, 45, 52 og 58 hos jenter og kvinner i alderen 16 til 26 år, og
- vist «non-inferior» immunogenitet mot HPV-typene i Gardasil 9 hos gutter og jenter i alderen 9 til 15 år, menn i alderen 16 til 26 år og kvinner i alderen 27 til 45 år, sammenlignet med jenter og kvinner i alderen 16 til 26 år.

### Kliniske studier med Gardasil 9

Effekt og/eller immunogenitet av Gardasil 9 er vurdert i ti kliniske studier. Kliniske studier som vurderer effekten av Gardasil 9 mot placebo var ikke forsvarlig fordi HPV-vaksinasjon er anbefalt og implementert i mange land for beskyttelse mot HPV-infeksjon og sykdom.

Den pivotale kliniske studien (Protokoll 001) vurderte derfor effekten av Gardasil 9 ved bruk av qHPV-vaksine som komparator.

Effekt mot HPV-typene 6, 11, 16 og 18 ble primært vurdert ved bruk av en overføringsstrategi som viste sammenlignbar immunogenitet (målt ved geometriske gjennomsnittstitre [GMT]) av Gardasil 9, sammenlignet med qHPV-vaksine (Protokoll 001, GDS01C/Protokoll 009 og GDS07C/Protokoll 020).

I den pivotale studien Protokoll 001, ble effekten av Gardasil 9 mot HPV-typene 31, 33, 45, 52 og 58 vurdert, sammenlignet med qHPV-vaksine hos kvinner i alderen 16 til og med 26 år (N = 14204: 7099 fikk Gardasil 9, 7105 fikk qHPV-vaksine).

Protokoll 002 vurderte immunogeniteten av Gardasil 9 hos gutter og jenter i alderen 9 til 15 år og kvinner i alderen 16 til 26 år (N = 3066: 1932 jenter, 666 gutter og 468 kvinner fikk Gardasil 9).

Protokoll 003 vurderte immunogeniteten av Gardasil 9 hos menn i alderen 16 til 26 år og kvinner i alderen 16 til 26 år (N = 2515: 1103 heteroseksuelle menn [HM], 313 menn som har sex med menn [MSM] og 1099 kvinner fikk Gardasil 9).

Protokoll 004 vurderte immunogeniteten av Gardasil 9 hos kvinner i alderen 16 til 45 år (N = 1210: 640 kvinner i alderen 27 til 45 år og 570 kvinner i alderen 16 til 26 år).

Protokoll 005 og 007 vurderte Gardasil 9 som ble gitt samtidig med vaksiner som anbefales hos jenter og gutter i alderen 11 til 15 år (N = 2295).

Protokoll 006 vurderte administrering av Gardasil 9 til jenter og kvinner i alderen 12 til 26 år som tidligere var vaksinerte med qHPV-vaksine (N = 921: 615 fikk Gardasil 9 og 306 fikk placebo).

GDS01C/Protokoll 009 vurderte immunogeniteten av Gardasil 9 hos jenter i alderen 9 til 15 år (N=600: 300 fikk Gardasil 9 og 300 fikk qHPV-vaksine).

GDS07C/Protokoll 020 vurderte immunogeniteten av Gardasil 9 hos menn i alderen 16 til 26 år (N=500: 249 fikk Gardasil 9 og 251 fikk qHPV-vaksine).

Protokoll 010 vurderte immunogeniteten av 2 doser Gardasil 9 hos jenter og gutter i alderen 9 til 14 år og 3 doser Gardasil 9 hos jenter i alderen 9 til 14 år og hos kvinner i alderen 16 til 26 år (N=1518: 753 jenter, 451 gutter og 314 kvinner).

## **Studier som støtter effekten av Gardasil 9 mot HPV-typene 6, 11, 16 og 18**

### **Effekt av qHPV-vaksine mot HPV-typene 6, 11, 16, 18**

Effekten og den langsiktige effektiviteten av qHPV-vaksinen mot HPV 6-, 11-, 16- og 18-relaterte sykdomsendepunkter har blitt vist i kliniske studier i PPE («Per Protocol Efficacy»)-populasjonen. PPE-populasjonen besto av personer som mottok alle 3 vaksinasjoner med qHPV-vaksine i basestudien i løpet av ett år etter inklusjon i studien uten vesentlige avvik fra studieprotokollen. Personene var seronegative for de(n) relevante HPV-typen(e) (type 6, 11, 16 og 18) før første dose og blant de som var 16 år eller eldre ved innskrivning i basestudien, PCR-negative til de(n) relevante HPV-typen(e) før første dose til og med en måned etter tredje dose (måned 7).

