KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GARDASIL 0.5 mL IM enjeksiyon için süspansiyon içeren flakon
Human Papillomavirüs Aşısı [Tip 6, 11, 16, 18] (Rekombinant, adsorbe)

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:
1 doz (0.5 mL)'sinde yaklaşık olarak;

HPV[1] Tip 6 L1 Proteini [2,3]	20 mikrogram
HPV[1] Tip 11 L1 Proteini [2,3]	40 mikrogram
HPV[1] Tip 16 L1 Proteini [2,3]	40 mikrogram
HPV[1] Tip 18 L1 Proteini [2,3]	20 mikrogram

[1] Human Papillomavirüs = HPV
[2] Virüs benzeri partikül formundaki L1 proteini rekombinant DNA teknolojisi ile Saccharomyces cerevisiae (CANADE 3C-5 (1895 suşu)) hücrelerinde üretilmiştir.
[3] Amorf alüminyum hidroksifosfat sülfat adjuvanına adsorbedir (225 mikrogram Al^{+3})

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için süspansiyon içeren flakon

GARDASIL çalkalanmadan önce beyaz partiküller içeren berrak bir sıvıdır. Sert bir çalkalamadan sonra beyaz, bulanık bir sıvı halini alır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

GARDASIL 9-26 yaş arası kız çocuklarda ve kadınlarda, Human Papillomavirüs (HPV) tip 6, 11, 16, 18 ile ilişkili

- HPV Tip 16 ve 18'in neden olduğu vulvar, vajinal, servikal ve anal kanser
- HPV Tip 6 ve 11'in neden olduğu genital bölgedeki siğiller (kondiloma akuminata) gibi hastalıkların

ve aşağıdaki HPV Tip 6, 11, 16, 18'in neden olduğu prekanseroz ve displastik lezyonlarda

- Servikal *in situ* adenokarsinom (AIS)
- Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) grade 2 ve grade 3
- Vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN) grade 2 ve grade 3
- Vajinal intraepitelyal neoplazi (VaIN) grade 2 ve grade 3
- Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) grade 1
- Anal intraepitelyal neoplazi (AIN) grade 1,2 ve 3

prekanseröz ya da displastik lezyonların önlenmesinde endikedir.

Aşılamanın tamamlanamadığı durumlarda 26 yaş sonrasında da aşılama kaldığı yerden tamamlanır.

GARDASIL 9-26 yaş arası erkek çocuklarda ve erkeklerde aşağıda belirtilen HPV tipleri ile ilişkili

- HPV Tip 16 ve 18'in neden olduğu anal kanser

- HPV Tip 6 ve 11'in neden olduğu genital bölgedeki siğiller (kondiloma akuminata) gibi hastalıkların

ve aşağıdaki HPV Tip 6, 11, 16, 18'in neden olduğu prekanseroz ve displastik lezyonlarda

- Anal intraepitelyal neoplazi (AIN) grade 1,2 ve 3

prekanseröz ya da displastik lezyonların önlenmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

GARDASIL aşağıdaki takvime göre 0.5 mL'lik 3 ayrı doz şeklinde intramüsküler olarak uygulanmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Birinci doz: Belirlenen tarihte
İkinci doz: Birinci dozdan 2 ay sonra
Üçüncü doz: Birinci dozdan 6 ay sonra

Kişilerin 0, 2 ve 6. aydaki aşılama takvimine bağlı kalmaları önerilir. İlk GARDASIL dozunu alan bireylerin 3 dozluk GARDASIL aşılama programını tamamlaması önerilmektedir (bakınız bölüm 4.4). Alternatif aşılama takvimi gerekirse, ikinci doz birinci dozdan en az 1 ay sonra, üçüncü doz ise ikinci dozdan en az 3 ay sonra uygulanmalıdır. Bu 3 doz 1 yıl içinde uygulanmalıdır.

Rapel doza gerek olup olmadığı bilinmemektedir.

Uygulama şekli:

GARDASIL üst kolun deltoid bölgesine veya uyluğun üst yan tarafına intramüsküler olarak uygulanmalıdır.

GARDASIL intravasküler yolla enjekte edilmemelidir. Subkutan ve intradermal uygulama yolları ile çalışma yapılmadığından önerilmemektedir.

Aşı tedarik edildiği şekliyle kullanılmalıdır; seyreltme veya hazırlama gerekmez. Aşının önerilen tam dozu kullanılmalıdır.

Kullanımdan önce iyice çalkalayınız. Uygulamadan hemen önce sertçe çalkalama aşı süspansiyonunu korumak için gereklidir.

Sertçe çalkalandıktan sonra GARDASIL beyaz, bulanık bir sıvı halini alır. Parenteral ilaç ürünleri uygulamadan önce partiküllü madde ve renk değişikliği açısından gözle kontrol edilmelidir. Partiküller varsa veya renk değişikliği gözlenirse ürünü atınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek /Karaciğer yetmezliği:

GARDASIL'in böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği ve etkinliği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

GARDASIL'in 9 yaşın altındaki çocuklardaki güvenliliği ve etkinliği incelenmemiştir. Mevcut bir veri bulunmamaktadır. (bölüm 5.1'e bakınız).

Geriyatrik popülasyon:

GARDASIL'in 45 yaş ve üzeri erişkinlerdeki güvenliliği ve etkinliği incelenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar
Aşının etkin maddelerine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

GARDASIL'in bir dozunu aldıktan sonra aşırı duyarlılık semptomları gösteren bireylere diğer GARDASIL dozları verilmemelidir.
Şiddetli bir akut yüksek ateşli hastalık geçiren kişilerde GARDASIL uygulaması ertelenmelidir. Ancak hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonu veya düşük dereceli ateş gibi hafif bir enfeksiyon varlığı bağışıklama için kontrendikasyon oluşturmaz.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Bireyin aşılanmasına yönelik kararda bireyin daha önce HPV'ye maruz kalmış olma riski ve aşılamadan elde edeceği potansiyel yarar dikkate alınmalıdır.

Tüm enjektabl aşılarda olduğu gibi, aşının uygulanmasından sonra ortaya çıkabilen nadir anaflaksi reaksiyonları için uygun tıbbi tedavi her zaman hazır bulundurulmalıdır.

Özellikle adelosanlar ve genç erişkinlerde herhangi bir aşılamada senkop (bayılma) görülebilir. GARDASIL ile aşılama sonrasında bazen senkopla birlikte düşme ve/veya tonik-klonik hareketler görülmüştür (bkz. bölüm 4.8). Bu nedenle GARDASIL aşılamasından sonra yaklaşık 15 dk dikkatli bir gözlem yapılmalıdır.

Tüm aşılarda olduğu gibi, GARDASIL ile aşılama; aşılanan kişilerin tümünde koruma sağlamayabilir.

Ayrıca, GARDASIL sadece HPV tip 6, 11, 16 ve 18'den kaynaklanan hastalıklara karşı ve sınırlı miktarda diğer HPV türleri ile ilişkili hastalıklara karşı (bkz. bölüm 5.1) koruma sağlar. Dolayısıyla, cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı uygun önlemlerin alınmasına devam edilmelidir.

GARDASIL sadece profilaktik kullanıma yöneliktir ve aktif HPV enfeksiyonlarına veya kanıtlanmış klinik hastalığa karşı bir etkisi yoktur. GARDASIL'in terapötik etkisi gösterilmemiştir. Bu nedenle aşı servikal 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.

Aşılanma esnasında HPV ile enfekte olan bireylerde, GARDASIL HPV aşısı yoluyla lezyonlardan koruma sağlamaz (bakınız bölüm 5.1).

