

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenilirlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GARDASIL 9 IM enjeksiyonluk süspansiyon

9-valan İnsan Papillomavirüs Aşısı [Tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58] (Rekombinant, adsorbe)

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

1 doz (0,5 mL)'sinde yaklaşık olarak;

HPV <sup>1</sup> Tip 6 L1 Proteini <sup>2,3</sup>	30 mikrogram
HPV <sup>1</sup> Tip 11 L1 Proteini <sup>2,3</sup>	40 mikrogram
HPV <sup>1</sup> Tip 16 L1 Proteini <sup>2,3</sup>	60 mikrogram
HPV <sup>1</sup> Tip 18 L1 Proteini <sup>2,3</sup>	40 mikrogram
HPV <sup>1</sup> Tip 31 L1 Proteini <sup>2,3</sup>	20 mikrogram
HPV <sup>1</sup> Tip 33 L1 Proteini <sup>2,3</sup>	20 mikrogram
HPV <sup>1</sup> Tip 45 L1 Proteini <sup>2,3</sup>	20 mikrogram
HPV <sup>1</sup> Tip 52 L1 Proteini <sup>2,3</sup>	20 mikrogram
HPV <sup>1</sup> Tip 58 L1 Proteini <sup>2,3</sup>	20 mikrogram

<sup>1</sup> İnsan Papillomavirüs = HPV

<sup>2</sup> Virüs benzeri partikül formundaki L1 proteini rekombinant DNA teknolojisi ile maya (*Saccharomyces cerevisiae* (CANADE 3C-5 (1895 suşu)) hücrelerinde üretilir.

<sup>3</sup> Amorf alüminyum hidroksifosfat sülfat adjuvanına emdirilmiştir. (0,5 miligram Al<sup>+3</sup>)

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektörde enjeksiyon için süspansiyon

Beyaz çökelti içeren berrak sıvı

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

GARDASIL 9, 9 yaş ve üzerindeki kişilerin aşağıdaki HPV hastalıklarına karşı aktif bağışıklanması için endikedir:

- Aşıda bulunan İnsan Papillomavirüs (HPV) tiplerinden kaynaklanan premalign lezyonlar (servikal, vulvar, vajinal ve anal); servikal, vulvar, vajinal ve anal kanser.
- Belirli HPV tiplerine bağlı oluşan genital siğillere (condyloma acuminata) karşı korunmada endikedir.

Bu endikasyonu destekleyen veri için bölüm 4.4. ve 5.1'e bakınız.

GARDASIL 9'un kullanımı resmi otoritenin önerileri ile uyumlu olmalıdır.

## 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

### Pozoloji:

*İlk enjeksiyon sırasında 9 – 14 yaş (14 yaş dahil) arası olan bireyler*

GARDASIL 9, 2 dozluk (0, 6–12 ay) takvim doğrultusunda uygulanabilir (bkz. bölüm 5.1). İkinci doz birinci dozdan sonraki 5-13 ay arasında uygulanmalıdır. Eğer ikinci doz, ilk dozdan sonraki 5 aydan önce uygulanırsa, üçüncü doz mutlaka uygulanmalıdır.

GARDASIL 9, 3 dozluk takvim doğrultusunda uygulanabilir (0, 2, 6 ay).

İkinci doz birinci dozdan en az 1 ay sonra uygulanmalıdır ve üçüncü doz ikinci dozdan en az 3 ay sonra uygulanmalıdır. Üç dozun hepsi 1 yıl içinde uygulanmalıdır.

*İlk enjeksiyon sırasında 15 yaş ve üzeri olan bireyler*

GARDASIL 9, 3 dozluk takvim doğrultusunda uygulanmalıdır (0, 2, 6 ay).

İkinci doz birinci dozdan en az 1 ay sonra uygulanmalıdır ve üçüncü doz ikinci dozdan en az 3 ay sonra uygulanmalıdır. Üç dozun hepsi 1 yıl içinde uygulanmalıdır.

GARDASIL 9'un kullanımı resmi otoritenin önerileri ile uyumlu olmalıdır.

GARDASIL 9'un ilk dozunu alan kişilerin aşılama serisini GARDASIL 9 ile tamamlamaları tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.4).

Rapel doza gereksinim olup olmadığı bilinmemektedir.

GARDASIL 9 için HPV aşılarının karma rejimini kullanan (aşıların birbirlerinin yerine kullanımı) çalışmalar yapılmamıştır.

Kuadrivalent (dört bileşenli) HPV tip 6, 11, 16 ve 18 aşısının (metinde kHPV aşısı olarak belirtilecektir) (GARDASIL) 3 dozlu rejimiyle daha önce aşılanan kişiler GARDASIL 9'un 3 dozunu alabilirler (bkz. Bölüm 5.1).

### Uygulama şekli:

GARDASIL 9 intramusküler enjeksiyonla uygulanmalıdır. Tercih edilen bölge üst kolun deltoid bölgesi veya uyluğun yan tarafının öne bakan kısmıdır.

GARDASIL 9 intravasküler, subkutan veya interdermal yolla enjekte edilmemelidir. Aşı başka herhangi bir aşı ve çözelti ile aynı enjektör içerisinde karıştırılmamalıdır.

Aşının uygulanmadan önce hazırlanmasına ilişkin talimatlar;

GARDASIL 9 çalkalanmadan önce içerisinde beyaz bir çökelti olan berrak bir sıvı gibi görünebilir.

Kullanımdan önce süspansiyon oluşturmak için enjektörü iyice çalkalayınız. Kuvvetli çalkalamadan sonra beyaz, bulanık bir sıvı halini alır.

Uygulamadan önce süspansiyonu partiküllü madde ve renk değişikliği yönünden gözle kontrol ediniz. Aşıda partiküller varsa ve/veya aşının rengi değişmiş gibi görünüyorsa aşıyı atınız. Ambalajda farklı büyüklükte iki iğne bulunur; hastanızın cüssesine ve ağırlığına bağlı olarak intramusküler (İM) uygulamayı garantileyen uygun iğneyi seçiniz.

İğne enjektöre tam olarak yerleşinceye kadar saat yönünde çevirerek iğneyi takınız. Standart protokole uygun şekilde dozun tamamını uygulayınız.

Aşığı hemen intramusküler (İM) yoldan tercihen üst kolun deltoid bölgesine veya uyluğun yan tarafının öne bakan kısmına enjekte ediniz.

Aşı tedarik edildiği şekliyle kullanılmalıdır. Aşının tavsiye edilen dozunun tamamı kullanılmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek /Karaciğer yetmezliği:**

GARDASIL 9'un böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

GARDASIL 9'un 9 yaşın altındaki çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir. Hiçbir veri bulunmamaktadır. (bkz. bölüm 5.1).

#### **27 yaş ve üzerindeki kadın popülasyonu:**

GARDASIL 9'un 27 yaş ve üzerindeki kadınlardaki güvenliliği ve etkililiği çalışılmamıştır (bkz. bölüm 5.1).