Hos kvinner i alderen 16-26 år (N = 20 541) var effekten mot HPV 16- og 18-relatert CIN 2/3, AIS eller livmorhalskreft 98,2 % (95 % KI: 93,5; 99,8) basert på oppfølging til 4 år (median 3,6 år); effekt mot HPV 6, 11, 16 eller 18-relaterte sykdommer var 96,0 % (95 % KI: 92,3; 98,2) for CIN eller AIS, 100 % (95 % KI: 67,2; 100) for VIN 2/3, 100 % (95 % KI: 55,4; 100) for VaIN 2/3 og 99,0 % (95 % KI: 96,2; 99,9) for kjønnsvorter.

Hos kvinner i alderen 24-45 år (N = 3817) var effekten mot HPV 6, 11, 16 og 18-relatert vedvarende infeksjon, kjønnsvorter, vulva- og vaginale skader, CIN av enhver grad, AIS og livmorhalskreft 88,7 % (95 % KI: 78,1; 94,8).

Hos menn i alderen 16-26 år (N = 4055) var effekten mot HPV 6, 11, 16 eller 18-relaterte sykdommer 74,9 % (95 % KI: 8,8; 95,4) for AIN 2/3 (median varighet av oppfølging på 2,15 år), 100,0 % (95 % KI: -52,1, 100) for penil/perineal/perianal intraepitelial neoplasi (PIN) 1/2/3 og 89,3 % (95 % KI: 65,3; 97,9) for kjønnsvorter (median varighet av oppfølging på 4 år).

I langtids-forlengelsesregisterstudien hos kvinner i alderen 16-23 år (n = 2121), ble det ikke observert noen tilfeller av høygradig CIN i opptil ca. 14 år. I denne studien ble det statistisk vist en varig beskyttelse på ca. 12 år.

Ved langtids-forlengelser av kliniske studier ble det ikke observert noen tilfeller av høygradig intraepitelial neoplasi og ingen tilfeller av kjønnsvorter:

- gjennom 10,7 år hos jenter (n = 369) og 10,6 år hos gutter (n = 326), i alderen 9-15 år ved vaksinasjon (median oppfølging på henholdsvis 10,0 og 9,9 år);
- gjennom 11,5 år hos menn (n = 917), i alderen 16-26 år ved vaksinasjon (median oppfølging på 9,5 år); og gjennom 10,1 år hos kvinner (n = 685), i alderen 24-45 år ved vaksinasjon (median oppfølging på 8,7 år).

### **Overføring av immunogenitetsdata fra qHPV-vaksine til Gardasil 9 for HPV-typene 6, 11, 16, 18**

Sammenligning mellom Gardasil 9 og qHPV-vaksinen med hensyn til HPV-typene 6, 11, 16 og 18 ble utført i en populasjon med kvinner i alderen 16 til 26 år fra Protokoll 001, jenter i alderen 9 til 15 år fra GDS01C/Protokoll 009 og menn i alderen 16 til 26 år fra GDS07C/Protokoll 020.

En statistisk analyse av «non-inferiority» ble utført i måned 7 og sammenlignet cLIA anti-HPV 6, anti-

HPV 11, anti-HPV 16 og anti-HPV 18 GMT mellom personer som fikk Gardasil 9 og personer som fikk Gardasil. Immunresponser, målt ved GMT, for Gardasil 9 var «non-inferior» i forhold til immunresponsene for Gardasil (tabell 3). I kliniske studier ble 98,2 % til 100 % av de som fikk Gardasil 9 seropositive for antistoffer mot alle 9 vaksinetypene i måned 7 i alle grupper som ble testet. I Protokoll 001 var GMT for HPV-6, -11, -16 og -18 sammenlignbare hos personer som fikk qHPV-vaksine eller Gardasil 9 i minst 3,5 år.

Tabell 3: Sammenligning av immunresponser (basert på cLIA) mellom Gardasil 9 og qHPV-vaksinen for HPV-typene 6, 11, 16 og 18 i PPI («Per Protocol Immunogenicity»)\*-populasjonen med jenter i alderen 9 til 15 år og kvinner og menn i alderen 16 til 26 år.