Erişkin kadınlarda GARDASIL kullanılırken, farklı coğrafi bölgelerde HPV tipi prevalansındaki değişkenlik dikkate alınmalıdır.
Aşılama rutin servikal taramanın yerini tutmaz. Hiçbir aşı %100 etkin olmadığından ve GARDASIL aşıda bulunmayan HPV tiplerine veya mevcut HPV enfeksiyonlarına karşı koruma sağlamayacağından, rutin servikal tarama kritik önem taşır ve yerel önerilere uyulmalıdır.

İmmün yanıtı bozulmuş kişilerde GARDASIL kullanımına ilişkin veri yoktur. Güçlü bir immün supresif tedavi kullanımı, genetik bir defekt, İnsan İmmün Yetmezlik Virüs (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.

GARDASIL kesinlikle **"intravenöz yoldan uygulanmamalıdır"**.

Bu aşının koruma süresi bilinmemektedir. Üç dozlu serinin tamamlanmasından 4.5 yıl sonra kalıcı koruyucu etkinlik gözlenmiştir. Daha uzun süreli izleme çalışmaları devam etmektedir (bkz. bölüm 5.1).

GARDASIL'in diğer HPV aşılarıyla karşılıklı olarak değiştirilebileceğini destekleyen güvenlilik, etkinlik ve immünojenite verisi bulunmamaktadır. GARDASIL diğer HPV aşılarıyla karşılıklı olarak değiştirilemez.

Yardımcı madde
GARDASIL 0.5 mL'lik dozu 23 mg'dan daha az sodyum (sodyum klorür, sodyum borat) içerir. Sodyum miktarına bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Tüm klinik çalışmalarda, ilk aşılamadan 6 ay öncesine kadar immünoglobülin veya kan türevi ürünler kullanmış olan kişiler hariç tutulmuştur.

Diğer aşılar ile birlikte kullanım
GARDASIL'in hepatit B (rekombinant) aşısı ile eş zamanlı olarak (ayrı enjeksiyon bölgesinde) uygulanmasının HPV tiplerine karşı immün cevabı değiştirmediğini göstermiştir. Serolojik koruma oranı (anti-HB≥10mlIU/ml serolojik koruma seviyesine erişenlerin oranı) etkilenmemiştir (birlikte aşılamada %96.5, sadece Hepatit-B'de %97.5) Anti HB geometrik ortalama antijen titresi birlikte uygulamada daha düşüktür. Fakat bu gözlemin klinik olarak anlamlılığı bilinmemektedir.

GARDASIL 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 aşıların bileşenlerinden herhangi birine antikor yanıtıyla anlamlı etkileşim gözlenmez. Ancak, eş zamanlı uygulama grubunda daha düşük anti-HPV GMT'lerine yönelik bir eğilim gözlenmiştir. Bu gözlemin klinik anlamı bilinmemektedir. Bu gözlem kombine bir dTap-IPV aşısının ilk GARDASIL dozuyla birlikte uygulandığı klinik bir çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır (bkz. bölüm 4.8).

GARDASIL'in yukarıda belirtilenlerin dışındaki diğer aşılarla beraber uygulanması incelenmemiştir.

Hormonal kontraseptifler ile birlikte kullanım
Klinik çalışmalarda GARDASIL uygulanan 16- 26 yaş arası kadınların %57.5'i ve 24-45 yaş arası kadınların %31.2'si hormonal kontraseptifler kullanmıştır. Hormonal kontraseptiflerin kullanımı GARDASIL'e karşı immün yanıtları etkilememiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
GARDASIL'in embriyofetal, perinatal ve postnatal hayatta kalma ve gelişim üzerine etkisi sıçanlar üzerinde değerlendirilmiştir. Bu hayvan çalışmaları fertilite, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya postnatal gelişim üzerine doğrudan veya dolaylı olarak zararlı etkilerinin olduğunu göstermemektedir.

Gebelik dönemi
GARDASIL için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonel / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verirken tedbirli olunmalıdır. Aşılama gebelik sonrasına ertelenmelidir.

Gebe kadınlarda aşıyı inceleyen spesifik çalışmalar yapılmamıştır. Klinik gelişim programında 3,819 kadın (aşı= 1,894, plasebo= 1,925) en az 1 gebelik bildirmiştir. GARDASIL ve plasebo tedavisi alan kadınlar arasında anomali tipleri veya advers bir sonuçla ilişkili gebeliklerin oranı bakımından anlamlı farklar yoktur. Gebe kadınlardaki bu veriler (1000'den fazla elde edilen sonuç) malformative ve feto/neonatal toksisitenin olmadığını göstermiştir.

Laktasyon dönemi
GARDASIL'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. GARDASIL'in süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulamayacağına ya da GARDASIL uygulanıp uygulanmayacağına ilişkin karar verirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve GARDASIL ile aşılamanın emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Klinik çalışmaların aşılama döneminde GARDASIL veya plasebo verilen emziren kadınlarda, annede ve emzirilen bebekte advers reaksiyonların oranı aşı ve plasebo gruplarında benzer bulunmuştur. Ayrıca, aşının immünojenitesi aşılama döneminde emziren kadınlarda ve emzirmeyen kadınlarda benzer olmuştur.

Dolayısıyla GARDASIL emziren kadınlara uygulanabilir.

Üreme yeteneği/ Fertilite
Hayvan çalışmaları üreme toksistesinde direk veya indirek zararlı etkiler göstermemiştir. (bkz. Bölüm 5.3) Sıçanlarda, erkek fertilitesi üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. (bkz. Bölüm 5.3)

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
GARDASIL'in araç veya makine kullanma becerisini etkilediğini gösteren hiçbir veri yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler
Güvenlilik profilinin özeti:
Yedi klinik çalışmada (6 plasebo-kontrollü) gönüllülere çalışmaya giriş gününde ve daha sonra yaklaşık 2. ve 6.aylarda GARDASIL veya plasebo uygulanmıştır. Birkaç gönüllü (%0.2) istenmeyen reaksiyonlar nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır. Güvenlilik tüm çalışma popülasyonunda (6 çalışma) veya çalışma popülasyonunun önceden tanımlanmış bir alt grubunda (1 çalışma) GARDASIL veya plasebonun her enjeksiyonundan sonraki 14 günde aşılama bildirim kartıyla (ABK) gerçekleştirilen takiple değerlendirilmiştir. ABK destekli takip ile izlenen gönüllüler GARDASIL alan 10,088 gönüllü (çalışmaya giriş sırasında 9-45 yaş arası 6,995genç kız çocuklarda/kadın ve 9-26 yaş arası 3,093erkek) ve plasebo alan 7,995 gönüllüyü (5,692 kız/kadın ve 2,303 erkek)içermektedir.
En fazla görülen istenmeyen reaksiyonlar enjeksiyon bölgesinde görülen istenmeyen reaksiyonlar (%71'i aşının yapılmasını takip eden 5 gün içerisinde görülmüştür) ve başağrısı (%16.6) olmuştur. Bu istenmeyen etkiler hafif-orta şiddette olmuştur.

İstenmeyen reaksiyonların özeti:
Çalışma araştırmacısı tarafından aşıya veya plaseboya bağlı olduğuna karar verilen istenmeyen reaksiyonlar klinik çalışmalarda %1'den daha az sıklıkla gözlenmiştir:

Klinik çalışmalarda güvenlilik popülasyonunda yer alan kişiler takip döneminde ortaya çıkan herhangi yeni tıbbi durumları bildirmişlerdir. GARDASIL alan 15,706 kişide ve plasebo alan 13,617kişide 39 non-spesifik artrit/artropati vakası bildirilmiştir; bunlardan 24'ü GARDASILgrubunda, 15'iise plasebo grubunda yer almaktadır.