#### **Geriatrik popülasyon:**

GARDASIL 9'un 65 yaş ve üzeri erişkinlerdeki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Aşının etkin maddelerine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Daha önce GARDASIL 9 veya GARDASIL uygulandıktan sonra aşırı duyarlılık yaşayan hastalara GARDASIL 9 uygulanmamalıdır.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Bireyin aşılmasına yönelik kararda bireyin daha önce HPV'ye maruz kalmış olma riski ve aşılama elde edeceği potansiyel yarar dikkate alınmalıdır.

Tüm enjektabl aşılar da olduğu gibi, aşının uygulanmasından sonra nadir olarak ortaya çıkabilen anaflaktik reaksiyonlar için uygun tıbbi tedavi her zaman hazır bulundurulmalıdır.

Özellikle adölesanlar ve genç erişkinlerde herhangi bir aşılama veya aşılama öncesinde iğne ile enjeksiyona psikolojik yanıt olarak bazen düşmenin de eşlik ettiği senkop (bayılma) görülebilir. Buna geçici görme bozukluğu, parestezi ve iyileşme sırasında tonik-klonik uzuv hareketleri gibi çeşitli nörolojik bulgular eşlik edebilir. Bu nedenle GARDASIL 9 aşılamasından sonra yaklaşık 15 dk dikkatli bir gözlem yapılmalıdır. Bayılmaya bağlı yaralanmadan korunmak için tüm prosedürlerin uygulanması önemlidir.

Şiddetli bir akut ateşli hastalık geçiren kişilerde aşılama ertelenmelidir. Ancak hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonu veya düşük dereceli ateş gibi hafif bir enfeksiyon varlığı bağışıklama için kontrendikasyon oluşturmaz.

Tüm aşılar da olduğu gibi, GARDASIL 9 ile aşılama; aşılanan kişilerin tümünde koruma sağlamayabilir.

Aşı sadece aşının hedeflediği HPV tiplerinden kaynaklanan hastalıklara karşı koruma sağlar (bkz. Bölüm 5.1). Dolayısıyla, cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı uygun önlemlerin alınmasına devam edilmelidir.

Aşı sadece profilaktik kullanıma yöneliktir ve aktif HPV enfeksiyonlarına veya mevcut klinik hastalığa karşı bir etkisi yoktur. Aşının belirtilen kanser türleri geliştikten sonra uygulanmasının terapötik etkisi gösterilmemiştir. Bu nedenle aşı servikal, vulvar, vajinal ve anal kanser, anal, serviks, vulvar ve vajinadaki yüksek evreli displastik lezyonlar veya genital siğillerin tedavisi için endike değildir. Ayrıca HPV'ye bağlı diğer bilinen lezyonların ilerlemesini önleme etkisi yoktur.

Aşılama esnasında aşı HPV tipi ile enfekte olan bireylerde, GARDASIL 9 aşı HPV tipi ile oluşmuş lezyonlardan koruma sağlamaz.

Aşılama rutin servikal taramanın yerini tutmaz. Hiçbir aşı %100 etkin olmadığından ve GARDASIL 9 her HPV tipine veya aşılama tarihinde mevcut olan HPV enfeksiyonlarına karşı koruma sağlamayacağından, rutin servikal tarama kritik önem taşır ve yerel önerilere uyulmalıdır.

İmmün yanıtı bozulmuş kişilerde GARDASIL 9 kullanımına ilişkin hiçbir veri yoktur. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ile enfekte olduğu bilinen 7-12 yaş arası kişilerde dört bileşenli HPV aşısının güvenliliği ve immünojenitesi değerlendirilmiştir (bkz. bölüm 5.1).

Güçlü bir immün supresif tedavi kullanımı, genetik bir defekt, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu veya diğer nedenlerle immün yanıtı bozulmuş kişiler aşıya yanıt vermeyebilir.

Trombositopeni veya pıhtılaşma bozukluğu olan kişilerde intramüsküler uygulamadan sonra kanama olabileceğinden bu kişilere aşı dikkatle uygulanmalıdır.

Bu aşının koruma süresini belirlemek amacıyla uzun süreli izleme çalışmaları devam etmektedir (bkz. bölüm 5.1).

GARDASIL 9'un iki bileşenli veya dört bileşenli HPV aşılarının birbirlerinin yerine kullanılabilirliğini destekleyen güvenilirlik, etkililik ve immünojenite verisi bulunmamaktadır.

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

#### Yardımcı madde

GARDASIL 9 0,5 mL'lik dozu 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Klinik çalışmalarda, aşılamadan önceki 3 ay içerisinde immünooglobülin veya kan türevi ürünler almış kişilerdeki güvenilirlik ve immünojenite incelenmemiştir.

#### Diğer aşılar ile birlikte kullanım

GARDASIL 9 difteri(d) ve tetanoz (T) ile birlikte boğmaca [aselüler bileşen] (ap) ve/veya polyomiyelit [inaktif] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV aşıları) içeren kombine bir rapel aşıyla eş zamanlı uygulanabilir ve bu aşuların bileşenlerinden herhangi birine antikor yanıtıyla anlamlı etkileşim gözlenmez. Bu bilgi kombine bir dTap-IPV aşısının ilk GARDASIL 9

dozuyla birlikte uygulandığı klinik bir çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır (bkz. bölüm 4.8).

#### Hormonal kontraseptifler ile birlikte kullanım

Klinik alışmalarda GARDASIL 9 uygulanan 16- 26 yaş arası kadınların %60,2'si klinik çalışmaların aşılama döneminde hormonal kontraseptifler kullanmıştır. Hormonal kontraseptiflerin kullanımı GARDASIL 9'a verilen tipe spesifik immün yanıtları etkilememiştir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi B'dir.

##### **ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

GARDASIL 9'un embriyofetal, perinatal ve postnatal hayatta kalma ve gelişim üzerine etkisi sıçanlar üzerinde değerlendirilmiştir. Bu hayvan çalışmaları fertilitte, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya postnatal gelişim üzerine doğrudan veya dolaylı olarak zararlı etkilerinin olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Klinik alışmalarda GARDASIL 9 uygulanan 16- 26 yaş arası kadınların %60,2'si klinik çalışmaların aşılama döneminde hormonal kontraseptifler kullanmıştır. Hormonal kontraseptiflerin kullanımı GARDASIL 9'a verilen tipe spesifik immün yanıtları etkilememiştir. (bkz. bölüm 4.5).

##### **Gebelik dönemi**

Gebelik döneminde uygulanan GARDASIL 9'a ilişkin veriler (maruz kalan 1000'den fazla gebenin sonuçları) malformasyona yol açan toksisite ve/veya fetusa ya da yenidoğana yönelik toksisiteyi göstermemektedir (bkz. bölüm 5.1).

Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi belirlenmemiştir (bkz bölüm 5.3).

Bununla birlikte, bu veriler gebelik döneminde GARDASIL 9'un kullanımını tavsiye etmek için yeterli değerdir. Aşılama gebelik tamamlanıncaya kadar ertelenmelidir (bkz. bölüm 5.1).

##### **Laktasyon dönemi**

GARDASIL 9 emzirme döneminde kullanılabilir.