POPULASJON	Gardasil 9		qHPV-vaksine		Gardasil 9/ qHPV-vaksine	
	N (n)	GMT (95 % KI) mMU <sup>§</sup> /ml	N (n)	GMT (95 % KI) mMU <sup>§</sup> /ml	GMT Ratio	(95 % KI) <sup>#</sup>
<b>Anti-HPV 6</b>						
Jenter 9 til 15 år	300 (273)	1679,4 (1518,9, 1856,9)	300 (261)	1565,9 (1412,2, 1736,3)	1,07	(0,93, 1,23)
Kvinner 16 til 26 år	6792 (3993)	893,1 (871,7, 915,1)	6795 (3975)	875,2 (854,2, 896,8)	1,02	(0,99, 1,06) <sup>¶</sup>
Menn 16 til 26 år	249 (228)	758,3 (665,9, 863,4)	251 (226)	618,4 (554,0, 690,3)	1,23	(1,04, 1,45) <sup>¶</sup>
<b>Anti-HPV 11</b>						
Jenter 9 til 15 år	300 (273)	1315,6 (1183,8, 1462,0)	300 (261)	1417,3 (1274,2, 1576,5)	0,93	(0,80, 1,08)
Kvinner 16 til 26 år	6792 (3995)	666,3 (649,6, 683,4)	6795 (3982)	830,0 (809,2, 851,4)	0,80	(0,77, 0,83) <sup>¶</sup>
Menn 16 til 26 år	249 (228)	681,7 (608,9, 763,4)	251 (226)	769,1 (683,5, 865,3)	0,89	(0,76, 1,04) <sup>¶</sup>
<b>Anti-HPV 16</b>						
Jenter 9 til 15 år	300 (276)	6739,5 (6134,5, 7404,1)	300 (270)	6887,4 (6220,8, 7625,5)	0,97	(0,85, 1,11) <sup>¶</sup>
Kvinner 16 til 26 år	6792 (4032)	3131,1 (3057,1, 3206,9)	6795 (4062)	3156,6 (3082,3, 3232,7)	0,99	(0,96, 1,03) <sup>¶</sup>
Menn 16 til 26 år	249 (234)	3924,1 (3513,8, 4382,3)	251 (237)	3787,9 (3378,4, 4247,0)	1,04	(0,89, 1,21) <sup>¶</sup>
<b>Anti-HPV 18</b>						
Jenter 9 til 15 år	300 (276)	1956,6 (1737,3, 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2, 2057,3)	1,08	(0,91, 1,29) <sup>¶</sup>
Kvinner 16 til 26 år	6792 (4539)	804,6 (782,7, 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2, 697,7)	1,19	(1,14, 1,23) <sup>¶</sup>
Menn 16 til 26 år	249 (234)	884,3 (766,4, 1020,4)	251 (236)	790,9 (683,0, 915,7)	1,12	(0,91, 1,37) <sup>¶</sup>

\*PPI-populasjonen besto av personer som fikk alle 3 vaksinasjonene innen predefinerte antall dager, som ikke hadde store protokollavvik, møtte predefinerte kriterier for intervaller mellom besøkene i måned 6 og måned 7, og var seronegative mot de(n) relevante HPV-typen(e) (type 6, 11, 16 og 18) før dose 1, og 16 til 26 år gamle kvinner var også PCR-negative mot de(n) relevante HPV-typen(e) før dose 1 inntil 1 måned etter dose 3 (måned 7).

<sup>§</sup>mMU = milli-Merck enheter.

<sup>¶</sup>p-verdi < 0,001.

<sup>#</sup>For å vise non-inferiority krevdes det at nedre del av 95 % KI av GMT ratio skulle være større enn 0,67.

KI = Konfidensintervall

GMT = Geometriske gjennomsnittstitre.

cLIA = Competitive Luminex Immunoassay.

N = Antall personer som ble randomisert til respektive vaksinasjonsgrupper som fikk minst én injeksjon.

n = Antall personer som inngikk i analysen.

### Studier som understøtter effekten av Gardasil 9 mot HPV-typene 31, 33, 45, 52 og 58

Effekten av Gardasil 9 hos kvinner i alderen 16 til 26 år ble vurdert i én aktiv komparatorkontrollert, dobbeltblindet, randomisert klinisk studie (Protokoll 001) som inkluderte totalt 14204 kvinner (Gardasil 9 = 7099, qHPV-vaksine = 7105). Personene ble fulgt opp i 67 måneder etter dose 3 med en median varighet på 43 måneder etter dose 3.