11-17 yaş arası sağlıklı adolesan 843 kız çocuklarda ve erkek çocuklarda yürütülen bir klinik çalışmada, GARDASIL'in ilk dozu ile kombine difteri, tetanoz, boğmaca [aselüler bileşen] ve polyomiyelit [inaktif] rapel aşısının birlikte uygulanması, eş zamanlı uygulamadan sonra enjeksiyon bölgesinde daha fazla şişlik ve baş ağrısı bildirildiğini göstermiştir. Gözlenen farklar <%10 ve gönüllülerin büyük kısmında, bildirilen istenmeyen olaylar hafif-orta şiddette olmuştur.

Aşağıdaki aşıya bağlı istenmeyen reaksiyonlar GARDASIL alan kişilerde en az %1 sıklıkla ve plasebo alanlara göre daha yüksek sıklıkla gözlenmiştir. Bunlar aşağıdaki sınıflama kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır:

[Çok yaygın (≥1/10); Yaygın (≥1/100, <1/10); Yaygın olmayan (≥1/1,000, <1/100); Seyrek (≥1/10,000, <1/1,000); Çok seyrek (<1/10,000), izole bildirimler dahil]

Sinir sistemi hastalıkları:
Çok yaygın: Baş ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:
Çok seyrek: Bronkospazm.

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın: Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Seyrek: Ürtiker.

GARDASIL grubunda 9 ürtiker vakası (%0.06) ve adjuvan içeren plasebo grubunda 20 vaka (%0.15) gözlenmiştir.

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları:
Yaygın: Ekstremite ağrısı.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar::
Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesinde eritem, ağrı, şişlik.
Yaygın: Pireksi, enjeksiyon bölgesinde morluk, kaşıntı.

Pazarlama sonrası deneyim :
GARDASIL'in ruhsat onayı sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki spontan istenmeyen etkilerle birlikte ilave reaksiyonlar belirlenmiştir. Bu reaksiyonlar spontan bildirimlerden elde edilmiş olup aşıya maruz kalma ile aralarında nedensel bir ilişki kurmak genellikle mümkün değildir. Dolayısıyla, bu istenmeyen etkilerin sıklığı "bilinmiyor" olarak nitelendirilmektedir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:
Bilinmiyor: Lenfadenopati*, idiopatik trombositopenik purpura*.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Bilinmiyor: Anafilaktik/anaflaktoid reaksiyonlar içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları.

Sinir sistemi hastalıkları:
Bilinmiyor: Akut yaygın ensefalomiyelit, baş dönmesi*[1], Guillain-Barré sendromu*., bazen tonik ve klonik konvülzyonların eşliğinde senkop*.

Gastrointestinal hastalıkları:
Bilinmiyor: Kusma*.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:
Bilinmiyor: Miyalji*, artralji*.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Bilinmiyor: Asteni*, üşüme*, yorgunluk*, kırıklık*.

* Pazarlama sonrası istenmeyen etkiler (mevcut verilerden sıklıkları tahmin edilemeyen)
[1] Klinik çalışmalar sırasında baş dönmesi kadınlarda yaygın istenmenyen reaksiyon olarak görülmüştür. Erkeklerde, aşı kullananlarda baş dönmesi plasebo kullanlardan daha düşük sıklıkla görülmüştür.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Önerilenden daha yüksek GARDASIL dozlarının uygulandığına ilişkin bildirimler vardır.

Genel olarak doz aşımıyla bildirilen istenmeyen olay profili, GARDASIL'in önerilen tekli dozlarıyla benzerdir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Viral Aşı
ATC kodu: J07BM01

Etki mekanizması
GARDASIL HPV tip 6, 11, 16 ve 18'in majör kapsid L1 proteininin yüksek düzeyde saflaştırılmış virüs benzeri partiküllerinden (VBP'ler) hazırlanan enfeksiyöz olmayan, rekombinant kuadrivalan bir aşıdır. VBP'ler viral DNA içermediğinden, hücreleri enfekte edemez, çoğalamaz veya hastalığa neden olamazlar. HPV yalnızca insanları enfekte eder ancak analog papillomavirüsler ile yapılan hayvan çalışmaları L1 VBP aşılarının etkinliğinin humoral immün yanıt aracılığıyla gerçekleştiğini ortaya koymaktadır.

HPV 16 ve 18; servikal kanserlerin %70'i, adenokarsinoma in-situ (AIS)'in %80'i, yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi (CIN2/3)'ün %45-70'i, düşük dereceli servikal intraepitelyal neoplazi (CIN1)'in %25'i, HPV ile ilişkili yüksek dereceli vulvar (VIN2/3) ve vajinal (VaIN 2/3) intraepitelyal neoplazilerin yaklaşık %70'inden sorumludur. HPV 6 ve 11 genital siğillerin yaklaşık %90'ı ve düşük dereceli servikal intraepitelyal neoplazi (CIN1) 'in %10'undan sorumludur. CIN 3 ve AIS, invaziv servikal kanserin ilk verisi olarak kabul edilmektedir.

"Prekanseröz genital lezyon terimi", bölüm 4.1'deki yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi (CIN2/3), yüksek dereceli vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN2/3) ve yüksek dereceli vajinal intraepitelyal neoplazi (VaIN 2/3)'e karşılık gelir.

Endikasyon, 16-45 yaş arası kadınlarda ve 16-26 yaş arası genç erkeklerde GARDASIL'in etkinliğinin ve 9-15 yaş arası çocuk ve adolesanlarda GARDASIL'in immünojenisitenin kanıtlanmasına dayanmaktadır.

Klinik çalışmalar:
16-26 yaş arası genç kadınlarda etkinlik
GARDASIL'in klinik etkinliği 16-26 yaş arası toplam 20,541 genç kadının HPV enfeksiyonu varlığı için ön tarama yapılmadan dahil edilip aşılandığı 4 plasebo-kontrollü, çift-kör, randomize Faz II ve III klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Primer etkinlik sonlanım noktaları HPV 6, 11, 16 veya 18'e bağlı vulva ve vajina lezyonları (genital siğiller, VIN, VaIN) ve herhangi bir evredeki CIN ve servikal kanserler (Protokol 013, FUTURE I), HPV 16 veya 18'e bağlı CIN 2/3 ve AIS ve servikal kanserler (Protokol 015, FUTURE II), HPV 6, 11, 16 veya 18'e bağlı kronik enfeksiyon ve hastalığı (Protokol 007) ve HPV 16'ya bağlı kronik enfeksiyonu (Protokol 005) içermiştir.

Etkinlik sonuçları çalışma protokolünün kombine analizi için sunulmuştur. HPV 16/18' ile ilişkili CIN 2/3 veya AIS etkinliği, protokol 005 (yalnızca 16-ilişkili sonlanım noktaları), 007, 013 ve 015 protokollerindeki verilere dayanmaktadır. Diğer bütün sonlanım noktalarının etkililiği protokol 007, 013 ve 015'e dayanmaktadır. Bu çalışmalar için medyan takip süreleri protokol 005, protokol 007, protokol 013 ve protokol 015 için ardışık olarak 4.0, 3.0, 3.0 ve 3.0 yıl olmuştur. Kombine protokoller (005, 007, 013 ve 015) için medyan takip süresi 3.6 yıl olmuştur. Her bir çalışmanın sonucu kombine analiz sonuçlarını desteklemektedir. GARDASIL her 4 HPV tipinin neden olduğu HPV hastalıklarına karşı etkindir. Çalışmanın sonunda bireyler iki Faz III çalışmasına dahil olmuştur (protokol 13 ve protokol 15) ve takip süresi 4 yıla kadardır (medyan 3.7 yıl).

Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN) Evre 2/3 (orta-yüksek evreli displazi) ve *in situ* adenokarsinom (AIS) klinik çalışmalarda servikal kanser için dolaylı marker olarak kullanılmıştır.

Aşıdaki HPV tipleriyle daha önce karşılaşmamış kişilerdeki etkinlik:
HPV tip (HPV 6, 11, 16, 18) aşısında primer etkinlik analizleri protokole göre etkinlik (PPE) popülasyonunda gerçekleştirilmiştir (çalışmaya girişten sonraki 1 yıl içinde 3 aşılamanın tümünü alan, önemli protokol ihlalleri olmayan ilişkili HPV tiplerinde daha önce tedavi almamış ve 1.dozun öncesinden 3.dozdan sonraki 1 aya (7.ay) kadar aşıdaki HPV tipleriyle karşılaşmamış kişiler). Etkinlik 7. aydaki vizitten itibaren ölçülmüştür. Toplamda, katılımcıların %73'ü çalışmaya girişte 4 HPV tipinin hiçbiriyle daha önce karşılaşmamıştı (PCR negatif ve seronegatif).

Her protokol popülasyonu için, 2 yıllık kayıt ve çalışma sonrasında (medyan takip süresi 3.6 yıl), sonlanım noktalarının analizi ile elde edilen etkinlik sonuçları Tablo 1'de sunulmaktadır.

Destekleyici analizlerde GARDASIL'in etkinliği HPV 16/18 ile ilişkili CIN3 ve AIS e karşı değerlendirilmiştir.

Tablo 1: PPE popülasyonunda GARDASIL'in yüksek dereceli servikal lezyonlara karşı etkinliğinin analizi

	GARDASIL Vaka sayısı / Gönüllü sayısı*	Plasebo Vaka sayısı / Gönüllü sayısı*	2 yılda **etkinlik** %'si (%95 GA)	GARDASIL Vaka sayısı / Gönüllü sayısı*	Plasebo Vaka sayısı / Gönüllü sayısı*	Çalışma sonunda **etkinlik** %'si*** (%95 GA)
HPV 16/18 ile ilişkili CIN 2/3 veya AIS	0 / 8487	53 / 8460	100.0 (92.9, 100.0)	2** / 8493	112 / 8464	98.2 (93.5, 99.8)
HPV 16/18 ile ilişkili CIN 3	0 / 8487	29 / 8460	100.0 (86.5, 100.0)	2** / 8493	64 / 8464	96.9 (88.4, 99.6)
HPV 16/18 ile ilişkili AIS	0 / 8487	6 / 8460	100.0 (14.8, 100.0)	0 / 8493	7 / 8464	100 (30.6, 100.0)

*7. aydan sonra en az bir takip viziti yapılan gönüllülerin sayısı
** Kronik olarak HPV 52 ile enfekte hastadaki bu CIN 3 vakası virolojik kanıtlara dayalı olarak, HPV 52 ile nedensel olarak ilişkili olabilir. 11 HPV tipinden yalnızca 1'inde HPV 16 bulunmuştur (32.5'inci ayda) ve LEEP (Loop elektro-eksizyon prosedürü) sırasında eksize edilen dokuda belirlenmemiştir. İkinci CIN 3 vakasında, bir hastada 1. günde (9 türden 2'sinde) HPV 51 enfekte olduğu, 51. aydaki biyopside (9 türden 1'inde) HPV 16 bulgusu ve 52. ayda LEEP sırasında alınan dokuda (9 türden 3'ünde) HPV 56 gözlemlenmiştir.
***4 yıla kadar takip edilen hastalar (medyan 3.6 yıl)
Not: Tahmini noktalar ve güvenlik aralıkları kişi zamanı ve takibe göre ayarlanmıştır.

Çalışmanın sonunda ve kombine protokollerde,
HPV 6, 11, 16 ve 18 ile ilişkili CIN 1'e karşı GARDASIL'in etkinliği %95.9 (%95 CI: 91.4, 98.4) olmuştur.
HPV 6, 11, 16 ve 18 ile ilişkili CIN (1,2,3)'e veya AIS'e karşı GARDASIL'in etkinliği %96 (%95 CI: 92.3, 98.2) olmuştur.
HPV 6, 11, 16 ve 18 ile ilişkili VIN 2/3'e ve VaIN 2/3'e karşı GARDASIL'in etkinliği ardışık olarak %100 (%95 GA: 67.2, 100) ve %100 (%95 GA: 55.4, 100) olmuştur.
HPV 6, 11, 16 ve 18 ile ilişkili genital siğillere karşı GARDASIL'in etkinliği %99.0 (%95 GA: 96.2, 99.9) olmuştur.
4 yıllık (ortalama 3.6 yıl) takip süresinden sonra, protokol 012'de GARDASIL'in 6 aylık tanımlamada inatçı enfeksiyonlara karşı etkililiği (örnekler 6 ay (±1 ay) veya daha uzun süre arayla ardışık yapılan bir veya 2 vizitte pozitif) HPV 16 ile ilişkili %98.7 (%95 GA: 95.1, 99.8) ve HPV 18 ile ilişkili %100.0 (%95 GA: 93.2, 100.0) olmuştur.12 aylık tanımlamada ardışık olarak HPV 16 inatçı enfeksiyonuna karşı etkililiği %100.0 %95 GA: 93.9, 100.0) ve HPV 18 için %100.0 (%95 GA: 79.9, 100.0) olmuştur.

1. günde HPV 6, 11, 16 ve 18 enfeksiyon veya hastalık kanıtı olan kadınlarda etkinlik
1. günde PCR pozitif olan kadınlarda aşının HPV tiplerinin neden olduğu hastalıktan koruma ile ilgili herhangi bir kanıt bulunmamıştır.. Aşılama öncesinde aşıyla ilişkili HPV tiplerinden

biri veya birkaçı ile enfekte olan kadınlar, aşıdaki geri kalan HPV tiplerine bağlı diğer klinik hastalıklardan korunurlar.

Önceden HPV 6, 11, 16 veya 18 ile ilişkili enfeksiyon veya hastalığı olan veya olmayan kadınlarda etkinlik

Modifiye edilmiş tedavi amaçlı (ITT) popülasyon 1. gün başlangıçtaki HPV durumundan bağımsız olarak çalışmaya dahil edilen, en az bir aşılanan ve vaka sayımına 1.dozdan sonraki 1 aydan itibaren başlanan kadınları içermektedir. Bu popülasyon çalışmaya girişteki HPV enfeksiyonu ve hastalık prevalansı bakımından genel kadın popülasyonuna yaklaşmaktadır. Sonuçlar Tablo 2'de özetlenmektedir.

Tablo 2: Başlangıçtaki HPV durumundan bağımsız olarak kadınları içeren modifiye edilmiş ITT popülasyonunda yüksek dereceli servikal lezyonlarda GARDASIL'in etkinliği

	GARDASIL	Plasebo	2 yılda % **etkinlik** ** (%95 GA)	GARDASIL	Plasebo	2 yılda % **etkinlik** ** (%95 GA)
	Vaka sayısı	Vaka sayısı		Vaka sayısı	Vaka sayısı	
	Gönüllü sayısı*	Gönüllü sayısı*		Gönüllü sayısı*	Gönüllü sayısı*	
HPV 16/18'e bağlı CIN 2/3 veya AIS	122	201	39.0 (23.3,51.7)	146	303	51.8 (41.1,60.7)
	9831	9896		9836	9904	
HPV 16/18'e bağlı CIN 3	83	127	34.3 (12.7,50.8)	103	191	46.0 (31.0,57.9)
	9831	9896		9836	9904	
HPV 16/18'e bağlı AIS	5	11	54.3 (<0, 87.6)	6	15	60.0 (<0, 87.3)
	9831	9896		9836	9904	

* Birinci günden 30 gün sonra en az 1 takip viziti bulunanhasta sayısı

** Yüzde etkinlik kombine protokollerden hesaplanan yüzde etkinlik. HPV 16/18 ile ilişkili CIN 2/3 veya AIS etkililiği protokol 005'e (yalnızca 16 ilişkili sonlanım noktası), 007, 013 ve 015'e dayanmaktadır. Hastalar 4 yıla kadar takip edilmiştir (medyan 3.6 yıl).