Aşılama döneminde GARDASIL 9 verilen emziren 92 annede aşı immünojenitesi, emziren kadınlar ve emzirmeyen kadınlar arasında benzer bulunmuştur. Ayrıca, emziren kadınlardaki istenmeyen olay profili genel güvenlilik popülasyonundaki kadınlarla benzerdi. Aşılama döneminde emzirilen bebeklerde aşı ile ilişkili hiçbir ciddi istenmeyen olay bildirilmemiştir.

##### **Üreme yeteneği/ Fertilitte**

GARDASIL 9'un insanlarda fertilitte üzerindeki etkisine dair hiçbir veri yoktur. Hayvan alışmaları fertilitte üzerinde zararlı etkileri göstermemektedir (bkz bölüm 5.3).

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

GARDASIL 9 araç veya makine kullanma becerisi üzerinde hiçbir etkiye sahip değerdir veya ihmal edilebilir bir etkiye sahiptir. Bununla birlikte, Bölüm 4.8 "İstenmeyen Etkiler"de bahsedilen etkilerden bazıları araç veya makine kullanma becerisini geçici olarak etkileyebilir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

##### A.Güvenlilik profilinin özeti

Yedi klinik çalışmada gönüllülere çalışmaya giriş gününde ve daha sonra yaklaşık 2. ve 6. aylarda GARDASIL 9 uygulanmıştır. Güvenlilik GARDASIL 9'un her bir enjeksiyonundan sonraki 14 günde aşılama bildirim kartıyla (ABK) desteklenen takiple değerlendirilmiştir. Toplam 15,776 gönüllü (çalışmaya giriş tarihinde yaşları 16-26 arasında değişen 10.495 gönüllü ve 9-15 yaş arası 5.281 adolesan) GARDASIL 9 almıştır. Az sayıda gönüllü (%0,1) istenmeyen olaylar nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır.

GARDASIL 9 ile gözlenen en yaygın istenmeyen reaksiyonlar enjeksiyon yerindeki reaksiyonlar (aşılanan kişilerin %84,8'inde aşılama sonrası herhangi bir viziti izleyen 5 gün içerisinde) ve baş ağrısıydı (aşılananların %13,2'sinde aşılama sonrası herhangi bir viziti izleyen 15 gün içerisinde). Bu istenmeyen reaksiyonlar genellikle hafif veya orta şiddetteydi.

##### B.İstenmeyen reaksiyonların tabloda özeti

###### Klinik Çalışmalar

Aşılama ile en azından muhtemelen ilişkili olduğu düşünülen istenmeyen reaksiyonlar organ sistemi ve sıklıklarına göre kategorize edilmiştir.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sıralaması ile sunulmaktadır.

Tablo 1: Klinik çalışmalarda GARDASIL 9 uygulandıktan sonra en az %1,0 sıklıkla ortaya çıkan istenmeyen reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	İstenmeyen reaksiyonlar
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı
	Yaygın	Baş dönmesi
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Bulantı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Enjeksiyon bölgesinde ağrı, şişlik, kızarıklık
	Yaygın	Ateş, yorgunluk, Enjeksiyon bölgesinde kaşıntı, morluk

11-15 yaş arası sağlıklı 1053 adolesanda yürütülen bir klinik çalışmada, GARDASIL 9'un ilk dozu ile kombine difteri, tetanoz, boğmaca [aselüler bileşen] ve polyomiyelit [inaktif] rapel aşısının birlikte uygulanması, eş zamanlı uygulamadan sonra enjeksiyon bölgesinde daha fazla reaksiyon (şişlik, kızarıklık), baş ağrısı ve ateş bildirildiğini göstermiştir. Gözlenen farklar  $< \%10$ 'du ve gönüllülerin büyük kısmında, bildirilen istenmeyen olaylar hafif-orta şiddetteydi (bkz. Bölüm 4.5).

Pazarlama sonrası deneyim:

Dört bileşenli aşının onay sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki istenmeyen olaylar spontan olarak rapor edilmiştir ve bu olaylar GARDASIL 9'un pazarlama sonrası deneyiminde de görülebilir. Dört bileşenli aşının pazarlama sonrası güvenlilik deneyimi GARDASIL 9 için de geçerlidir çünkü bu aşılama aynı HPV tiplerinden dördünün L1 HPV proteinlerini içermektedir.

Bu olaylar büyüklüğü belli olmayan bir popülasyon tarafından gönüllü olarak bildirildiğinden, bunların sıklıklarını güvenilir şekilde hesaplamak veya tüm olaylarda, aşırıya maruz kalımla nedensel bir ilişkiyi ortaya koymak mümkün değildir.

**Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:**

Bilinmiyor: Enjeksiyon bölgesinde selülit.

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Bilinmiyor: İdiopatik trombositopenik purpura, lenfadenopati.

**Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Bilinmiyor: Anafilaktik/anaflaktoid reaksiyonları içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları, bronkospazm ve ürtiker.

**Sinir sistemi hastalıkları:**

Bilinmiyor: Akut yaygın ensefalomyelit, Guillain-Barré sendromu, bazen tonik-klonik hareketlerin eşlik ettiği bayılma.

**Gastrointestinal hastalıklar:**

Bilinmiyor: Kusma.

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları:**

Bilinmiyor: Miyalji, artralji.

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:**

Bilinmiyor: Yorgunluk, üşüme, kırıklık.

**Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

**4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı vakaları rapor edilmemiştir.

**5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER****5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik Grup: Aşılar, Papillomavirüs Aşıları

ATC kodu: J07BM03

**Etki mekanizması**

GARDASIL 9 adjuvanlı, enfeksiyöz olmayan, rekombinant, 9 bileşenli bir aşıdır. Dört bileşenli HPV aşısında (GARDASIL) bulunan dört HPV tipine (6, 11, 16 ve 18) ilave olarak 5 HPV tipine (31, 33, 45, 52 ve 58) ait majör kapsid L1 proteininin yüksek düzeyde saflaştırılmış virüs benzeri partiküllerinden (VBP'ler) hazırlanır. Dört bileşenli HPV aşısındakiyle aynı amorf alüminyum hidroksifosfat sülfat adjuvanını kullanır. VBP'ler hücreleri enfekte edemez, çoğalamaz veya hastalığa neden olamazlar. L1 VBP aşılarının etkililiğinin humoral immün yanıt aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Aşının, HPV Tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58'den oluşan genotipleri, aşı HPV tipleri olarak geçecektir.

Epidemiyoloji çalışmalarına dayanarak, GARDASIL 9'un aşağıdakilere yol açan HPV tiplerine karşı koruması beklenmektedir (oranlar yaklaşıktır): Servikal kanserlerin %90'ı, adenokarsinoma in-situ'nun (AIS) %95'den fazlası, yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazilerin (CIN 2/3) %75-85'i, HPV ile ilişkili vulva kanserlerinin %85-90'ı, HPV ile ilişkili yüksek dereceli (VIN2/3) vulvar intraepitelyal neoplazilerin %90-95'i, HPV ile ilişkili

vajina kanserlerinin %80-85'i, HPV ile ilişkili yüksek dereceli vajinal intraepitelyal neoplazilerin (VaIN 2/3) %75-85'i, HPV ile ilişkili anüs kanserlerinin %90-95'i, HPV ile ilişkili yüksek dereceli anal intraepitelyal neoplazilerin (AIN2/3) %85-90'ı ve genital siğillerin %90'ı.