Gardasil 9 var effektiv i å forebygge HPV 31-, 33-, 45-, 52- og 58-relatert vedvarende infeksjon og sykdom (tabell 4). Gardasil 9 reduserte også insidensen av HPV 31-, 33-, 45-, 52- og 58-relaterte Pap-test-unormaliteter, cervikale og eksterne genitale prosedyrer (dvs. biopsier) og cervikale behandlingsprosedyrer (tabell 4).

Tabell 4: Analyse av effekten av Gardasil 9 mot HPV-typene 31, 33, 45, 52 og 58 i PPE±-populasjonen av kvinner i alderen 16 til 26 år

Sykdomsendepunkt	Gardasil 9 N = 7099		qHPV-vaksine N = 7105		% effekt** (95 % KI)
	n	Antall tilfeller*	n	Antall tilfeller*	
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relatert CIN 2/3, AIS, livmorhalskreft, VIN 2/3, VaIN 2/3, vulvakreft og vaginalkreft <sup>a</sup>	6016	1	6017	38	97,4 (85,0, 99,9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52- 58-relatert CIN 2/3 eller AIS <sup>a</sup>	5949	1	5943	35	97,1 (83,5, 99,9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52 eller 58-relatert CIN2	5949	1	5943	32	96,9 (81,5, 99,8)
HPV 31-, 33-, 45-, 52 eller 58-relatert CIN3	5949	0	5943	7	100 (39,4, 100)
HPV 31-, 33-, 45-, 52 eller 58-relatert VIN 2/3, VaIN 2/3	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5, 100,0)
HPV 31-, 33-, 45-, 52- eller 58-relatert vedvarende infeksjon ≥ 6 måneder <sup>§</sup>	5941	41	5955	946	96,0 (94,6, 97,1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52- eller 58-relatert vedvarende infeksjon ≥ 12 måneder <sup>¶</sup>	5941	23	5955	657	96,7 (95,1, 97,9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-relatert ASC-US HR-HPV positiv eller forverret Pap <sup>#</sup> unormalitet	5883	37	5882	506	92,9 (90,2, 95,1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52 eller 58-relaterte cervikale behandlingsprosedyrer <sup>†</sup>	6013	4	6014	41	90,2 (75,0, 96,8)

<sup>‡</sup>PPE-populasjonen besto av personer som fikk alle 3 vaksinasjonene innen 1 år etter inklusjon, som ikke hadde store protokollavvik og var naive (PCR-negative og seronegative) mot de(n) relevante HPV-typen(e) (type 31, 33, 45, 52 og 58) før dose 1, og som forble PCR-negative mot de(n) relevante HPV-typen(e) inntil 1 måned etter dose 3 (måned 7).

N = Antall personer som ble randomisert til respektive vaksinasjonsgrupper som fikk minst én injeksjon.

n = Antall personer som inngikk i analysen.

<sup>§</sup>Vedvarende infeksjon påvist i prøver fra to eller flere påfølgende besøk med 6 måneders (±1 måneds besøksvindu) mellomrom.

<sup>¶</sup>Vedvarende infeksjon påvist i prøver fra tre eller flere påfølgende besøk med 6 måneders (±1 måneds besøksvindu) mellomrom.

<sup>#</sup>Papanicolaou-test.

KI = Konfidensintervall.

ASC-US = Atypiske skvamøse celler av ubestemt betydning.

HR = Høy risiko.

\*Antall personer med minst én oppfølging etter måned 7.

\*\*Personene ble fulgt opp i opptil 67 måneder etter dose 3 (median 43 måneder etter dose 3).

<sup>a</sup>Ingen tilfeller av livmorhalskreft, VIN 2/3, vulva- eller vaginalkreft ble diagnostisert i PPE-populasjonen.

<sup>†</sup>LEEP («Loop Electrosurgical Excision Procedure») eller konisering.

### Ytterligere effektvurdering av Gardasil 9 mot HPV-typene i vaksinen

Siden effekten av Gardasil 9 ikke kunne vurderes mot placebo, ble følgende eksplorative analyser utført.