Not: Tahmini noktalar ve güvenlik aralıkları kişi zamanı ve takibe göre ayarlanmıştır.

Çalışmanın sonundaki kombine protokollerde; HPV 6, 11, 16 ve 18 ile ilişkili VIN 2/3'e karşı etkinlik %73.3 (GA: 40.3, 89.4), HPV 6, 11, 16 ve 18 ile ilişkili VaIN 2/3'e karşı etkinlik% 85.7 (%95 GA: 37.6, 98.4) HPV 6, 11, 16 ve 18 ile ilişkili genital siğillere karşı etkinlik %80.3 (%95 GA: 73.9, 85.3)olmuştur.

Birinci günde kombine çalışma popülasyonunun %12'sinde CIN'e işaret eden anormal Pap testi sonucu mevcuttur. 1. günde anormal Pap testi olan kadınlar arasında, 1. günde ilişkili aşı HPV tiplerine yabancı olan kişilerde aşının etkinliği yüksek olmaya devam etmiştir. 1. günde Pap testi anormal olan kadınlar arasında hali hazırda aşıdaki HPV tipleriyle enfekte olan hastalarda aşı etkinliği gözlemlenmemiştir.

16-26 yaş arasındaki genç kadınlarda tüm servikal HPV hastalıklarına karşı koruma

Tüm servikal HPV hastalığı (örn. herhangi bir HPV tipinin neden olduğu bir hastalık) risklerine karşı GARDASIL'in etkinliği birinci dozdan 30 gün sonra 17,599 hastanın dahil olduğu iki faz III etkinlik çalışmasında (protokol 013 ve 015) değerlendirilmiştir. Birinci günde Pap testi negatif olan ve 14 yaygın HPV tipine yabancı olan kadınlar GARDASIL uygulaması, aşıda bulunan veya bulunmayan HPV tiplerinin neden olduğu CIN 2/3 veya AIS %42.7 (%95 GA: 23.7, 57.3) ve genital siğil %82.8 (%95 GA: 74.3, 88.8) insidansını çalışmanın sonunda azaltmıştır.

Modifiye ITT popülasyonunda CIN 2/3 veya AIS tamamına (herhangi bir HPV tipinin neden olduğu) aşının faydası insidansı çok daha az olup %18.4'lük bir azalmayla (%95 GA: 7.0, 28.4) ve aynı şekilde genital siğiller için %62.5 (GA: 54.0, 69.5)'dır. GARDASIL, aşılamanın başlangıcında var olan enfeksiyon veya hastalık gidişatına etki etmez.

Tanımlayıcı servikal tedavi prosedürlerine olan etkisi

GARDASIL'in HPV tipinden bağımsız olarak tanımlayıcı servikal tedavi prosedürlerine etki oranı 18,150 hastanın dahil olduğu protokol 007, protokol 013 ve 015 çalışmalarında değerlendirilmiştir. HPV ile karşılaşmamış popülasyonda (yaygın 14 HPV tipi ile karşılaşmamış ve 1. günde Pap testi negatif olan) GARDASIL, tanımlayıcı servikal tedavi prosedürü deneyimlemiş kadınların oranını çalışmanın sonunda azaltmıştır (Loop elektro eksizyon prosedürü veya soğuk bıçak konizasyon %41.9 (%95 GA: 27.7, 53.5)). ITT popülasyonundaki karşılık gelen azalma %23.9 (%95 GA: 15.2, 31.7) olmuştur.

Çapraz koruma etkililiği

HPV 16 veya 18 ile yapısal olarak ilişkili ve aşıda mevcut olmayan 10 HPV tipinin (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) neden olduğu CIN (herhangi bir derecede) veya CIN 2/3 veya AIS'e karşı GARDASIL'in etkililiği kombine faz III etkinlik veri tabanında (n=17.599) medyan 3.7 yıl takip sonrasında değerlendirilmiştir. Önceden tanımlanmış aşıyla ilişkili olmayan HPV tiplerinin neden olduğu hastalık sonlanım noktalarına karşı etkinlik ölçülmüştür. Çalışmalar bireysel HPV tiplerinin neden olduğu hastalıklara karşı etkinliği tayin etme gücüne sahip değildir.

Primer analizler, tip spesifik popülasyonlarda kadınların analiz edilen tip için negatif olması, fakat diğer HPV tipleri (tüm popülasyonun %96'sı) için pozitif olabileceği gerekliliğine göre yapılmıştır. Önceden belirlenen tüm sonlanım noktaları için 3 yıl sonraki primer zaman noktası analizleri istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşmamıştır. Bu popülasyondaki CIN 2/3 ve AIS'in kombine insidansının medyan 3.7 yıl takip sonrasındaki final çalışma bitimi sonuçları Tablo 3'te gösterilmektedir. Kompozit sonlanım noktaları için HPV 16 ile filogenetik olarak ilişkili HPV tiplerinin (primer olarak HPV 31) oluşturduğu hastalıklara karşı istatististiksel olarak anlamlı etkinlik kanıtlanırken HPV 18 ile filogenetik olarak ilişkili HPV tiplerinin (primer olarak HPV 45) istatististiksel olarak anlamlı etkinliği gözlemlenmemiştir. 10 farklı HPV tipinden yalnızca HPV 31 istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca erişmiştir.

Tablo 3: Tip spesifik HPV ile daha önce karşılaşmamış hastalarda CIN 2/3, AIS sonuçları (çalışma sonundaki sonuçlar)

≥ 1 HPV Tipi ile hiç karşılaşmamış olanlar				
Kompozit Sonlanım Noktası	GARDASIL Vakalar	Plasebo Vakalar	% Etkinlik	%95 GA
(HPV 31/45) ‡	34	60	% 43.2	12.1, 63.9
(HPV31/33/45/52/58) §	111	150	% 25.8	4.6, 42.5
Aşıda olmayan 10 HPV Tipi ‖	162	211	% 23.0	5.1, 37.7
HPV 16 ilişkili tip (A9 tür)	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 ile ilişkili tip (A7 türleri)	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†
A 5 türleri (HPV 51)	34	41	% 16.3	< 0, 48.5†
A 6 türleri (HPV 56)	34	30	% -13.7	< 0, 32.5 †

† Bu çalışma bireysel HPV tiplerinin neden olduğu hastalıklara karşı etkinliği belirlemek için donatılmamıştır.
‡ Etkinlik HPV 31 ile ilişkili CIN 2/3 veya AIS'teki azalmaya dayanmaktadır.
§ Etkinlik HPV 31, 33, 52 ve 58 ile ilişkili CIN 2/3 veya AIS'teki azalmaya dayanmaktadır
‖ Tanımlanmış aşıyla ilişkili olmyana HPV türlerinin (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) analizlerini içerir.

24-45 yaş arası kadınlarda etkinlik:
GARDASIL'in 24-45 yaş arası kadınlarda etkinliği, çalışmaya dahil edilip HPV enfeksiyonunun varlığı yönünden ön taramadan geçirilmeden aşılanan toplam 3817 kadını içeren 1 plasebo-kontrollü, çift-kör, randomize Faz III klinik çalışmada (Protokol 019, FUTURE III) değerlendirilmiştir.