GARDASIL 9 endikasyonu aşağıdakileri esas almaktadır:

- 9-15 yaş arası kızlarda, 16-26 yaş arası kadınlarda ve erkeklerde HPV Tip 6, 11, 16 ve 18 için GARDASIL 9 ve dört valanlı HPV aşısı arasındaki non-inferior immünojenisite çalışmasından; GARDASIL 9'un HPV Tip 6, 11, 16 ve 18'den kaynaklanan persistan enfeksiyon ve hastalığa karşı etkililiği dört valanlı HPV aşısının etkililiği ile benzer olduğu sonucu çıkarılabilir
- 16-26 yaş arası kızlarda ve kadınlarda HPV Tip 31, 33, 45, 52 ve 58'den kaynaklanan inatçı enfeksiyon ve hastalığa karşı etkililiğin gösterilmiş olması ve
- 16-26 yaş arası kızlar ve kadınlardakine kıyaslandığında, 9-15 yaş arası kız ve erkek çocuklarda ve 16-26 yaş arası erkeklerde GARDASIL 9'da bulunan HPV tiplerine karşı non-inferior immünojenisitenin gösterilmiş olması

### **GARDASIL 9'un Klinik Çalışmaları**

GARDASIL 9'un etkililiği ve/veya immünojenitesi sekiz klinik çalışmada değerlendirilmiştir. GARDASIL 9'un plaseboya göre etkililiğini değerlendiren klinik çalışmalar kabul edilemez çünkü pek çok ülkede HPV aşılması HPV enfeksiyonu ve hastalığına karşı koruma için önerilmekte ve uygulanmaktadır.

Bu nedenle, öncü klinik çalışma (Protokol 001) GARDASIL 9'un etkililiğini karşılaştırma aşısı olarak dört bileşenli aşığı (GARDASIL) kullanarak incelemiştir.

HPV Tip 6, 11, 16 ve 18'e karşı etkililik esas olarak, GARDASIL 9 ile kHPV aşısının benzer immünojenitesini (Geometrik Ortalama Titrelerle [GMT] ölçülmüştür) gösteren bir köprüleme stratejisi kullanılarak değerlendirilmiştir (Protokol 001, GDS01C/Protokol 009 ve GDS07C/Protokol 020).

Öncü çalışma olan Protokol 001'de, GARDASIL 9'un HPV Tip 31, 33, 45, 52 ve 58'e karşı etkililiği 16-26 yaş arası kadınlarda kHPV aşısıyla karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir (N=14.204: GARDASIL 9 alan 7.099 kadın; kHPV alan 7.105 kadın).

Protokol 002 GARDASIL 9'un immünojenitesini 9-15 yaş arası kız ve erkek çocuklarda ve 16-26 yaş arası kadınlarda değerlendirmiştir (N=3.066: 1.932 kız çocuk; 666 erkek çocuk ve 468 kadın GARDASIL 9 almıştır).

Protokol 003 GARDASIL 9'un immünojenitesini 16-26 yaş arası kadınlarda ve 16-26 yaş arası erkeklerde değerlendirmiştir (1.103 Heteroseksüel Erkek [HSE]; 313 Homoseksüel Erkek [HOE] ve 1.099 kadın GARDASIL 9 almıştır).

Protokol 005 ve 007 GARDASIL 9'un rutin olarak tavsiye edilen diğer aşılarla eş zamanlı uygulanmasını 11-15 yaş arası kız ve erkek çocuklarda değerlendirmiştir (N=2.295).

Protokol 006 daha önce kHPV aşısıyla aşılanan 12-26 yaş arası kızlara ve kadınlara GARDASIL 9 uygulanmasını değerlendirmiştir (N=921; 615 kişi GARDASIL 9 ve 306 kişi plasebo almıştır).

GDS01C/Protokol 009 GARDASIL 9'un immünojenitesini 9-15 yaş arası kızlarda değerlendirmiştir (N=600; 300 kız GARDASIL 9 ve 300 kız kHPV almıştır).



GDS07C/Protokol 020'de 16-26 yaş arası erkeklerde GARDASIL 9'un immünojenitesi değerlendirilmiştir (N=500; GARDASIL 9 uygulanan 249 kişi ve kHPV aşısı uygulanan 251 kişi).

Protokol 010 GARDASIL 9'un 2 dozunun immünojenitesini 9-14 yaş arası kızlarda ve erkeklerde; GARDASIL 9'un 3 dozunun immünojenitesini 9-14 yaş arası kızlarda ve 16-26 yaş arası kadınlarda değerlendirmiştir (N=1.518; 753 kız; 451 erkek ve 314 kadın).

### **GARDASIL 9'un HPV Tip 6, 11, 16 ve 18'e karşı Etkililiğini Destekleyen Çalışmalar kHPV aşısının HPV Tip 6, 11, 16 ve 18'e karşı etkililiği**

kHPV aşısının HPV 6-, 11-, 16- ve 18- ile ilişkili hastalık sonlanım noktalarına karşı etkililiği ve uzun süreli etkililiği, PPE (protokol uyarınca etkililik) popülasyonunda gerçekleştirilen klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır. PPE popülasyonu, başlangıç çalışmasına katıldıktan sonraki 1 yıl içinde çalışma protokolünden majör bir sapma olmaksızın tüm 3 kHPV aşısını alan, 1. dozdan önce ilgili HPV tiplerine (6, 11, 16 ve 18) seronegatif olan bireylerden ve başlangıç çalışmasına katıldığında 16 yaşında veya daha büyük olan gönüllüler arasından ilgili HPV tip(ler)ine 1. dozdan öncesinden 3. dozdan sonrasına kadar (7. ay) PCR negatif olan gönüllülerden oluşmaktadır.

16 ila 26 yaşındaki kadınlarda (N=20.541), HPV 16- ve 18- ile ilişkili CIN2/3, AIS veya serviks kanserine karşı etkililik, 4 yıla kadar süren (medyan 3,6 yıl) takibe göre %98,2'dir (%95 CI: 93,5, 99,8); HPV 6, 11, 16 veya 18 ile ilişkili hastalıklara karşı etkililik CIN ve AIS için %96,0 (%95 CI: 92,3, 98,2), VIN2/3 için %100 (%95 CI:67,2, 100), VaIN2/3 için %100 (%95 CI: 55,4, 100) ve genital siğil için %99' dur (%95 CI: 96,2, 99,9).

24 ila 45 yaşındaki kadınlarda (N=3.817), HPV 6, 11, 16 ve 18 ile ilişkili persistan enfeksiyon, genital siğil, vulvar veya vajinal lezyonlar, tüm derecelerde CIN, AIS ve serviks kanserine karşı etkililik %88,7'dir (%95 CI: 78,1, 94,8).