### Effektvurdering av Gardasil 9 mot høygradige cervikale sykdommer i PPE, forårsaket av HPV-typene i vaksinen

Effekten av Gardasil 9 mot CIN 2 eller verre, relatert til HPV-typene i vaksinen, sammenlignet med

qHPV-vaksine var 94,4 % (95 % KI 78,8; 99,0) med 2/5952 vs. 36/5947 tilfeller. Effekten av Gardasil 9 mot CIN 3, relatert til HPV-typene i vaksinen, sammenlignet med qHPV-vaksine var 100 % (95 % KI 46,3; 100,0) med 0/5952 vs. 8/5947 tilfeller.

### **Påvirkningen av Gardasil 9 mot cervikal biopsi og behandling i PPE, relatert til HPV-typene i vaksinen**

Effekten av Gardasil 9 mot cervikal biopsi, relatert til HPV-typene i vaksinen, sammenlignet med qHPV-vaksine var 95,9 % (95 % KI 92,7; 97,9) med 11/6016 vs. 262/6018 tilfeller. Effekten av Gardasil 9 mot cervikal behandling, (inkludert LEEP [«Loop Electrosurgical-Excision Procedure»] eller konisering), relatert til HPV-typene i vaksinen, sammenlignet med qHPV-vaksine var 90,7 % (95 % KI 76,3; 97,0) med 4/6016 vs. 43/6018 tilfeller.

### **Langtids effektivitetsstudier**

En undergruppe av personer blir fulgt opp 10 til 14 år etter vaksinasjon med Gardasil 9 med tanke på sikkerhet, immunogenitet og effektiviteten av beskyttelse mot kliniske sykdommer relatert til HPV-typene i vaksinen.

I de langvarige kliniske forlengelsesstudiene Protokoll 001 og 002, ble effektivitet observert hos PPE-populasjonen. PPE-populasjonen besto av deltagere:

- som fikk alle 3 vaksinasjonene innen 1 år etter inklusjon, uten store avvik fra studieprotokollen,
- som var seronegative for de(n) relevante HPV-vaksinetyper(e) før dose 1 og blant kvinner i alderen 16 til 26 år, PCR-negative for de(n) relevante HPV-vaksinetyper(e) før dose 1 til og med én måned etter dose 3 (måned 7).

I registerstudien Protokoll 001, ble det ikke observert noen tilfeller av høygradig CIN relatert til HPV-typene i vaksinen i løpet av 9,5 år etter dose 3 (median oppfølging på 6,3 år) hos kvinner (n = 1448) i alderen 16 til 26 år ved tidspunkt for vaksinasjon med Gardasil 9.

I forlengelsesstudien Protokoll 002, ble det ikke observert noen tilfeller av høygradig intraepitelial neoplasie eller kjønnsvorter i løpet av 8,2 år etter dose 3 (median oppfølging på 7,6 år) hos jenter (n = 864) og i løpet av 8,1 år etter dose 3 (median oppfølging på 7,6 år) hos gutter (n = 261) i alderen 9 til 15 år ved tidspunkt for vaksinasjon med Gardasil 9.

### **Immunogenitet**

Minimum antistoffnivå av HPV som gir beskyttende effekt er ikke fastslått.

Typespesifikke immunologiske analyser med typespesifikke standarder ble brukt til å evaluere immunogenitet til hver HPV-type i vaksinen. Disse analysene målte antistoffer mot nøytraliserende epitoper for hver HPV-type. Skalaene for disse analysene er unike for hver HPV-type, derfor er sammenligninger mellom typer og med andre analyser ikke egnet.

### **Immunrespons av Gardasil 9 ved måned 7**

Immunogenitet ble målt ved (1) prosentandelen av personer som var seropositive for antistoffer mot den relevante HPV-typen i vaksinen og (2) geometrisk gjennomsnittstiter (GMT).

Gardasil 9 induerte robuste anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16-, anti-HPV 18-, anti-HPV 31-, anti-HPV 33-, anti-HPV 45-, anti-HPV 52- og anti-HPV 58-responser målt ved måned 7 i Protokoll 001, 002, 004, 005, 007 og GDS01C/Protokoll 009. I kliniske studier ble 99,2 % til 100 % av de som fikk Gardasil 9 seropositive for antistoffer mot alle 9 vaksinetyper i måned 7 i alle grupper som ble testet. GMT var høyere hos jenter og gutter enn hos kvinner i alderen 16 til 26 år, og høyere hos gutter enn hos jenter og kvinner. Som forventet var observert GMT lavere hos kvinner i alderen 27 til 45 år (Protokoll 004), enn det som er sett hos kvinner i alderen 16 til 26 år.