Primer etkinlik sonlanım noktaları HPV 6, 11, 16 veya 18'in neden olduğu ve HPV 16 veya HPV 18 ile ilişkili inatçı enfeksiyon (6 ay tanımlanan), genital siğiller, vulvar ve vajina lezyonları, herhangi evre CIN, AIS ve servikal kanserlerin kombine insidansını içermiştir. Bu çalışmadamedyan takip süresi 4 yıl olmuştur.

Aşıdaki HPV tipleriyle daha önce karşılaşmamış kişilerdeki etkinlik:
Primer etkinlik analizleri protokole göre etkinlik (PPE) popülasyonunda gerçekleştirilmiştir (çalışmaya girişten sonraki 1 yıl içinde 3 aşılamanın tümünü alan, 1. dozun öncesinde ve 3. dozdan sonraki 1 ay süresince (7. ay) önemli protokol sapmalarıolmayan ve aşıdaki HPV tipleriyle karşılaşmamış kişiler). Etkinlik 7. aydaki vizitten itibaren ölçülmüştür. Toplamda, katılımcıların %67'si çalışmaya girişte 4 HPV tipinin hiçbiriyle daha önce karşılaşmamıştı (PCR negatif ve seronegatif).

GARDASIL'in HPV 6, 11, 16 veya 18ile ilişkili inatçı enfeksiyon, genital siğiller, vulva ve vajina lezyonları, herhangi bir evre CIN, AIS ve servikal kanserlerin kombine insidansı açısından etkinliği %88.7 olmuştur (%95 GA: 78.1, 94.8).

GARDASIL'in HPV 16 veya 18ile ilişkili inatçı enfeksiyon, genital siğiller, vulva ve vajina lezyonları, herhangi bir evre CIN, AIS ve servikal kanserlerin kombine insidansı açısından etkinliği %84.7 olmuştur (%95 GA: 67.5, 93.7).

Daha önce HPV 6, 11, 16 veya 18 ile ilişkili enfeksiyon veya hastalık geçirmiş veya geçirmemiş kadınlarda etkinlik
Tam Analiz Seti popülasyonu (ITT popülasyonu olarak da bilinir) 1. gün başlangıçtaki HPV durumundan bağımsız olarak çalışmaya dahil edilen, en az bir aşılama yapılan ve vaka sayımına 1. gün başlanan kadınları içermiştir. Bu popülasyon çalışmaya girişte HPV enfeksiyonu veya hastalık prevalansı bakımından genel popülasyon yaklaşmaktadır.

GARDASIL'in HPV 6, 11, 16 veya 18ile ilişkili inatçı enfeksiyon, genital siğiller, vulva ve vajina lezyonları, herhangi bir evre CIN, AIS ve servikal kanserlerin kombine insidansı açısından etkinliği %47.2 olmuştur. (%95 GA: 33.5, 58.2).

GARDASIL'in HPV 16 veya 18 ile ilişkili inatçı enfeksiyon, genital siğiller, vulva ve vajina lezyonları, herhangi bir evre CIN, AIS ve servikal kanserlerin kombine insidansına karşı etkinliği istatistiksel olarak anlamlı değildi (hesaplanan etkinlik %41.6 (%95 GA: 24.3, 55.2).

Aşılamaya başlanmasıyla beraber artık farkedilemeyen (PCR negatif) aşıdaki HPV tipiyle ilişkili önceki bir enfeksiyona ait kanıtların mevcut olduğu (seropozitif) 16-45 yaş arası kadınlarda etkinlik

Aşılamaya başlanmasıyla beraber artık farkedilemeyen (PCR negatif) aşıdaki HPV tipiyle ilişkili önceki bir enfeksiyona ait kanıtların mevcut olduğu (seropozitif) bireylerin post hoc analizlerinde, GARDASIL'in, aynı tip HPV enfeksiyonunun nüksetmesine bağlı durumları önlemedeki etkinliği, 16-26 yaş arası genç kadınlardaki HPV 6-, 11-, 16-, ve 18 ile ilişkili CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 ve genital siğillere karşı %100 olmuştur (%95 güven aralığı 62.8 – 100; 0 vakaya kıyasla 12 vaka [n = 2572 genç kadınlardaki çalışmanın veri havuzundan alınmış veriler]). Etkinliği, 16-45 yaş arasındaki kadınlardaki HPV 16- ve 18 ile ilişkili inatçı enfeksiyonlara karşı % 68.2 olmuştur (%95 güven aralığı 17.9 – 89.5; 6 vakaya kıyasla 20 vaka [n = 832 genç ve erişkin kadınlar kombine edildiğinde çalışmalardan alınmış veriler]).

16-26 yaş arası genç erkeklerde etkinlik:
Etkinliği HPV 6, 11, 16 veya 18 ile ilişkili dış genital siğiller, penisin intrapitelyal neoplazisi (PIN) grade 1/2/3 ve inatçı enfeksiyona karşı değerlendirilmiştir.

GARDASIL'in 16-26 yaş arası genç erkeklerde etkinliği, çalışmaya dahil edilip HPV enfeksiyonunun varlığı yönünden ön taramadan geçirilmeden aşılanan toplam 4,055 erkeği içeren 1 plasebo-kontrollü, çift-kör, randomize Faz III klinik çalışmada (Protokol 020) değerlendirilmiştir. Bu çalışmada medyan takip süresi 2.9 yıl olmuştur.
Protokol 020'ye göre, 598 erkek kümesinde (GARDASIL = 299, placebo = 299), homoseksüel erkelerde anal intraepitelyal neoplaziye (AIN grade 1,2 ve 3), anal kanser ve intra-anal inatçı enfeksiyona karşı etkinliği değerlendirilmiştir.

Genel popülasyona göre homseksüellerin anal HPV enfeksiyona yakalanma riski daha yüksektir; genel popülasyonda anal kanserin önlenmesi yönünden aşılamanın mutlak yararının düşük olması beklenmektedir.

İnsan İmmün Yetmezlik Virüs (HIV) enfeksiyonu bu kriterin dışındadır. (bkz. Bölüm 4.4)

Aşıdaki HPV tipleriyle daha önce karşılaşmamış erkeklerdeki etkinlik:
Primer etkinlik analizleri protokole göre etkinlik (PPE) popülasyonunda gerçekleştirilmiştir (çalışmaya girişten sonraki 1 yıl içinde 3 aşılamanın tümünü alan, 1. dozun öncesinde ve 3. dozdan sonraki 1 ay süresince (7. ay) önemli protokol sapmaları olmayan ve aşıdaki HPV tipleriyle karşılaşmamış kişiler). Etkinlik 7. aydaki vizitten itibaren ölçülmüştür. Toplamda, erkek katılımcıların %83'ü (heteroseksüel deneklerin % 87'si ve homoseksüel deneklerin %61'i) çalışmaya girişte 4 HPV tipinin hiçbiriyle daha önce karşılaşmamıştır (PCR negatif ve seronegatif).

Anal intraepitelyal neoplazi (AIN) grade 2/3 (orta/orta-şiddetli derecede displazi), anal kanser için yapılan klinik çalışmalarda vekil marker olarak kullanılmıştır.

Tablo 4 Çalışma sonunda (medyan çalışma süresi 2.4 yıl) protokol popülasyon başına ilgili sonlanım noktalarının etkinlik sonuçlarını göstermektedir. PIN grade 1/2/3'e karşı etkinlik gösterilmemiştir.