16 ila 26 yaşındaki erkeklerde (N=4,055), HPV 6, 11, 16 ve 18 ile ilişkili hastalıklara karşı etkililik AIN 2/3 için %74,9 (%95 CI: 8,8, 95,4) (medyan takip süresi 2,15 yıl), PIN 1/2/3 için %100 (%95 CI: -52,1, 100) ve genital siğil için %89,3'tür (%95 CI: 65,3, 97,9) (medyan takip süresi 4 yıl).

16-23 yaşındaki kadınlarda (n=2.084) yapılan uzun süreli ilave ruhsat çalışmasında, yaklaşık 12 yıla kadar hiçbir yüksek dereceli CIN olgusu görülmemiştir. Bu çalışmada, yaklaşık 10 yıla kadar istatistik açıdan uzun süreli bir koruma olduğu kanıtlanmıştır.

Klinik çalışmaların uzun süreli eklerinde, hiçbir yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi olgusu ve hiçbir genital siğil olgusu gözlenmemiştir:

- Aşılama tarihinde 9-15 yaşında olan kızlarda (n=369) 10,7 yıl, erkeklerde (n = 326) 10,6 yıl (medyan takip süresi sırasıyla 10 yıl ve 9,9 yıl),
- Aşılama tarihinde 16-26 yaşında olan erkeklerde (n=917) 11,5 yıl (medyan takip süresi 9,5 yıl), ve aşı tarihinde 24-45 yaşında olan kadınlarda (n=685) 10,1 yıl (medyan takip 8,7 yıl).

### **HPV Tip 6, 11, 16 ve 18 için kHPV aşısından GARDASIL 9'a immünojenisite köprülemesi**

Protokol 001'den 16 ila 26 yaşındaki kadınlar, GDS01C/Protokol 009'dan 9 ila 15 yaşındaki kızlar ve GDS07C/Protokol 020'den 16 ila 26 yaşındaki erkeklerden oluşan bir popülasyonda, GARDASIL 9, HPV Tip 6, 11, 16 ve 18 açısından kHPV aşısıyla karşılaştırılmıştır.

GARDASIL 9 uygulanan bireyler ve GARDASIL uygulanan bireyler arasında 7. ayda cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, ve anti-HPV 18 GMT'leri karşılaştırılarak bir istatistiksel eşit etkililik analizi yapılmıştır. GARDASIL 9 için GMT'ye göre ölçülen bağışıklık yanıtları, GARDASIL için ölçülen bağışıklık yanıtlarıyla eşit etkililiktir (Tablo 2).

Klinik çalışmalarda, GARDASIL 9 alan bireylerin %98,2 ila %100'ü test edilen tüm gruplarda 7. aya kadar tüm 9 aşı tipine karşı antikor için seropozitif hale gelmiştir. Protokol 001'de, HPV-6, -11, -16 ve -18 için GMT'ler kHPV aşısı ve GARDASIL 9 alan gönüllülerde en az 3,5 yıl boyunca benzerdir.

**Tablo 2:** 9 ila 15 yaşındaki kızların ve 16 ila 26 yaşındaki kadınlar ve erkeklerin bulunduğu PPI popülasyonunda HPV Tip 6, 11, 16 ve 18 için GARDASIL 9 ve kHPV aşısı arasında bağışıklık yanıtlarının (cLIA'ya göre) karşılaştırması

POPÜLASYON	GARDASIL 9		GARDASIL		GARDASIL 9/ kHPV Aşısı	
	N (n)	GMT (%95 GA) mMU <sup>s</sup> /mL	N (n)	GMT (%95 GA) mMU <sup>s</sup> /mL	GMT oranı	(%95 GA)
<b>Anti-HPV 6</b>						
9 ila 15 yaşındaki kızlar	300 (273)	1679,4 (1518,9, 1856,9)	300 (261)	1565,9 (1412,2, 1736,3)	1,07	(0,93, 1,23)
16 ila 26 yaşındaki kadınlar	6792 (3993)	893,1 (871,7, 915,1)	6795 (3975)	875,2 (854,2, 896,8)	1,02	(0,99, 1,06) <sup>¶</sup>
16 ila 26 yaşındaki erkekler	249 (228)	758,3 (665,9, 863,4)	251 (226)	618,4 (554, 690,3)	1,23	(1,04, 1,45) <sup>¶</sup>
<b>Anti-HPV 11</b>						
9 ila 15 yaşındaki kızlar	300 (273)	1315,6 (1183,8, 1462,0)	300 (261)	1417,3 (1274,2, 1576,5)	0,93	(0,80, 1,08)
16 ila 26 yaşındaki kadınlar	6792 (3995)	666,3 (649,6, 683,4)	6795 (3982)	830 (809,2, 851,4)	0,80	(0,77, 0,83) <sup>¶</sup>
16 ila 26 yaşındaki erkekler	249 (228)	681,7 (608,9, 763,4)	251 (226)	769,1 (683,5, 865,3)	0,89	(0,76, 1,04)
<b>Anti-HPV 16</b>						
9 ila 15 yaşındaki kızlar	300 (276)	6739,5 (6134,5, 7404,1)	300 (270)	6887,4 (6220,8, 7625,5)	0,97	(0,85, 1,11) <sup>¶</sup>
16 ila 26 yaşındaki kadınlar	6792 (4032)	3131,1 (3057,1, 3206,9)	6795 (4062)	3156,6 (3082,3, 3232,7)	0,99	(0,96, 1,03) <sup>¶</sup>
16 ila 26 yaşındaki erkekler	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>						
9 ila 15 yaşındaki kızlar	300 (276)	1956,6 (1737,3, 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2, 2057,3)	1,08	(0,91, 1,29) <sup>¶</sup>

16 ila 26 yaşındaki kadınlar	6792 (4539)	804,6 (782,7, 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2, 697,7)	1,19	(1,14, 1,23) <sup>¶</sup>
16 ila 26 yaşındaki erkekler	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 popülasyonu, önceden belirlenen gün aralıklarında üç aşının tümünün yapıldığı, çalışma protokolünden majör sapma göstermeyen, 6. Ay ve 7. Ay ziyaretleri arasında önceden belirlenen kriterleri karşılayan, 1. dozdan önce ilgili HPV tip(ler)ine (6, 11, 16 ve 18) seronegatif olan ve başlangıç çalışmasına katıldığında 16 ila 26 yaşında olan kadınlar arasında 1. Dozdan önce ve 1. Dozdan itibaren 3. Dozdan bir ay sonrasına kadar ilgili HPV tip(ler)ine PCR negatif olan bireylerden oluşmaktadır.

§mMU=milli-Merck birimi.

¶p-değeri <0,001.

#Eşit etkililiğin kanıtlanması için, GMT oranının %95 GA değerinin alt sınırının 0,67'den yüksek olması gerekmektedir.

GA=Güven aralığı.

GMT=Geometrik Ortalama Titreletir.

cLIA= Kompetitif Luminex İmmünoassay.

N= İlgili aşı grubuna randomize edilen ve en az bir enjeksiyon alan bireylerin sayısı.

n= Analize katılan bireylerin sayısı.