Anti-HPV-respons ved måned 7 hos jenter/gutter i alderen 9 til 15 år var sammenlignbar med anti-HPV-respons hos kvinner i alderen 16 til 26 år i den kombinerte databasen for immunogenitetsstudier av Gardasil 9.

Basert på denne sammenligningen av immunogenitet kan man anta at Gardasil 9 også har effekt hos jenter og gutter i alderen 9 til 15 år.

I Protokoll 003 var GMT for anti-HPV-antistoff ved måned 7 hos gutter og menn (HM) i alderen 16 til 26 år sammenlignbare med GMT for anti-HPV-antistoff hos jenter og kvinner i alderen 16 til 26 år for HPV-typene i vaksinen. Det ble også observert høy immunogenitet hos MSM i alderen 16 til 26 år, selv om den var lavere enn hos HM var den tilsvarende til qHPV-vaksine. I Protokoll 020/GDS07C var GMT for anti-HPV-antistoff ved måned 7 hos gutter og menn (HM) i alderen 16 til 26 år sammenlignbare med GMT for anti-HPV-antistoff hos gutter og menn (HM) i alderen 16 til 26 år som fikk qHPV-vaksine for HPV 6, 11, 16 og 18. Disse resultatene støtter effekten av Gardasil 9 i den mannlige befolkningen.

I Protokoll 004 var GMT for anti-HPV-antistoff ved måned 7 hos kvinner i alderen 27 til 45 år «non-inferior» til GMT for anti-HPV-antistoff hos jenter og kvinner i alderen 16 til 26 år for HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58 med GMT-ratio mellom 0,66 og 0,73. I en post-hoc-analyse for HPV 6 og 11, var GMT-ratio henholdsvis 0,81 og 0,76. Disse resultatene støtter effekten av Gardasil 9 hos kvinner i alderen 27 til 45 år.

### **Varighet av immunrespons av Gardasil 9**

Ved langtidsoppfølgingen av de kliniske forlengelsesstudiene Protokoll 001 og 002 ble det observert vedvarende antistoffrespons:

- i minst 5 år hos kvinner i alderen 16 til 26 år ved vaksinasjon med Gardasil 9, avhengig av HPV-type var 78-100 % av personene seropositive. Effekten ble imidlertid opprettholdt hos alle personer uansett status for seropositivitet for enhver HPV-type i vaksinen til studien ble avsluttet (opptil 67 måneder etter dose 3, median oppfølging på 43 måneders varighet etter dose 3).
- i minst 7 år hos jenter og gutter i alderen 9 til 15 år ved vaksinasjon med Gardasil 9; avhengig av HPV-type var 91 til 99 % av personene seropositive.

### **Tegn på anamnestic respons (immunologisk hukommelse)**

Tegn på anamnestic respons ble observert hos vaksinerte kvinner som var seropositive for relevante HPV-typer før vaksinasjon. Kvinner (n = 150) som fikk 3 doser Gardasil 9 i Protokoll 001 og en tilleggsdose 5 år senere, viste i tillegg en rask og sterk anamnestic respons som oversteg anti-HPV GMT som ble observert 1 måned etter dose 3.

### **Administrering av Gardasil 9 til personer som tidligere er vaksinert med qHPV-vaksine**

Protokoll 006 vurderte immunogeniteten av Gardasil 9 hos 921 jenter og kvinner (i alderen 12 til 26 år) som tidligere var vaksinert med qHPV-vaksine. For personer som fikk Gardasil 9 etter å ha fått 3 doser av qHPV-vaksinen var det et opphold på minst 12 måneder mellom fullføringen av vaksinasjonen med qHPV-vaksinen og oppstart av et 3-doseregime med Gardasil 9 (tidsintervallet var i området fra ca. 12 til 36 måneder).

Seropositivitet for HPV-typene i vaksinen hos populasjonen som var inkludert i protokollen var fra 98,3 til 100 % ved måned 7 hos personer som fikk Gardasil 9. GMT for HPV-typene 6, 11, 16, 18 var høyere enn i populasjonen som tidligere ikke hadde fått qHPV-vaksinen i andre studier mens GMT for HPV-typene 31, 33, 45, 52 og 58 var lavere. Den kliniske betydningen av denne observasjonen er ukjent.