Tablo 4: PPE* popülasyonunda 16-26 yaş arasındaki genç erkeklerdeki genital lezyonlara karşı GARDASIL'in etkinliği

Sonlanım noktası	**GARDASIL**		**Plasebo**		**% Etkinlik (%95 GA)**
	N	Vakalar	N	Vakalar	

HPV 6/11/16/18 ile ilişkili genital lezyonlar					
Genital lezyonlar	1394	3	1404	32	90.6 (70.1, 98.2
Genital siğiller	1394	3	1404	28	89.3 (65.3, 67.9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100.0 (-52.1, 100.0)

* PPE popülasyonundaki bireyler çalışmaya girişten sonraki 1 yıl içinde 3 aşılamanın tümünü almıştır, önemli protokol ihlalleri olmamıştır ve 1. dozun öncesinden 3. dozdan sonraki 1 aya (7. ay) kadar aşıdaki HPV tipleriyle karşılaşmamıştır.

Homoseksüel popülasyonunda anal lezyonlar için yapılan analiz çalışmaları sonucunda (medyan çalışma takip süresi 2.15 yıl) HPV 6, 11, 16 veya 18 ile ilişkili AIN 2/3'e karşı koruyucu etkinliği %74.9 (%95 GA: 8.8,95.4; 3/194'e kıyasla 13/208) ve HPV 16 veya 18 ile ilişkili AIN 2/3'e karşı koruyucu etkinliği %86.6(%95 GA: 0.0, 99.7; 1/194'e kıyasla 8/208) olmuştur.

Daha önce HPV 6, 11, 16 veya 18'in neden olduğu enfeksiyon veya hastalık geçirmiş veya geçirmemiş erkeklerde etkinlik:
Tam Analiz Seti popülasyonu (ITT popülasyonu olarak da bilinir) 1. gün başlangıçtaki HPV durumundan bağımsız olarak çalışmaya dahil edilen, en az bir aşılama yapılan ve vaka sayımına 1. gün başlanan erkekleri içermiştir. Bu popülasyon çalışmaya girişte HPV enfeksiyonu veya hastalık prevalansı bakımından genel popülasyona yaklaşmaktadır.

GARDASIL'in HPV 6, 11, 16 veya 18 ile ilişkili genital siğillere karşı etkinliği %68.1 olmuştur (%95 GA: 48.8, 79.3).

Homoseksüllerde yapılan çalışmada, GARDASIL'in HPV 6, 11, 16 veya 18 ile ilişkili AIN 2/3 ve HPV 16 veya 18 ile ilişkili AIN 2/3' karşı etkinliği sırasıyla %54.2 (%95 GA: 18.0, 75.3) ve %57.5 ((%95 GA: 1.8, 83.9) olmuştur.

16 ile 26 yaş arasındaki erkeklerde HPV hastalıklarına karşı koruma:
Genel genital lezyon riskine karşı GARDASIL etkisi, Faz III etkinlik çalışmasına (Protokol 020) dahil edilen 2,545 kişide ilk dozdan sonra değerlendirilmiştir. 14 yaygın HPV tipi görülmeyen erkeklerde GARDASIL uygulaması, aşıda bulunan veya bulunmayan HPV tiplerinden kaynaklanan genital lezyon insidansını %81.5 oranında azaltmıştır (%95 GA: 58.0, 93.0) GARDASIL aşılamanın başlangıcında var olan enfeksiyon veya hastalık seyrini etkilemediğinden, modifiye edilmiş tedavi amaçlı (ITT) popülasyonunda, genel HGL insidansı açısından aşı faydası, % 59.3 oranında azalma (%95 GA: 40.0, 72.9) ile birlikte daha düşüktür.

Biyopsi ve Tanımlayıcı Tedavi Prosedürlerine Etkisi:
GARDASIL'in HGL biyopsi ve tedavi oranları üzerindeki etkisi, Protokol 020'ye dahil edilen 2,545 kişide nedensel HPV tiplerinden bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda GARDASIL, HPV görülmeyen (14 yaygın HPV tipi görülmeyen) popülasyonda, biyopsi yapılan erkeklerin oranını %54.2 (%95 GA: 28.3, 71.4), tedavi edilenlerin oranını ise %47.7 (%95 GA: 18.4, 67.1) azaltmıştır. ITT popülasyonundaki karşılık gelen azalma %45.7 (%95 GA: 29.0, 58.7) ve %38.1 (%95 GA: 19.4, 52.6) olmuştur.

İmmünojenisite:
İmmün yanıtı ölçen testler
HPV aşılarında koruma ile ilişkili minimum antikor düzeyi belirlenmemiştir.

GARDASIL'in immünojenisitesi 9-26 yaş arası 20,132 kız çocuk ve kadında (GARDASIL n =10,723; plasebo n =9,409), 9-26yaş arası 5,417 erkekte (GARDASIL n = 3,109; plasebo n = 2,308) ve 24-45 yaş arası 3,819 kadında (GARDASIL n= 1,911; plasebo n= 1,908) değerlendirilmiştir.

Her aşı tipine karşı immünojenisiteyi değerlendirmek için tipe spesifik immünoanalizler, yarışmalı Luminex esaslı immünoanaliz (cLIA) ve tipe spesifik standartlar kullanılmıştır. Bu testler her HPV tipine ait nötrleştirici epitoplara karşı antikorları ölçmektedir..

3.dozdan sonraki 1 ayda GARDASIL'e verilen immün yanıtlar
16-26 yaş arası genç kadınlarda yürütülen klinik çalışmalarda GARDASIL alan kişilerin sırasıyla %99.8, %99.8, %99.8 ve %99.5'i 3.dozdan sonraki 1.ayda anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 ve anti-HPV-18 seropozitif hale gelmiştir. 24-45 yaş arası kadınlarda yürütülen klinik çalışmada GARDASIL alan kişilerin sırasıyla %98.4, %98.1, %98.8 ve %97.4'ü 3.dozdan sonraki 1.ayda anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 ve anti-HPV-18 seropozitif hale gelmiştir. 16-26 yaş arası genç erkeklerde yürütülen klinik çalışmada GARDASIL alan bireylerin sırasıyla %98.9, %99.2, %98.8 ve %97.4'ü 3. dozdan sonraki 1. ayda anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 ve anti-HPV-18 seropozitif hale gelmiştir. GARDASIL test edilen tüm yaş gruplarında 3. dozdan sonraki 1. ayda yüksek anti-HPV Geometrik Ortalama Titrelerine (GMT'ler) neden olmuştur.

24-45 yaş arası kadınlarda (Protokol 019) beklendiği gibi, gözlenen antikor titreleri 16-26 yaş arası genç kadınlarda gözlenen titrelerden daha düşüktü.

Plasebo alan, seropozitif ve PCR negatif, HPV enfeksiyonu ortadan kalkmış kişilerdeki anti-HPV düzeyleri, aşı ile oluşandan çok daha düşüktür. Ayrıca, faz III çalışmaların uzun süreli takip döneminde aşılanan kişilerde anti –HPV düzeyleri (GMT'ler) serolojik eşik değerde veya daha yüksek kalmıştır (Aşağıya bkz.: *Klinik çalışmalarda GARDASIL'in immün yanıtının devamlılığı*).

GARDASIL'in genç kadınlardaki etkinliğinin kız çocuklarla bağlantısı
Klinik bir çalışma (Protokol 016) GARDASIL'in 10-15 yaş arası kız çocuklardaki immünojenitesini 16-23 yaş arası genç kadınlardaki immünojenisite ile karşılaştırılmıştır. Aşı grubunun %99.1- %100'ü 3.dozdan sonraki 1.ayda tüm aşı serotiplerine seropozitif hale gelmiştir.