### GARDASIL 9'un HPV Tip 31, 33, 45, 52 ve 58'e karşı etkililiğini destekleyen çalışmalar

GARDASIL 9'un 16 ila 26 yaşındaki kadınlardaki etkililiği, toplam 14.204 kadının (GARDASIL 9 = 7.099; kHPV aşısı = 7.105) dahil olduğu, aktif karşılaştırmalı-kontrollü, çift kör, randomize bir klinik çalışmada incelenmiştir (Protokol 001). Gönüllüler 3. Dozdan sonra 67 aya kadar sürelerde (medyan süre 3. Dozdan sonra 43 ay) takip edilmiştir.

GARDASIL 9, HPV 31-, 33-, 45-, 52- ve 58- ile ilişkili persistan enfeksiyon ve hastalığın önlenmesinde etkili olmuştur (Tablo 3). GARDASIL 9 ayrıca HPV 31-, 33-, 45-, 52- ve 58- ile ilişkili Pap test anomalileri, servikal ve dış genital prosedürler (yani biyopsiler) ve servikal kesin tedavi prosedürlerinin insidansını azaltmıştır (Tablo 3).

**Tablo 3:** 16 ila 26 yaşındaki kadınlardan oluşan PPE<sup>‡</sup> popülasyonunda GARDASIL 9'un HPV Tip 31, 33, 45, 52, ve 58'e karşı etkililik analizi

Hastalık Sonlanım Noktası	GARDASIL 9 N=7099		kHPV Aşı N=7105		%Etkililik** (%95 GA)
	n	Olgu sayısı*	n	Olgu sayısı*	
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 ile ilişkili CIN 2/3, AIS, Serviks Kanseri, VIN 2/3, VaIN 2/3, Vulva Kanseri ve Vajina Kanseri <sup>a</sup>	6016	1	6017	38	97,4 (85,0, 99,9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 ile ilişkili CIN 2/3 ya da AIS <sup>a</sup>	5949	1	5943	35	97,1 (83,5, 99,9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 ile ilişkili CIN2	5949	1	5943	32	96,9 (81,5, 99,8)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 ile ilişkili CIN3	5949	0	5943	7	100 (39,4, 100)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 ile ilişkili VIN 2/3, VaIN 2/3	6009	0	6012	3	100 (-71,5, 100)

<b>HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 ile ilişkili Persistan Enfeksiyon <math>\geq 6</math> Ay<sup>§</sup></b>	5941	41	5955	946	96,0 (94,6, 97,1)
<b>HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 ile ilişkili Persistan Enfeksiyon <math>\geq 12</math> Ay<sup>¶</sup></b>	5941	23	5955	657	96,7 (95,1, 97,9)
<b>HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 ile ilişkili ASC-US HR-HPV Pozitif veya Daha Kötü Pap<sup>#</sup> Anomalisi</b>	5883	37	5882	506	92,9 (90,2, 95,1)
<b>HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 ile ilişkili servikal kesin tedavi prosedürleri<sup>†</sup></b>	6013	4	6014	41	90,2 (75, 96,8)

<sup>‡</sup> PPE popülasyonu, başlangıç çalışmasına katıldıktan sonraki 1 yıl içinde çalışma protokolünden majör bir sapma olmaksızın tüm 3 aşırı alan, 1. dozdan önce ilgili HPV tiplerine (Tip 31, 33, 45, 52 ve 58) naif (PCR negatif ve seronegatif) olan ve 1. Dozdan önce ve 1. Dozdan itibaren 3. Dozdan bir ay sonrasında (7. Ay) kadar ilgili HPV tip(ler)ine PCR negatif olan bireylerden oluşmaktadır.

N= İlgili aşı grubuna randomize edilen ve en az bir enjeksiyon alan bireylerin sayısı.

n= Analize katılan bireylerin sayısı.

§ Aralarında 6 ay olan ( $\pm 1$  ay ziyaret penceresi) iki veya daha fazla ardışık ziyarette alınan numunelerde belirlenen persistan enfeksiyon.

¶ Aralarında 6 ay olan ( $\pm 1$  ay ziyaret penceresi) iki veya daha fazla ardışık ziyarette alınan numunelerde belirlenen persistan enfeksiyon.

#Papanicolaou testi.

GA=Güven aralığı.

ASC-US=Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler.

HR=Yüksek Risk.

\* 7. Aydan sonra en az bir takip ziyareti yapan bireylerin sayısı.

\*\* Gönüllüler 3. Dozdan sonra 67 aya kadar sürelerde takip edilmiştir (medyan süre 3. Dozdan sonra 43 ay).

<sup>a</sup> PPE popülasyonunda hiçbir serviks kanseri, VIN2/3, vulva ve vajina kanseri olgusu tanılanmamıştır.

<sup>†</sup> loop elektrocerrahi eksizyonel prosedür (LEEP) veya konizasyon.

### **GARDASIL 9'un aşısı HPV tiplerine karşı ilave etkililik değerlendirmesi**

GARDASIL 9'un etkililiği plaseboya karşı incelenemediği için, aşağıdaki keşifsel analizler yapılmıştır.

### **GARDASIL 9'un PPE'de aşısı HPV tiplerinin neden olduğu servikal yüksek dereceli hastalıklara karşı etkililik değerlendirmesi**

GARDASIL 9'un aşısı HPV tipleriyle ilişkili CIN 2 veya daha kötü hastalığa karşı etkililiği kHPV aşısıyla karşılaştırıldığında, 2/5,952'a karşı 36/5,947 olguyla %94,4 oranındadır (%95 CI 78,8, 99). GARDASIL 9'un aşısı HPV tipleriyle ilişkili CIN 3'e karşı etkililiği kHPV aşısıyla karşılaştırıldığında, 0/5,952'a karşı 8/5,947 olguyla %100 oranındadır (%95 CI 46,3, 100).

### **GARDASIL 9'un PPE'de aşısı HPV tipleriyle ilişkili aşısı servikal biyopsi ve kesin tedaviye karşı etkisi**

GARDASIL 9'un aşısı HPV tipleriyle ilişkili servikal biyopsiye karşı etkililiği kHPV aşısıyla karşılaştırıldığında, 11/6016'ya karşı 262/6018 olguyla %95,9 oranındadır (%95 CI 92,7, 97,9). GARDASIL 9'un aşısı HPV tipleriyle ilişkili servikal kesin tedaviye (loop elektrocerrahi eksizyonel prosedür [LEEP] veya konizasyon dahil) karşı etkililiği kHPV aşısıyla karşılaştırıldığında, 4/6016'ya karşı 43/6018 olguyla %90,7 oranındadır (%95 CI 76,3, 97).

### **Uzun süreli etkililik çalışmaları**

Bir gönüllü alt grubu, aşısındaki HPV tipleriyle ilişkili klinik hastalıklara karşı güvenlilik, immünojenite ve etkililik açısından GARDASIL 9 aşısından sonra 10 ila 14 yıl boyunca

takip edilmektedir.

Klinik çalışma Protokolleri 001 ve 002'nin uzun süreli ilave çalışmalarında, PPE popülasyonunda etkililik gözlenmiştir. PPE popülasyonu şu bireylerden oluşmaktadır:

- Katıldıktan sonraki 1 yıl içinde çalışma protokolünden majör bir sapma olmaksızın tüm üç aşığı alan bireyler,
- 1. dozdan önce ilgili HPV tip(ler)ine seronegatif olan ve 16 ila 26 yaşında olan kadınlar arasında 1. Dozdan önce ve 1. Dozdan itibaren 3. Dozdan bir ay sonrasına (7. Ay) kadar ilgili HPV tip(ler)ine PCR negatif olan bireyler.

Protokol 001 kayıt çalışmasında, GARDASIL 9 aşısı uygulanma tarihinde 16 ila 26 yaşında olan kadınlarda (n=1.782) 3. Dozdan sonraki 7,6 yıl içinde (medyan takip 4,4 yıl) aşı HPV tipleriyle ilişkili yüksek dereceli CIN olan hiçbir olgu gözlenmemiştir.

Protokol 002 ilave çalışmasında, GARDASIL 9 aşısı uygulanma tarihinde 9 ila 15 yaşında olan kızlar (n=753) ve erkeklerde (n=227) 3. Dozdan sonraki 6,4 yıl içinde (medyan takip 5,9 yıl) yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi veya genital siğil olan hiçbir olgu gözlenmemiştir.

### İmmünojenisite

Koruyucu etkililik gösteren minimum anti-HPV titresi belirlenmemiştir.

Her bir aşı HPV tipine karşı immünojenisiteyi değerlendirmek için, tipe özgü standartları olan tipe özgü immünoassaylar kullanılmıştır. Bu tayinlerde her bir HPV tipi için nötralizan epitoplara karşı antikor ölçülmüştür. Bu tayinlerin ölçekleri HPV tipine özgüdür; bu nedenle, tipler ve diğer tayinlerle karşılaştırma yapmaya uygun değildir.

### **7. Ayda GARDASIL 9'a karşı bağışıklık yanıtı**

İmmünojenisite, (1) ilgili aşı HPV tiplerine karşı antikorlar için seropozitif olan bireylerin yüzdesi ve (2) Geometrik Ortalama Titreye (GMT) göre ölçülmüştür.

GARDASIL 9, Protokol 001, 002, 005, 007 ve GDS01C/Protokol 009'da 7. ayda ölçüldüğünde güçlü anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52 ve anti-HPV 58 yanıt sağlamıştır. Klinik çalışmalarda, GARDASIL 9 alan bireylerin %99,6 ila %100'ü test edilen tüm gruplarda 7. aya kadar tüm 9 aşı tipine karşı antikorlar için seropozitif hale gelmiştir. GMT'ler, 16 ila 26 yaşındaki kadınlara göre kız ve erkek çocuklarında, kız çocuklarına ve kadınlara göre ise erkek çocuklarında daha yüksektir.

GARDASIL 9'un immünojenite çalışmalarının kombine veritabanında 7.ayda 9-15 yaş arası kız ve erkek çocuklardaki anti-HPV yanıtları 16-26 yaş arası kadınlardaki anti-HPV yanıtlarıyla benzer bulunmuştur.

Bu immünojenite köprülemesine dayanarak, GARDASIL 9'un 9-15 yaş arası kız ve erkek çocuklarda etkin olduğu sonucuna ulaşılmaktadır.

Protokol 003'de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58 için 16-26 yaş arası erkek çocuklarda ve erkeklerde (heteroseksüel erkekler) 7.ayda ölçülen anti-HPV antikor GMT'leri 16-26 yaş arası kızlar ve kadınlardaki anti-HPV antikor GMT'leriyle benzer bulunmuştur. 16-26 yaş arası homoseksüel erkeklerde de yüksek düzeyde immünojenite gözlenmiş ancak kHPV aşısıyla benzer şekilde heteroseksüel erkeklerde ölçülen immünojeniteden daha düşük bulunmuştur. Protokol 020/GDS07C'de, 16-26 yaş arası erkeklerde 7. ayda anti-HPV antikor GMT'leri, HPV 6, 11, 16 ve 18 için kHPV uygulanan 16-26 yaş arası erkeklerdeki anti-HPV

antikor GMT'leri ile benzerdir. Bu sonuçlar GARDASIL 9'un erkek popülasyonundaki etkililiğini desteklemektedir.

26 yaş üzeri kadınlarda resmi bir immünojenite köprüleme çalışması yürütülmemiştir. 27-45 yaş arası kadınlarda, GARDASIL 9'un orijinal 4 HPV tipine karşı etkin olduğu sonucuna ulaşılmaktadır; bu bulgu şunlara dayanmaktadır: (1) 16-45 yaş arası kadınlarda kHPV aşısının yüksek etkililiği ve (2) 9-26 yaş arası kızlarda ve kadınlarda GARDASIL 9 ve kHPV aşısının benzer immünojenitesi.

### **GARDASIL 9'a İmmün Yanıtın Kalıcılığı**

Protokol 001 ve 002 klinik çalışmalarının uzun süreli takip uzatmalarında, antikor yanıtlarında persistans gözlenmiştir:

- GARDASIL 9 aşılama tarihinde 16 ila 26 yaşında olan kadınlarda HPV tipine bağlı olarak, en az 5 yıl boyunca gönüllülerin %78 ila %100'ü seropozitifdir; ancak, çalışmanın sonuna kadar (3. dozdan 67 ay sonrasına kadar, medyan takip süresi 3. dozdan sonra 43 ay) tüm aşı HPV tipleri için seropozitiflik durumundan bağımsız olarak tüm gönüllülerde etkililik korunmuştur.
- GARDASIL 9 aşı tarihinde 9 ila 15 yaşında olan kız ve erkek çocuklarında HPV tipine bağlı olarak, en az 5 yıl boyunca gönüllülerin %90 ila %99'u seropozitifdir.

### **Anamnezitik (bağışıklık belleği) yanıtına yönelik kanıtlar**

Aşıdan önce ilgili HPV tip(ler)ine seropozitif olan aşılanmış kadınlarda, anamnezitik yanıt kanıtı görülmüştür. Ayrıca, Protokol 001'de 3 doz GARDASIL 9 alan ve 5 yıl sonra bir test dozu uygulanan kadınlarda (n=150), 3. dozdan 1 ay sonra gözlenen anti-HPV GMT değerlerinin üzerinde, hızlı ve güçlü bir anamnezitik yanıt görülmüştür.

### **Daha Önce GARDASIL ile Aşılanmış Bireylere GARDASIL 9 Uygulanması**

Protokol 006, GARDASIL 9'un immünojenitesini daha önceden kHPV ile aşılanmış 921 kız ve kadında (12-26 yaş arası) değerlendirmiştir. Üç doz kHPV aldıktan sonra GARDASIL 9 alan gönüllülerde kHPV ile aşılanmanın tamamlanması ile GARDASIL 9 aşılmasına 3 dozlu rejimle başlanması arasında en az 12 aylık bir süre mevcuttur (zaman aralığı yaklaşık 12-36 ay arasında değişmiştir).

Protokol popülasyonunda HPV Tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58'e karşı seropozitiflik GARDASIL 9 alan bireylerde 7.ayda %98,3-100 arasında değişmiştir. Diğer çalışmalarda daha önce kHPV ile aşılanmamış popülasyonda HPV Tip 6, 11, 16 ve 18'e özgü GMT'ler daha yüksek ve HPV 31, 33, 45, 52 ve 58'e özgü GMT'ler daha düşük bulunmuştur. Bu gözlemin klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

### **HIV enfeksiyonu olan bireylerde immünojenisite**

HIV enfeksiyonu olan bireylerde GARDASIL 9'la ilgili hiçbir klinik çalışma gerçekleştirilmemiştir.

kHPV aşısının güvenliliği ve immünojenisitesinin dokümanite edildiği bir çalışma, 7 ila 12 yaşında bazal değeri CD4%  $\geq 15$  olan ve CD4% olan gönüllüler için en az 3 ay boyunca yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi (HAART) alan HIV enfeksiyonlu 126 gönüllüde gerçekleştirilmiştir.

### **2 dozluk takvime göre GARDASIL 9 kullanan 9-14 yaş arası bireylere verilen immün yanıtlar**

Takip eden kohortlarda GARDASIL 9 aşılması sonrası 9 HPV tipine verilen HPV antikor yanıtları Protokol 010'da belirlenmiştir: 6 ay veya 12 ay aralığında (+/- 1 ay) 2 doz alan 9-14

yaş arası kızlar ve erkekler; 3 doz alan 9-14 yaş arası kızlar (0, 2, 6 ay) ve 3 doz alan 16-26 yaş arası kadınlar (0, 2, 6 ayda).

Belirlenen takvimin son dozundan bir ay sonra, tüm gruplardaki kişiler 9 aşılı HPV tipine karşı antikorlar için %97,9 ila %100 seropozitif bulunmuştur. 9 aşılı HPV tipinin herbiri için GMT'ler, 2 doz GARDASIL alan (0, 6. ayda ya da 0, 12. ayda) kızlar ve erkeklerde, 3 doz GARDASIL 9 alan (0, 2, 6. ayda) 16-26 yaş arasındaki kadınlardan daha yüksek bulunmuştur. Bu immünojenite verisi esas alınarak, 9-14 yaş arası kızlarda ve erkeklerde GARDASIL 9'un 2 dozluk uygulama takviminin etkililiği anlaşılmıştır.

Aynı çalışmada, 9-14 yaş arası kızlarda ve erkeklerde, son doz aşılamadan bir ay sonra GMT'ler, 2 dozluk takvim uygulaması sonrası bazı aşılı tiplerinde, 3 dozluk takvimi uygulamasından sonrakine kıyasla sayısal olarak düşük bulunmuştur (örn. 0, 6 ay sonra HPV tipleri 18, 31, 45 ve 52 ve 0, 12 ay sonra HPV tip 45). Bu sonuçların klinik ile ilişkisi bilinmemektedir.

6 veya 12 aylık aralıklarla ( $\pm 1$  ay) 2 doz alan kız ve erkek çocuklarında, 36. aya kadar antikor yanıtında persistans olduğu kanıtlanmıştır; HPV tipine bağlı olarak, 6 ay aralıklı olarak 2 doz alan kız ve erkek çocuklarının %81 ila %99'u, 12 ay aralıklı olarak 2 doz alan kız ve erkek çocuklarının %88 ila %100'ünün seropozitifdir. 36. ayda, 6 ay aralıklı olarak ( $\pm 1$  ay) 2 doz alan 9 ila 14 yaşındaki kız ve erkek çocuklarındaki GMT değerleri, 16 ila 26 yaşında olan ve 3 doz GARDASIL 9 alan kadınlardaki GMT değerleriyle eşit etkili olarak kalmıştır.

Bir klinik çalışmada, 2 doz kHPV aşısı alan 9 ila 13 yaşındaki kız çocuklarında antikor yanıtının en az 5 yıl boyunca kalıcı olduğu kanıtlanmıştır.

GARDASIL 9'un 2 dozluk takviminin koruma süresi belirlenmemiştir.

### Gebelik

Gebe kadınlarda GARDASIL 9'la spesifik çalışma yürütülmemiştir. 4 bileşenli HPV aşısı GARDASIL 9'un klinik gelişme programında aktif kontrol grubu olarak kullanılmıştır.

GARDASIL 9'un klinik gelişiminde, 2.586 kadın (1.347'si GARDASIL 9 grubuna göre 1.239'u 4 bileşenli HPV aşısı grubunda) en az 1 gebelik bildirmiştir. Anomali tipleri ya da istenmeyen sonuçları olan gebeliklerin oranı GARDASIL 9 ya da 4 bileşenli HPV aşısı kullananlar arasında kıyaslanabilir ve genel popülasyon ile de tutarlıdır.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

Geçerli değildir.

## **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Sıçanlarda tekli doz toksisitesi ve lokal toleransın değerlendirilmesini de içeren bir tekrarlı doz toksisite çalışması insanlar için özel bir tehlikeyi ortaya koymamıştır.

Dişi sıçanlara uygulanan GARDASIL 9 çiftleşme performansı, fertilitite veya embriyo/fetus gelişimi üzerinde hiçbir etkiye yol açmamıştır.

Dişi sıçanlara uygulanan GARDASIL 9 yavruların gelişimi, davranışı, üreme performansı veya fertilitite üzerinde hiçbir etkiye yol açmamıştır. Aşıdaki dokuz HPV tipinin tümüne karşı antikorlar gebelik ve emzirme sırasında yavruya geçmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Amorf alüminyum hidroksifosfat sülfat adjuvanı

Sodyum klorür  
L-Histidin  
Polisorbat 80  
Sodyum borat  
Enjeksiyonluk Su

## 6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmalarının bulunmamasından dolayı bu aşı diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

## 6.3. Raf ömrü

36 ay

## 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arasındaki sıcaklıklarda (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız. Kullanıma hazır enjektörü ışıktan korumak için kutusunda saklayınız.

GARDASIL 9 buzdolabından çıkarıldıktan sonra mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır.

Stabilite verileri aşı bileşenlerinin 8°C ile 25°C arasında veya 0°C- 2°C arasındaki sıcaklıklarda saklandığında 72 saat süreyle stabil kaldığını göstermektedir. Bu sürenin sonunda GARDASIL 9 kullanılmalı veya atılmalıdır. Bu veriler yalnızca geçici sıcaklık dalgalanmaları durumunda sağlık mesleği mensuplarına rehberlik etmek amacıyla sunulmaktadır.

## 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Piston tıpalı (lamine FluroTec kaplı) ve uç kapaklı (silikonlu plastik sert kapak) kullanıma hazır enjektör (Tip I cam) içerisinde 0.5 mL süspansiyon bulunan tekli ambalajlar halinde sunulmaktadır.

Ambalajda farklı uzunlukta 2 iğne bulunmaktadır.

## 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.  
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.  
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13  
Levent 34394 İstanbul  
Tel: (0212) 336 10 00  
Faks: (0212) 355 02 02

## 8. RUHSAT NUMARASI:

2019/600

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.11.2019  
Ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