## **Immunogenitet hos HIV-infiserte personer**

Ingen klinisk studie av Gardasil 9 ble utført hos HIV-infiserte personer.

En studie som dokumenterer sikkerhet og immunogenitet av qHPV-vaksine har blitt utført hos 126 HIV-infiserte personer i alderen 7 til 12 år, med baseline CD4 %  $\geq 15$  og minst 3 måneder med høyt aktiv antiretroviral behandling (HAART) for personer med CD4 %  $< 25$  (hvorav 96 mottok qHPV-vaksine). Serokonversjon til alle fire antigenene forekom hos mer enn 96 % av personene. GMT var noe lavere enn rapportert hos ikke-HIV-infiserte personer i samme alder i andre studier. Den kliniske relevansen av den lavere responsen er ukjent. Sikkerhetsprofilen var sammenlignbar med ikke-HIV-infiserte personer i andre studier. CD4 % eller plasma-HIV-RNA ble ikke påvirket av vaksinasjon.

## **Immunrespons av Gardasil 9 med en 2-doseplan hos personer i alderen 9 til og med 14 år**

Protokoll 010 målte HPV-antistoffrespons for de 9 HPV-typene etter vaksinasjon med Gardasil 9 i følgende grupper: jenter og gutter i alderen 9 til 14 år som fikk 2 doser ved intervaller på 6 eller 12 måneder (+/- 1 måned); jenter i alderen 9 til 14 år som fikk 3 doser (ved 0, 2, 6 måneder) og kvinner i alderen 16 til 26 år som fikk 3 doser (ved 0, 2, 6 måneder).

Én måned etter siste dose i angitt doseringsregime, hadde mellom 97,9 % og 100 % av personene på tvers av alle gruppene blitt seropositive for antistoffer mot de 9 HPV-typene i vaksinen. GMT var høyere hos jenter og gutter som fikk 2 doser Gardasil 9 (enten ved 0, 6 måneder eller ved 0, 12 måneder) enn hos jenter og kvinner i alderen 16 til 26 år som fikk 3 doser Gardasil 9 (ved 0, 2, 6 måneder) for hver av de 9 HPV-typene i vaksinen. Effekten av en 2-doseplan med Gardasil 9 hos jenter og gutter i alderen 9 til 14 år er utledet basert på immunogenitetsfunnene i denne studien («bridging»).

I samme studie, hos jenter og gutter i alderen 9 til 14 år, var GMT én måned etter den siste vaksinedosen numerisk lavere for enkelte vaksintyper etter en 2-doseplan enn etter en 3-doseplan (dvs. HPV-typer 18, 31, 45 og 52 etter 0, 6 måneder og HPV-type 45 etter 0, 12 måneder). Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke kjent.

Hos jenter og gutter som fikk 2 doser ved 6- eller 12 måneders intervaller (+/- 1 måned), ble vedvarende antistoffrespons vist gjennom måned 36. Avhengig av HPV-type var 81 % til 99 % av jentene og guttene som fikk 2 doser med 6 måneders intervall og 88 % til 100 % av jentene og guttene som fikk 2 doser med 12 måneders intervall, seropositive. Ved måned 36 var GMT hos jenter og gutter i alderen 9 til 14 år som fikk 2 doser med 6 måneders intervall (+/-1 måned), ikke dårligere («non-inferior») enn GMT hos kvinner i alderen 16 til 26 år som fikk 3 doser av Gardasil 9.

I en klinisk studie har vedvarende antistoffrespons blitt vist i minst 5 år hos jenter i alderen 9 til 13 år som fikk 2 doser qHPV-vaksine.

Varigheten av beskyttelsen av en 2-doseplan med Gardasil 9 er ikke fastslått.

## Graviditet

Spesifikke studier av Gardasil 9 hos gravide kvinner er ikke utført. qHPV-vaksinen ble brukt som en aktiv kontroll i det kliniske utviklingsprogrammet for Gardasil 9.

I løpet av den kliniske utviklingen av Gardasil 9 rapporterte 2586 kvinner (1347 i gruppen med Gardasil 9 vs. 1239 i gruppen med qHPV-vaksine) om minst én graviditet. Typene av misdannelser eller andelen av graviditeter med uønsket resultat hos personer som fikk Gardasil 9 eller qHPV-vaksinen var sammenlignbare og på nivå med resten av befolkningen.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

En gjentatt toksisitetsstudie hos rotter som omfattet vurdering av toksisitet av en enkeltdose og lokal toleranse viste ingen spesiell risiko for mennesker.

Gardasil 9 gitt til hunnrotter hadde ingen effekter på parring, fertilitet eller embryonal/føtal utvikling.

Gardasil 9 gitt til hunnrotter hadde ingen effekter på utvikling, atferd, reproduksjonsevne eller fertilitet hos avkom. Antistoff mot alle 9 HPV-typer ble overført til avkommet under drektighet og laktasjon.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid  
Histidin  
Polysorbat 80  
Boraks  
Vann til injeksjonsvæsker

For adjuvans, se pkt. 2.

### 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### 6.3 Holdbarhet

3 år

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Gardasil 9 bør administreres hurtigst mulig etter at den er tatt ut av kjøleskapet.

Stabilitetsdata tyder på at komponentene i vaksinen er stabile i 96 timer ved oppbevaring i temperaturer fra 8 °C til 40 °C eller i 72 timer ved oppbevaring fra 0 °C til 2 °C. Når denne tidsperioden er over bør Gardasil 9 brukes eller kastes. Disse opplysningene er ment som en veiledning for helsepersonell kun i tilfelle av midlertidig temperaturendring.

Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses. Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Gardasil 9 bør administreres hurtigst mulig etter at den er tatt ut av kjøleskapet.

Stabilitetsdata tyder på at komponentene i vaksinen er stabile i 96 timer ved oppbevaring i temperaturer fra 8 °C til 40 °C eller i 72 timer ved oppbevaring fra 0 °C til 2 °C. Når denne tidsperioden er over bør Gardasil 9 brukes eller kastes. Disse opplysningene er ment som en veiledning for helsepersonell kun i tilfelle av midlertidig temperaturendring.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon:

0,5 ml suspensjon i et hetteglass (glass) med propp (halobutyl) og et plastlokk som kan vippes av (med forseglingsbånd i aluminium) i pakningsstørrelse på 1.

Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte:

0,5 ml suspensjon i ferdigfylt sprøyte (glass) med stempelpropp (silikonisert FluroTec-laminert brombutylelastomer) og avtakbar hette (syntetisk isopren-brombutylblanding) i pakningsstørrelser på 1 eller 10 med kanyler eller i en pakningsstørrelse på 10 uten kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon:

- Før omrysting kan Gardasil 9 se ut som en klar væske med hvitt bunnfall.
- Ristes godt før bruk slik at det dannes en suspensjon. Etter grundig omrysting er det en hvit, uklar væske.
- Inspiser suspensjonen visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kast vaksinen hvis det oppdages partikler og/eller den er misfarget.
- Trekk opp dosen på 0,5 ml vaksine fra engangshetteglasset ved bruk av en steril kanyle og sprøyte.
- Injiseres umiddelbart intramuskulært (i.m.). Foretrukket område er overarmens deltamuskel eller i det øvre anterolaterale området på låret.
- Vaksinen bør brukes slik den blir levert. Hele den anbefalte vaksinedosen skal benyttes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Gardasil 9 injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte:

- Før omrysting kan Gardasil 9 se ut som en klar væske med hvitt bunnfall.
- Den ferdigfylte sprøyten ristes godt før bruk slik at det dannes en suspensjon. Etter grundig omrysting er det en hvit, uklar væske.
- Inspiser suspensjonen visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kast vaksinen hvis det oppdages partikler og/eller den er misfarget.
- Velg en egnet kanyle for å sikre en intramuskulær (i.m.) injeksjon ut fra pasientens størrelse og vekt.

- Pakninger med kanyler inneholder 2 kanyler av ulik lengde pr. sprøyte.
- Fest kanylen ved å vri den med klokken til kanylen er godt festet til sprøyten. Gi hele dosen etter standardprotokoll.
- Injiseres umiddelbart intramuskulært (i.m.). Foretrukket område er overarmens deltamuskel eller i det øvre anterolaterale området på låret.
- Vaksinen bør brukes slik den blir levert. Hele den anbefalte vaksinedosen skal benyttes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

MSD VACCINS  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Frankrike

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. juni 2015  
Dato for siste fornyelse: 16. januar 2020

## **10. OPPDATERINGSDATO**

10.11.2021

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.