Tablo 5, 9-15 yaş arası kız çocuklarda 3.dozdan sonraki 1.ayda anti-HPV 6, 11, 16 ve 18 GMT'leri 16-26 yaş arası genç kadınlardaki GMT'ler ile karşılaştırmaktadır.

Tablo 5: cLIA ile ölçülen antikor titrelerine dayanarak 9-15 yaş arası kız çocuklarda ve 16-26 yaş arası genç kadınlarda (protokol popülasyonu) immünojenite bağlantısı

			9- 15 Yaş Arası Kız Çocuklar(Protokol 016 ve 018)		16-26 Yaş Arası Genç Kadınlar (Protokol 013 ve 015)	
			n	GMT (%95 GA)	n	GMT (%95 GA)
HPV 6			915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11			915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16			913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18			920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)
GMT- mMU/ml cinsinden Geometrik ortalama titre (mMU = mili-Merck ünitesi)						

9-15 yaş arası kız çocuklarda 7.aydaki anti-HPV yanıtları faz III çalışmalarda etkinliğin belirlendiği 16-26 yaş arası genç kadınlardaki anti-HPV yanıtlarından daha olmamıştır. İmmünojenite yaş ile ilişkili olmuştur. ve 7.aydaki anti-HPV düzeyleri 12 yaşın altındaki genç bireylerde bu yaşın üzerindeki kişilerden anlamlı olarak daha yüksek olmuştur.

İmmünojenisite bağlantısına dayanarak GARDASIL'in 9-15 yaş arası kız çocuklarda etkin olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

GARDASIL'in genç erkeklerdeki etkinliğinin erkek çocuklarla bağlantısı:
GARDASIL'in 9-15 yaş arası erkek çocuklardaki immünojenitesini 16-26 yaş arası genç erkeklerdeki immünojenisite ile karşılaştırmak için üç klinik çalışma (Protokol 016, 018 ve 020) kullanılmıştır. Aşı grubunda %97.4-%99.9'u 3. dozdan sonraki 1. ayda tüm aşı serotiplerine seropozitif hale gelmiştir.

Tablo 6 9-15 yaş arası erkek çocuklarda 3. dozdan soranki 1. aydaki HPV 6, 11, 16 ve 18 GMT'leri 16-26 yaş arası genç erkeklerdeki GMT'ler ile karşılaştırmaktadır.

Tablo 6:cLIA ile ölçülen antikor titrelerine dayanarak 9-15 yaş arası erkek çocuklarda ve 16-26 yaş arası genç erkeklerde (protokol popülasyonu) immünojenite bağlantısı

	9- 15 yaş arası erkek çocuklar		16-26 yaş arası genç erkekler	
	n	GMT (%95 GA)	n	GMT (%95 GA)
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- mMU/ml cinsinden Geometrik ortalama titre (mMU = mili-Merck ünitesi)				

9-15 yaş arası erkek çocuklarda 7. aydaki anti-HPV yanıtları, faz III çalışmalarda etkinliğin belirlendiği 16-26 yaş arası genç erkeklerdeki anti-HPV yanıtları ile eşdeğer olmuştur. İmmünojenite yaş ile ilişkili olmuştur ve 7. aydaki anti-HPV düzeyleri genç bireylerde bu yaşın üzerindeki kişilerden anlamlı olarak daha yüksek olmuştur.

İmmünojenisite bağlantısına dayanarak GARDASIL'in 9-15 yaş arası erkek çocuklarda etkin olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Klinik çalışmalarda GARDASIL'in immün yanıtının devamlılığı :
16-26 yaş arası genç kadınlarda en uzun immünojenite takibi Protokol 007'de yapılmıştır ve maksimum anti-HPV 6, 11, 16, 18 GMT'leri 7.ayda gözlenmiştir. GMT'ler 24.ayın sonuna kadar azalmış ve daha sonra en az 60. aya kadar stabilize olmuştur. Üç doz serisinden sonraki bağışıklığın kesin süresi belirlenmemiştir.

16-26 yaş arası genç kadınlarda yürütülen Faz III çalışmalarda, çalışma sonunda her bir protokol immünojenite popülasyonunda GARDASIL alan hastaların %90, %95, %98, %60'ı ardışık olarak anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18 seropozitiftir.
24-45 yaş arası kadınlarda yürütülen Faz III çalışmada, medyan 4 yıl takipten sonra, protokol immünojenite popülasyonunda GARDASIL alan hastaların %91.5, %92.40, %97.4 ve %47.9'u ardışık olarak anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18 seropozitiftir.

16-45 yaş arası uzun dönem takip edilen kadınlar, cLIA'da anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 ve anti-HPV 18 için seronegatif olan bireylerde, klinik hastalığa karşı halen korunmaktadırlar.
16-26 yaş arası genç erkeklerde yürütülen Faz III çalışmalarda, medyan 2.9 takipten sonra, protokol immünojenite popülasyonunda GARDASIL alan hastaların %88.9, %94.0, %97.9 ve %57.1'i ardışık olarak anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18 seropozitiftir.

16-45 yaş arası uzun dönem takip edilen kadınlarda ve 16-26 yaş arası uzun dönem takip edilen genç erkeklerde cLIA'da anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 ve anti-HPV 18 için seronegatif olan bireylerde, klinik hastalığa karşı halen korunmaktadırlar.

Anamnestik (immün bellek) yanıta ilişkin kanıtlar:
Aşılamadan önce aşıdaki HPV tiplerine seropozitif olan aşılanmış bireylerde anamnestik yanıta ilişkin kanıtlar görüldü. Ayrıca, aşılama başlangıcından 5 yıl sonra GARDASIL'in rapel dozunu alan aşılanmış bir alt grup 3. dozdan sonraki 1. ayda gözlenen anti-HPV GMT'lerini aşan hızlı ve güçlü anamnestik yanıt sergilemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi gerekmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Tekdoz ve tekrarlanan doz toksisitesi ve lokal tolerans çalışmalarında insanlar için özel bir tehlike görülmemiştir.

GARDASIL bir veya çoklu intramüsküler enjeksiyondan sonra gebe sıçanlarda HPV tip 6, 11, 16 ve 18'e karşı spesifik antikor yanıtlarını indüklemiştir. Aşıdaki dört HPV tipine karşı antikorlar gestasyon ve muhtemelen laktasyon sırasında yavruya geçmiştir. Yavrunun gelişimsel bulguları, davranışı, üreme performansı veya doğurganlığı üzerinde tedaviye bağlı etkiler olmamıştır.

Erkek sıçanlarda tam insan dozunda (toplamda 120 mcg) uygulanan GARDASIL, fertilite, sperm sayısı ve sperm motilitesi dahil olmak üzere üreme performansı üzerinde hiçbir etki oluşturmamıştır ve testislerde aşıyla ilgili büyük veya histomorfolojik değişiklikler veya testis ağırlığı üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
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. Flakonu ışıktan korumak için kutusunda saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
0.5 mL süspansiyon Tip 1 cam flakonda FluroTec veya Teflon kaplı klorobutil elastomer ve flip-off plastik kapta tekli ambalajlar halinde sunulmaktadır.

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.

Uygulama öncesi, flakon içeriği çalkalanmadan önce ve çalkalandıktan sonra herhangi bir partikül oluşumu ve/veya anormal fiziksel görüntü yönünden görsel olarak kontrol edilmelidir.

Herhangi birinin varlığı gözlendiğinde aşı imha edilmelidir.
Aşı kullanılmadan önce iyice çalkalanmalıdır.

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
E-posta: msdturkeyinfo@merck.com

8. RUHSAT NUMARASI: 12

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.02.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: