

vacina papilomavírus humano 6, 11, 16, e 18 (recombinante)



Suspensão Injetável

Frasco-ampola

0,5mL

vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)

APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável.

Cartucho contendo 10 frascos-ampola de dose única.

VIA INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ENTRE 9 E 26 ANOS)

COMPOSIÇÃO:

Ingrediente ativo: cada dose de 0,5 mL da vacina quadrivalente contém aproximadamente 20 µg de proteína L1 do HPV 6, 40 µg de proteína L1 do HPV 11, 40 µg de proteína L1 do HPV 16 e 20 µg de proteína L1 do HPV 18.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) é indicada para a prevenção de cânceres do colo do útero, da vulva, da vagina e do ânus; lesões pré-cancerosas ou displásicas; verrugas genitais e infecções causadas pelo papilomavírus humano (HPV).

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) é indicada para meninas e mulheres de 9 a 26 anos de idade para prevenir as seguintes doenças:

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

Além de infecções e as seguintes lesões pré-cancerosas ou displásicas causadas pelos tipos 6, 11, 16, e 18 de HPV:

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

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) é indicada para meninos e homens de 9 a 26 anos de idade para prevenção das seguintes doenças causadas pelos tipos de HPV incluídos na vacina:

- câncer de ânus causado pelos tipos 16 e 18 de HPV;
- verrugas genitais (condiloma acuminado) causadas pelos tipos 6 e 11 de HPV.

Além das seguintes lesões pré-cancerosas ou displásicas causadas pelos tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV:

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

A NIC 2/3 e o AIS são precursores imediatos do carcinoma de células escamosas invasivo e do adenocarcinoma cervical invasivo, respectivamente. Demonstrou-se que detectá-los e removê-los previne o câncer invasivo (prevenção secundária); assim, a prevenção primária da NIC 2/3 e do AIS pela vacinação evitará o câncer invasivo.

O câncer do colo do útero invasivo não pode ser usado como parâmetro final para os estudos de eficácia das vacinas contra HPV por causa da importância de utilizar medidas de prevenção secundárias. Portanto, os precursores imediatos, NIC 2 (displasia do colo do útero de grau moderado), NIC 3 (displasia do colo do útero de grau elevado, inclusive o carcinoma *in situ*) e o AIS são os desfechos finais mais adequados para demonstrar a prevenção do câncer do colo do útero por meio das vacinas HPV.

A NIC 3 e o AIS são classificados como tumores do colo do útero de estágio 0 de acordo com a FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia). A NIV 2/3 e a NIVA 2/3 são os precursores imediatos para o câncer da vulva e da vagina relacionados ao HPV, respectivamente.

Em homens, até 84% dos casos de neoplasia intraepitelial do pênis, períneo e da região perianal (NIP) de grau 1 (baixo grau) e mais de 90% dos casos de NIP 3 (grau elevado) foram associados ao HPV, sendo mais comumente detectado o tipo 16. A eritroplasia de Queyrat, a doença de Bowen e a papulose de Bowen são formas clínicas de NIP de grau elevado. Até 33% dos casos de doença de Bowen e de eritroplasia de Queyrat foram associados ao câncer invasivo. A papulose de Bowen raramente progride para malignidade.

A eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) foi avaliada em cinco estudos clínicos fases 2 e 3, controlados com placebo, duplo-cegos e randômicos. O primeiro estudo fase 2

avaliou o componente HPV 16 da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (Protocolo 005, N = 2.391 meninas e mulheres) e o segundo avaliou todos os componentes da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (Protocolo 007, N = 551 meninas e mulheres). Dois estudos fase 3, conhecidos como FUTURE (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease – Mulheres Unidas para Reduzir Unilateralmente a Doença Endo/Ectocervical), avaliaram a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) em 5.442 (FUTURE I) e 12.157 (FUTURE II) meninas e mulheres. Um terceiro estudo Fase III, Protocolo 020, avaliou a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) em 4055 meninos e homens, incluindo um subgrupo de 598 (vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) = 299; placebo = 299) homens que se autoidentificaram como mantendo relação sexual com homens (população MSM). Juntos, esses estudos avaliaram 20.541 meninas e mulheres com 16 a 26 anos de idade e 4055 meninos e homens com 16 a 26 anos de idade na admissão. A duração mediana do acompanhamento foi de 4,0; 3,0; 3,0; 3,0 e 2,9 anos para o Protocolo 005, o Protocolo 007, o FUTURE I, o FUTURE II e o Protocolo 020, respectivamente. Os participantes receberam a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) ou placebo no dia da admissão e 2 e 6 meses depois. A eficácia foi analisada para cada estudo individualmente e para todos os estudos conduzidos em meninas e mulheres combinados.

Os estudos não tiveram uma fase de seleção; portanto, foram incluídas nos estudos mulheres que haviam sido expostas a um tipo de HPV da vacina antes da admissão. No total, 73% das meninas e mulheres com 16 a 26 anos de idade nunca haviam sido expostas a nenhum dos quatro tipos de HPV da vacina na admissão. No total, 83% dos meninos e homens com 16 a 26 anos de idade nunca haviam sido expostos a nenhum dos quatro tipos de HPV da vacina na admissão. Os participantes que nunca haviam sido expostos a nenhum desses tipos de HPV continuaram com risco de infecção e doença causada pelos quatro tipos de HPV da vacina. Entre os meninos e homens com 16 a 26 anos de idade, apenas 0,2% haviam sido expostos a todos os quatro tipos de HPV da vacina.

Eficácia Profilática – Tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV em Meninas e Mulheres de 16 a 26 Anos de Idade

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) foi altamente eficaz na redução da incidência de casos de câncer do colo do útero, vulvar, e vaginal; NIC (de qualquer grau); AIS; câncer do colo do útero não invasivo (NIC 3 e AIS) e lesões genitais externas (inclusive condiloma acuminado), NIV (de qualquer grau) e NIVA (de qualquer grau) causados pelos tipos 6, 11, 16, e 18 de HPV. Com base em uma análise pré-especificada das lesões evidentes que começaram 30 dias após a dose 1, houve evidências de que a vacina já era eficaz durante o período do esquema de três doses de vacina.

Foram realizadas análises primárias de eficácia em relação aos tipos 6, 11, 16, e 18 de HPV na população de eficácia por protocolo (EPP), composta por participantes que receberam as três doses até um ano após a admissão, que não tiveram violação importante do protocolo do estudo e nunca haviam sido expostas ao(s) tipo(s) de HPV relevante(s) antes da dose 1 e até um mês após a dose 3 (7° mês). A eficácia começou a ser medida após a visita do 7° mês.

A eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contra NIC 2/3 ou AIS relacionados aos tipos de HPV 16 ou 18 foi de 98,2% (IC 95%: 93,5%, 99,8%) nos protocolos combinados. A análise dos protocolos individuais demonstrou os seguintes resultados: 100% (IC 95%: 65,1%; 100,0%) no Protocolo 005, 100% (IC 95%: <0,0%; 100,0%) no Protocolo 007, 100% (IC 95%: 89,2%; 100,0%) no FUTURE I e 96,9% (IC 95%: 88,2%; 99,6%) no FUTURE II. Houve dois casos de NIC 3 no grupo que recebeu a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante); no primeiro caso foram detectados o HPV 16 e o HPV 52. Essa participante tinha infecção crônica pelo HPV 52 (infecção no 1° dia e nos meses 32,5° e 33,6°) em 8 de 11 amostras, incluindo o tecido que foi excisado durante o LEEP (Procedimento de Eletroexcisão de Alça). O HPV 16 foi encontrado em 1 de 11 amostras no mês 32,5°. O HPV 16 não foi detectado no tecido excisado durante o LEEP. No segundo

caso foram detectados o HPV 16, o HPV 51 e o HPV 56. Essa participante estava infectada pelo HPV 51 (infecção detectada por PCR no 1º dia) em 2 de 9 amostras. O HPV 56 foi detectado (em tecido excisado durante o LEEP) em 3 de 9 amostras do 52º mês. O HPV 16 foi detectado em 1 de 9 amostras na biópsia do 51º mês. Como esses casos ocorreram no contexto de infecção mista, com o tipo dominante sendo o tipo de HPV não contido na vacina, é provável que o tipo de HPV presente na vacina não tenha sido o agente causal. Com base nessa avaliação, é possível inferir que a eficácia da vacina contra NIC 2/3 ou AIS relacionados ao HPV 16/18 foi de 100%.

A eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contra NIC 2/3 ou AIS relacionados ao HPV 16 foi de 97,9% (IC 95%: 92,3%, 99,8%) nos protocolos combinados. A eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contra NIC 2/3 ou AIS relacionados ao HPV 18 foi de 100,0% (IC 95%: 86,6%, 100,0%) nos protocolos combinados.

A eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contra NIV 2/3 relacionadas aos tipos 16 ou 18 de HPV foi de 100% (IC 95%: 55,5%, 100,0%) nos protocolos combinados. A análise dos protocolos individuais demonstrou os seguintes resultados: 100% (IC 95%: 14,4%, 100,0%) no FUTURE I e 100% (IC 95%: <0,0%; 100%) no FUTURE II.

A eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contra NIVA 2/3 relacionadas aos tipos 16 ou 18 de HPV foi de 100% (IC 95%: 49,5%; 100,0%) nos protocolos combinados. A análise dos protocolos individuais demonstrou os seguintes resultados: 100% (IC 95%: <0,0%; 100,0%) no FUTURE I e 100% (IC 95%: <0,0%; 100%) no FUTURE II.

A eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contra NIC (NIC 1, NIC 2/3) ou AIS relacionados aos tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV foi de 96,0% (IC 95%: 92,3%; 98,2%) nos protocolos combinados. A análise dos protocolos individuais demonstrou os seguintes resultados: 100% (IC 95%: <0,0%; 100,0%) no Protocolo 007, 100% (IC 95%: 95,1%; 100,0%) no FUTURE I e 93,8% (IC 95%: 88,0%; 97,2%) no FUTURE II.

A eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contra lesões genitais relacionadas aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV (verrugas genitais, NIV, NIVA, câncer da vulva e câncer vaginal) foi de 99,1% (IC 95%: 96,8%; 99,9%) nos protocolos combinados. A análise dos protocolos individuais demonstrou os seguintes resultados: 100% (IC 95%: <0,0%; 100,0%) no Protocolo 007, 100% (IC 95%: 94,9%; 100,0%) no FUTURE I e 98,7% (IC 95%: 95,2%; 99,8%) no FUTURE II.

A eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contra verrugas genitais relacionadas aos tipos 6 ou 11 de HPV foi de 99,0% (IC 95%: 96,2%; 99,9%) nos protocolos combinados.

No estudo de extensão de longo prazo do FUTURE II em mulheres de 16 a 26 anos de idade, na população EPP de mulheres que receberam vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) no estudo de base e acompanhadas no estudo de extensão, não foram observados casos de doenças por HPV (casos de NIC de qualquer grau relacionados aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18) até aproximadamente 8 anos. Neste estudo, a duração da proteção foi estatisticamente demonstrada em aproximadamente 6 anos. Neste estudo de extensão, mulheres serão acompanhadas até 14 anos.

Análise Suplementar da Eficácia para os Desfechos de Câncer em Meninas e Mulheres de 16 a 26 Anos de Idade

Em uma análise suplementar, a eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) foi avaliada contra câncer do colo do útero classificado pela FIGO como estágio 0 (NIC 3 e AIS) relacionado aos tipos de HPV 16 e 18 e quanto aos precursores imediatos dos cânceres vulvar e vaginal (NIV 2/3 ou NIVA 2/3) na população EPP e na população de intenção de tratamento 2 (MITT-2) modificada. A população (MITT-2) consistia de participantes que não tinham o tipo de HPV relevante (tipos 6, 11, 16 e 18) antes da 1ª dose, receberam pelo menos uma dose da vacina ou placebo e tiveram pelo menos uma consulta de acompanhamento após o 30º dia. A população (MITT-2) difere da população EPP na medida em que inclui participantes com violações de protocolo importantes e que

foram infectadas por um tipo de HPV da vacina durante o período de vacinação. Na população MITT-2, a eficácia foi avaliada a partir de 30 dias após a administração da 1ª dose.

A eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contra doença relacionada aos tipos de HPV 16 e 18 foi de 96,9% (IC 95%: 88,4%, 99,6%), 100% (IC 95%: 30,6%, 100,0%) e 100% (IC 95%: 78,6%; 100,0%) para NIC 3, AIS e NIV 2/3 ou NIVA 2/3, respectivamente, na população EPP. A eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contra doença relacionada aos tipos de HPV 16 e 18 foi de 96,7% (IC 95%: 90,2%, 99,3%), 100% (IC 95%: 60,0%, 100,0%) e 97,0% (IC 95%: 82,4%, 99,9%) para NIC 3, AIS e NIV 2/3 ou NIVA 2/3, respectivamente, na população MITT-2.

A eficácia profilática contra infecção persistente ou doença global em uma fase de extensão do Protocolo 007, que incluiu dados até o 60º mês, foi de 95,8% (IC 95%: 83,8%, 99,5%). No grupo que recebeu a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante), nenhum caso foi observado devido ao enfraquecimento da imunidade.

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) foi igualmente eficaz contra a doença por HPV causada pelos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18.

Eficácia em Meninas e Mulheres de 16 a 26 Anos de Idade com Infecção Atual ou Prévia pelos Tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV

As participantes que já estavam infectadas por um ou mais tipos de HPV relacionados à vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) antes da vacinação ficaram protegidas contra doença clínica causada por outros tipos de HPV da vacina.

As participantes com evidência de infecção prévia que havia sido eliminada no início da vacinação ficaram protegidas da reaquisição ou recorrência de infecção que resultasse em doença clínica.

As participantes que receberam vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante), mas apresentavam infecção por HPV ativa na ocasião da vacinação, apresentaram incidência 21,6% (IC 95%: < 0,0%, 42,1%) ou AIS resultante dessa infecção em comparação às do grupo placebo.

Infecção ativa foi definida como infecção com um tipo de HPV da vacina na inclusão do estudo, porém sem evidência de resposta imune a ele.

Eficácia Profilática em uma População Geralmente Não Infectada pelo HPV e na População Geral do Estudo – Tipos 31, 33, 45, 52, 56, 58 e 59 de HPV em Meninas e Mulheres de 16 a 26 Anos de Idade

A eficácia de proteção cruzada da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) foi avaliada no banco de dados combinados dos estudos FUTURE I e FUTURE II (N = 17.599). O desfecho primário dessa análise foi a incidência combinada de NIC relacionada aos tipos 31 e 45 de HPV (graus 1, 2, 3) ou AIS. O desfecho secundário dessa análise foi a incidência combinada de NIC (graus 1, 2, 3) relacionada aos tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV ou AIS. Também foram conduzidas análises para avaliar a eficácia quanto a NIC (graus 1, 2, 3) ou AIS causados pelos tipos de HPV não contidos na vacina individualmente. Entre as participantes não infectadas pelos tipos relevantes de HPV da vacina no 1º dia (população MITT-2, n = 16.895 para o desfecho composto 31/45 e n = 16.969 para o desfecho composto 31/33/45/52/58), observou-se tendência à redução na incidência de NIC (graus 1, 2, 3) ou AIS relacionados aos tipos 31 e 45 de HPV e relacionados aos tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV. A administração da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) reduziu a incidência de NIC (graus 1, 2, 3) relacionada ao HPV 31 e HPV 45 em 37,3% (IC 95%: 17,0%; 52,8%) em comparação com o placebo. A administração da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) reduziu a incidência de NIC (graus 1, 2, 3) ou AIS relacionados aos tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV em 26,4% (IC 95%: 12,9%, 37,8%), em comparação com o placebo. A eficácia foi conduzida por reduções nos desfechos relacionados aos tipos 31, 33, 52 e 58 de HPV. Não houve evidência clara de eficácia para o tipo 45 de HPV. Para os tipos individuais de HPV não contidos na vacina (HPV 31, 33, 52 e 58), foi obtida significância estatística apenas para eficácia contra o HPV tipo

31. Além disso, a eficácia obtida para o HPV tipo 31 foi menor que aquela oferecida contra os tipos vacinais (HPV 6, 11, 16 e 18).

Em uma análise *post hoc*, a administração profilática da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) também reduziu a incidência de NIC (graus 1, 2, 3) ou AIS relacionados aos tipos 56 e 59 de HPV, em comparação com o placebo nesta população.

Outras análises *post hoc* consideraram a eficácia em duas populações clinicamente relevantes: (1) uma população não infectada pelo HPV (negativa para os 14 tipos comuns de HPV e com resultado de exame de Papanicolau negativo para LIE [Lesões Intraepiteliais Escamosas] no 1º dia), assemelhando-se a uma população de indivíduos virgens e indivíduos logo após a iniciação sexual; e (2) a população geral do estudo, independentemente do status de HPV no período basal, sendo que algumas participantes apresentavam doença relacionada ao HPV no início da vacinação. A administração da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) a participantes não infectadas pelo HPV reduziu a incidência de NIC (graus 1, 2, 3) ou AIS relacionados aos tipos 31, 33, 52 e 58 de HPV, NIC (graus 1, 2, 3) ou AIS relacionados ao tipo 56 de HPV e NIC (graus 1, 2, 3) ou AIS relacionados ao tipo 59 de HPV. A redução nas taxas dessas doenças também foi observada na população geral do estudo (que incluiu participantes não infectadas e infectadas pelo HPV).

Na população não infectada pelo HPV (n = 9.296), a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) reduziu a incidência de NIC (qualquer grau) ou AIS em 43,6% (IC 95%: 12,9%; 64,1%) para os tipos 31/45 de HPV; 29,2% (IC 95%: 8,3%; 45,5%) para os tipos 31/33/45/52/58 de HPV; 33,8% (IC 95%: 13,4%; 49,6%) para os tipos 31/33/52/58 de HPV; 27,6% (IC 95%: <0,0%, 49,3%) para o tipo 56 de HPV; e 22,3% (IC 95%: <0,0%, 58,9%) para o tipo 59 de HPV.

Na população geral do estudo (n= 17.151), a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) reduziu a incidência de NIC (qualquer grau) ou AIS em 23,2% (IC 95%: 5,6%; 37,7%) para os tipos 31/45 de HPV; 19,6% (IC 95%: 8,2%; 29,6%) para os tipos 31/33/45/52/58 de HPV; 21,2% (IC 95%: 9,6%; 31,3%) para os tipos 31/33/52/58 de HPV; 16,8% (IC 95%: <0,0%; 32,8%) para o tipo 56 de HPV; e 39,2% (IC 95%: 8,1%; 60,3%) para o tipo 59 de HPV.

As análises de eficácia da proteção cruzada demonstram que a administração profilática da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) reduz o risco de aquisição de NIC 1, NIC 2/3 e AIS causados pelos tipos 31, 33, 52, 56, 58 e 59 de HPV.

Proteção contra o Carga Global de Doença Cervical, Vulvar e Vaginal por HPV em Meninas e Mulheres de 16 a 26 Anos de Idade

O impacto da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contra o risco global para doença cervical, vulvar e vaginal por HPV (isto é, doença causada por qualquer tipo de HPV) foi avaliada em uma análise pré-especificada de 17.599 participantes admitidas nos estudos FUTURE I e FUTURE II. Entre as participantes não infectadas por pelo menos um dos 14 tipos comuns de HPV e/ou com exame de Papanicolau negativo para LIE [Lesão Intraepitelial Escamosa] no 1º dia (população MITT-2), a administração da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) reduziu a incidência de NIC 2/3 ou AIS causadas pelos tipos de HPV contidos ou não na vacina em 33,8% (IC 95%: 20,7%, 44,8%).

Foram conduzidas análises adicionais de eficácia em duas populações clinicamente relevantes: (1) uma população não infectada por HPV (negativa para os 14 tipos comuns de HPV e cujo resultado do exame de Papanicolau foi negativo para LIE [Lesão Intraepitelial Escamosa] no 1º dia), assemelhando-se a uma população de indivíduos virgens e indivíduos logo após a iniciação sexual; e (2) a população geral do estudo, independentemente do status de HPV no período basal, sendo que algumas das participantes apresentavam doença relacionada ao HPV no início da vacinação.

Entre as participantes não infectadas pelo HPV e a população geral do estudo (incluindo participantes com infecção por HPV no início da vacinação), a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) reduziu a incidência global de NIC 2/3 ou AIS; de NIV 2/3 ou NIVA 2/3; de NIC (qualquer grau) ou AIS; e de verrugas genitais. Essas reduções foram principalmente em razão de

reduções nas lesões causadas pelos tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV. Entre as participantes não infectadas pelo HPV e a população geral do estudo, o benefício da vacina em relação à incidência global de NIC 2/3 ou AIS (causados por qualquer tipo de HPV) ficou mais evidente com o tempo. Isso ocorreu porque a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) não afeta o curso de infecções presentes no início da vacinação. Essas pessoas infectadas podem já apresentar NIC 2/3 ou AIS no início da vacinação, e algumas desenvolverão NIC 2/3 ou AIS durante o acompanhamento. A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) reduz a incidência de NIC 2/3 ou AIS causados por infecções pelos tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 52, 56, 58 e 59 de HPV que ocorrem após o início da vacinação.

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) não demonstrou proteger contra as doenças causadas por todos os tipos de HPV e não tratará a doença estabelecida. A eficácia global da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) variará com a prevalência de infecção e doença por HPV no período basal, a incidência de infecções contra as quais a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) apresentou proteção e de infecções contra as quais a vacina demonstrou não proporcionar proteção.

Impacto sobre as Taxas de Anormalidades de Exame de Papanicolau e de Procedimentos Cervicais, Vulvares e Vaginais em Meninas e Mulheres de 16 a 26 Anos de Idade

O impacto da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) sobre as taxas de exames de Papanicolau anormais e procedimentos cervicais (biópsia colposcópica e tratamento definitivo), independentemente dos tipos causais de HPV, foi avaliado em 18.150 participantes incluídas no Protocolo 007, no FUTURE I e no FUTURE II. O impacto da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) sobre as taxas de procedimentos excisionais genitais para tratamento de lesões causadas por qualquer tipo de HPV foi avaliado em 5.442 participantes incluídas no FUTURE I. Foram consideradas duas populações: (1) uma população não infectada por HPV (negativa para os 14 tipos comuns de HPV e cujo resultado do exame de Papanicolau foi negativo para LIE [Lesão Intraepitelial Escamosa] no 1º dia), assemelhando-se a uma população de indivíduos virgens e indivíduos logo após a iniciação sexual; e (2) a população geral do estudo, independentemente do status de HPV no período basal, sendo que algumas das participantes apresentavam doença relacionada ao HPV no início da vacinação.

Em ambas as populações, a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) reduziu a proporção de participantes que apresentaram anormalidade sugestiva de NIC no exame de Papanicolau, biópsia colposcópica, procedimento definitivo de tratamento cervical (procedimento de eletroexcisão de alça ou conização com bisturi frio), biópsia vulvar ou vaginal, ou procedimento excisional definitivo da vagina ou vulva.

Além disso, a administração da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) a uma população de 16 a 26 anos em geral não infectada pelo HPV reduziu a incidência de anormalidades detectadas no exame de Papanicolau relacionadas ao HPV 16 e ao HPV 18 (ASC-US HR positivo, LSIL ou mais grave) em 92,4% (IC 95%: 83,7%; 97,0%) e 96,9% (IC 95%: 81,6%; 99,9%) no estudo FUTURE I.

Eficácia em mulheres sem exposição prévia ao tipo relevante de HPV da vacina

As análises primárias de eficácia foram conduzidas na população EPP (3 doses de vacinação administradas no período de 1 ano após a inclusão, sem desvios significativos do protocolo e sem exposição prévia ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV antes da dose 1 e até 1 mês após a dose 3 (Mês 7). A avaliação da eficácia iniciou após a consulta do 7º mês. No geral, 67% das mulheres nunca haviam sido expostas (PCR negativas e soronegativas) a qualquer um dos 4 tipos de HPV no momento da inclusão. A eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, NIC de qualquer grau,

AIS e câncer de colo do útero relacionados aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 foi de 88,7% (IC 95%: 78,1%, 94,8%).

A eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, NIC de qualquer grau, AIS e câncer de colo do útero relacionados aos tipos 16 e 18 foi de 84,7% (IC 95%: 67,5%, 93,7%).

Eficácia em mulheres com ou sem infecção prévia ou doença pelos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18

A população FAS (Full Analysis Set, também conhecida como população ITT), incluiu mulheres, independentemente do estado basal para HPV no dia 1, que receberam pelo menos uma dose de vacinação e nas quais a contagem de casos começou no dia 1. No momento da inclusão, esta população assemelhava-se à população em geral de mulheres com relação à prevalência da infecção ou doença por HPV. A eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, NIC de qualquer grau, AIS e câncer de colo do útero relacionados aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 foi de 47,2% (IC 95%: 33,5%, 58,2%). A eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, NIC de qualquer grau, AIS e câncer de colo do útero relacionados aos tipos de HPV 16 e 18 foi de 41,6% (IC 95%: 24,3%, 55,2%).

Eficácia Profilática – Tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV em Meninos e Homens com 16 a 26 Anos de Idade

Nos estudos clínicos em meninos e homens, a eficácia foi avaliada utilizando os seguintes desfechos: verrugas genitais externas; neoplasia intraepitelial peniana, perineal e perianal (NIP) graus 1, 2 e 3 ou câncer peniano, perineal e perianal; e infecção persistente. A NIP de alto grau está associada a certos tipos de câncer peniano, perineal e perianal. A infecção persistente é um indicador de doença clínica. As análises primárias de eficácia foram conduzidas na população EPP. Essa população consistiu de indivíduos que receberam as três doses no período de 1 ano após a inclusão, não tiveram nenhum desvio importante do protocolo de estudo e não haviam sido expostos (PCR negativos e soronegativos) aos tipos de HPV relevantes (tipos 6, 11, 16 e 18) antes da 1ª dose e até 1 mês após a 3ª dose (7º mês). A eficácia foi medida iniciando-se após a visita do 7º mês. A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) foi eficaz na redução da incidência de infecção persistente e lesões genitais externas (condiloma e NIP graus 1, 2 e 3) relacionadas aos tipos de HPV da vacina 6, 11, 16 ou 18 em indivíduos PCR negativos e soronegativos no período basal.

A eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contra lesões genitais externas (condiloma e NIP graus 1, 2 e 3) relacionadas aos HPV 6, 11, 16 ou 18 foi de 90,6% (IC 95%: 70,1%, 98,2%). As análises dos componentes individuais de desfecho demonstraram os seguintes resultados: 89,3% (95% IC: 65,3%, 97,9%) para condiloma e 100,0% (95% IC: < 0,0%, 100%) para NIP graus 1, 2 e 3.

A eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contra infecção persistente relacionada aos HPV 6, 11, 16 ou 18 foi de 85,5% (95% IC: 77,0%, 91,3%). As análises individuais da infecção persistente relacionadas aos tipos do HPV demonstraram os seguintes resultados: 90,1% (95% IC: 75,3%, 96,9%), 94,4% (95% IC: 64,7%, 99,9%), 79,3% (95% IC: 61,9%, 89,6%) e 93,9% (95% IC: 76,3%, 99,3%), para infecção persistente relacionada aos HPV 6, 11, 16 e 18, respectivamente.

Eficácia Profilática – Doença Anal Causada pelos Tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 em Meninos e Homens de 16 a 26 Anos de Idade no Subestudo HSH

Um subestudo do Protocolo 020 avaliou a eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contra doença anal (neoplasia intraepitelial anal e câncer anal) em população de 598 homens que faziam sexo com homens. Neste subestudo, os casos de NIA 2/3 foram os desfechos de

eficácia utilizados para avaliar a prevenção do câncer anal relacionado ao HPV. As análises primárias de eficácia foram conduzidas na população EPP do Protocolo 020.

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) foi eficaz na redução da incidência de NIA de graus 1 (lesão acuminada e não acuminada), 2 e 3 relacionadas aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 da vacina nos meninos e homens PCR negativos e soronegativos no período basal.

A eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contra NIA 1, 2 e 3 relacionadas aos HPV 6, 11, 16 ou 18 foi de 77,5% (95% IC: 39,6%, 93,3%). As análises dos componentes individuais de desfecho demonstraram os seguintes resultados: 74,9% (95% IC: 8,8%, 95,4%) para NIA graus 2/3 e 73,0% (95% IC: 16,3%, 93,4%) para NIA grau 1 (lesão acuminada e não acuminada).

A duração da proteção contra o câncer anal é atualmente desconhecida. No estudo de extensão de longo prazo do Protocolo 020 para meninos e homens de 16 a 26 anos de idade, na população EPP de meninos e homens que receberam a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) no estudo de base e acompanhados no estudo de extensão, não foram observados casos de doença por HPV (verrugas genitais relacionadas aos tipos de HPV 6 e 11, lesões genitais externas relacionadas aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 e NIA de qualquer grau relacionadas aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18) até aproximadamente 6 anos. Neste estudo, a duração da proteção foi estatisticamente demonstrada em aproximadamente 6 anos. Neste estudo de extensão, meninos e homens serão acompanhados até 10 anos.

Imunogenicidade

Ensaio para Medir a Resposta Imunológica

Foram usados ensaios com padrões específicos por tipo para avaliar a imunogenicidade de cada tipo de HPV da vacina. Esses ensaios mediram os anticorpos contra epítomos neutralizantes para cada tipo de HPV e não os anticorpos totais específicos para as VLPs da vacina. As escalas para esses ensaios são exclusivas para cada tipo de HPV; assim, as comparações entre os tipos e com outros ensaios não são significantes. Os ensaios utilizados para medir as respostas imunológicas à vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) demonstraram estar correlacionados à capacidade de neutralizar os vírions de HPV vivos.

Como havia poucos casos de doença em indivíduos nunca expostos a nenhum dos quatro tipos de HPV da vacina (PCR-negativo e soronegativo) no período basal no grupo que recebeu a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante), não foi possível estabelecer os níveis mínimos de anticorpos anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 que protegem contra a doença clínica por esses tipos de HPV.

A imunogenicidade da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) foi avaliada em 20.132 meninas e mulheres de 9 a 26 anos de idade (vacina, N = 10.723; placebo, N = 9.409) e 5.417 meninos e homens de 9 a 26 anos de idade (vacina, N = 3.109; placebo, N = 2.308).

Resposta Imunológica à vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)

Foram conduzidas análises de imunogenicidade primária em uma população PP para imunogenicidade (PPI). Essa população consistia de indivíduos soronegativos e negativos na reação de cadeia da polimerase (PCR) para o(s) tipo(s) de HPV relevante(s) à admissão, que permaneceram PCR negativos para HPV para o(s) tipo(s) de HPV relevante(s) por um mês após a 3ª dose (7º mês), que receberam as três doses da vacina e sem desvios do protocolo do estudo de forma que pudesse interferir nos efeitos da vacinação.

A imunogenicidade foi medida (1) pela porcentagem de indivíduos soropositivos para anticorpos contra o tipo de HPV relevante da vacina e (2) pelos Títulos médios geométricos (TMG).

Resposta Imunológica à vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) no 7º Mês em Meninas e Mulheres de 9 a 26 Anos de Idade (Ponto de Tempo Que se Aproxima da Imunogenicidade Máxima)

Na população de imunogenicidade por protocolo de 9 a 26 anos de idade, a soropositividade no 7º mês variou de 99,4% a 99,9% para os 4 tipos da vacina e entre as populações definidas por faixa etária. Os TMGs anti-HPV para todos os tipos diminuíram com a idade. Esse achado é esperado, uma vez que a resposta imunológica às vacinas geralmente diminui com a idade à época da vacinação. A eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) permaneceu alta apesar da redução relacionada à idade observada nos TMGs anti-HPV.

Resposta Imunológica à vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) no 7º Mês em Meninos e Homens de 9 a 26 Anos de Idade (Ponto de Tempo Que se Aproxima da Imunogenicidade Máxima)

Na população de imunogenicidade por protocolo de 9 a 26 anos de idade, a soropositividade no 7º mês variou de 97,4% a 99,9% para os 4 tipos da vacina e entre as populações definidas por faixa etária. Os TMGs anti-HPV para todos os tipos diminuíram com a idade. Esse achado é esperado, uma vez que a resposta imunológica às vacinas geralmente diminui com a idade à época da vacinação. A eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) permaneceu alta apesar da redução relacionada à idade observada nos TMGs anti-HPV.

Correlação da Eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) de Adultos para Adolescentes

Um estudo clínico comparou as respostas de anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 em meninas adolescentes de 10 a 15 anos de idade com as respostas em meninas e mulheres de 16 a 23 anos. Entre as meninas e mulheres que receberam a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante), 99,1% a 100% tornaram-se soropositivas para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 até um mês após a 3ª dose. As respostas de anti-HPV nas meninas adolescentes de 10 a 15 anos foram significativamente superiores às observadas no grupo de meninas e mulheres de 16 a 23 anos.

Foram observados resultados semelhantes em uma comparação entre as respostas de anti-HPV um mês após a 3ª dose entre meninas adolescentes com 9 a 15 anos de idade e as respostas de anti-HPV em meninas e mulheres com 16 a 26 anos no banco de dados combinado dos estudos de imunogenicidade da vacina.

As respostas anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 (TMGs) foram comparadas entre meninos adolescentes de 9 a 15 anos de idade e meninos e homens de 16 a 26 anos de idade. Entre os indivíduos que receberam a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante), 97,4% a 99,9% se tornaram anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 soropositivos em 1 mês após a 3ª dose. As respostas anti-HPV de meninos adolescentes de 9 a 15 anos de idade foram significativamente superiores às observadas em meninos e homens de 16 a 26 anos de idade.

Com base nessa ligação de imunogenicidade, a eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) em meninas adolescentes de 9 a 15 anos é comparável à eficácia observada em meninas e mulheres de 16 a 26 anos. Além disso, a eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) em meninos adolescentes de 9 a 15 anos é comparável à eficácia observada nos estudos em meninos e homens de 16 a 26 anos.

No estudo de extensão de longo prazo do Protocolo 018, em meninas e meninos de 9 a 15 anos de idade que receberam a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) no estudo de base e acompanhados no estudo de extensão, não foram observados casos de doenças por HPV (casos de NIC de qualquer grau relacionados aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 e/ou verrugas genitais) após um acompanhamento médio de aproximadamente 6,9 e 6,5 anos, respectivamente. Neste estudo de extensão, meninas e meninos serão acompanhados até 10 anos.

Persistência da Resposta Imunológica à vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)

A duração da imunidade após um esquema completo de imunização com a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) não foi estabelecida.

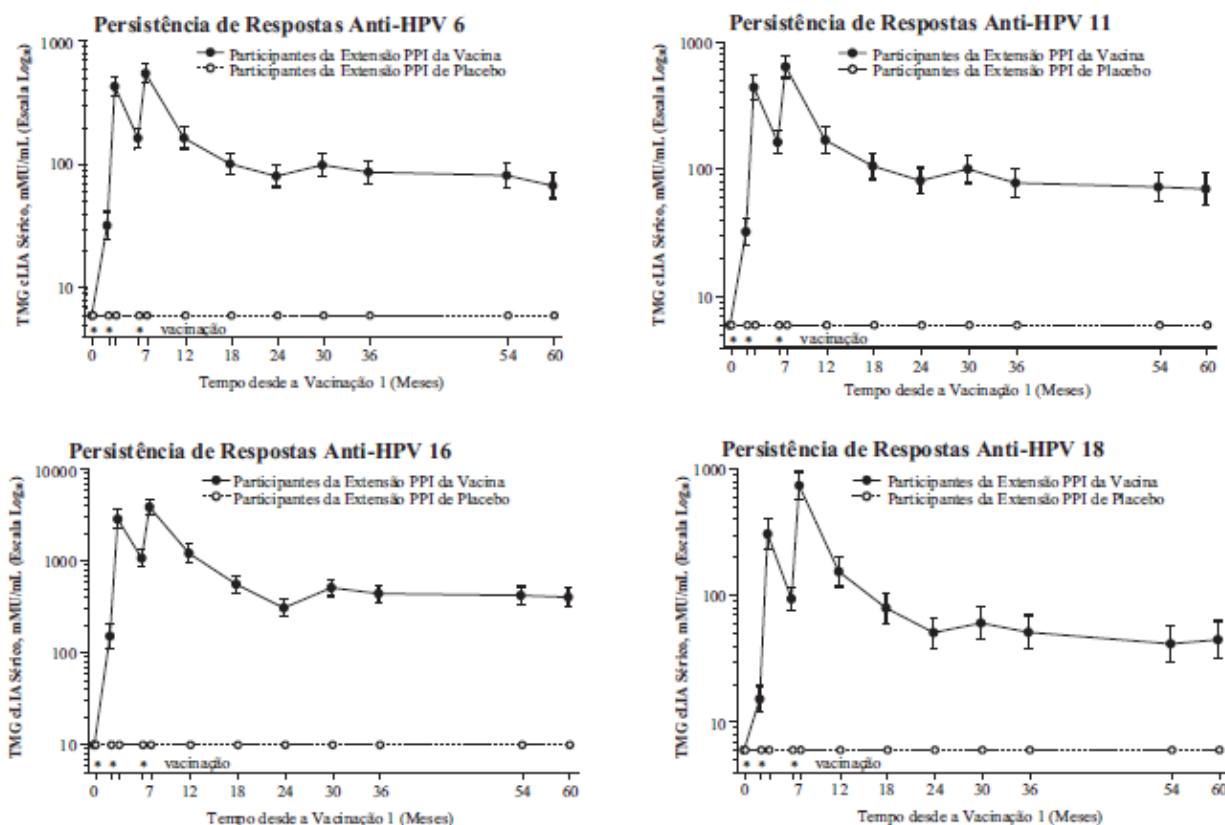
No Protocolo 007, foram observados picos de TMGs anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 no 7º mês. Os TMGs diminuíram até o 24º mês e depois se estabilizaram até pelo menos o 60º mês (veja Figura 1).

Um subgrupo de indivíduos incluídos nos estudos de fase 3 foram acompanhados por um período de longo prazo para segurança, imunogenicidade e efetividade. O imunoensaio Luminex Ig total por IgG (IgG LIA) foi utilizado para avaliar a persistência da resposta imune em adição ao imunoensaio cLIA.

Em todas as populações foram observados picos de TMG por cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 no 7º mês. Posteriormente, os TMG diminuíram até o 24º ao 48º mês, e em seguida, de um modo geral, estabilizaram-se. A duração exata da imunidade após um esquema de 3 doses está atualmente sendo estudada. Meninas e meninos que receberam a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) com 9 a 15 anos de idade no estudo de base do Protocolo 018 serão acompanhados em um estudo de extensão para persistência da imunidade até 10 anos. Dependendo do tipo de HPV, 64 a 97% e 89 a 100% dos indivíduos foram soropositivos por cLIA e IgG LIA, respectivamente, 8 anos após a vacinação.

Figura 1

Persistência de Respostas Anti-HPV Após um Esquema de 3 Doses da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)



Mulheres que receberam vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) com 16 a 23 anos de idade no estudo de base FUTURE II serão acompanhadas em um estudo de extensão até 14 anos.

Nove anos após a vacinação, 94%, 96%, 99% e 60% eram soropositivas para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 por cLIA, respectivamente, e 98%, 96%, 100% e 91% eram soropositivas para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 por IgG LIA, respectivamente.

Mulheres que receberam vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) com 24 a 45 anos de idade no estudo de base FUTURE III serão acompanhadas em um estudo de extensão até 10 anos. Seis anos após a vacinação, 89%, 92%, 97% e 45% eram soropositivas para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 por cLIA, respectivamente, e 88%, 84%, 100% e 82% eram soropositivas para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 por IgG LIA, respectivamente.

Homens que receberam vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) com 16 a 26 anos de idade no estudo de base do Protocolo 020 serão acompanhados em um estudo de extensão até 10 anos. Seis anos após a vacinação, 84%, 87%, 97% e 48% eram soropositivos para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 por cLIA, respectivamente, e 89%, 86%, 100% e 82% eram soropositivos para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 por IgG LIA, respectivamente.

Nestes estudos de acompanhamento de longo prazo em mulheres de 16 a 45 anos de idade e homens de 16 a 26 anos de idade, os indivíduos que eram soronegativos para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 por cLIA, no final do estudo, estavam ainda protegidos contra doença clínica após acompanhamento de 9 anos em mulheres de 16 a 23 anos de idade, de 6 anos em mulheres de 24 a 45 anos de idade e de 6 anos em homens de 16 a 26 anos de idade.

Evidências de Respostas Anamnéticas (Memória Imunológica)

Foram observadas evidências de uma resposta anamnética em indivíduos vacinados que eram soropositivos para o(s) tipo(s) relevante(s) de HPV antes da vacinação.

Em um estudo para avaliar a capacidade de indução da memória imunológica, indivíduos que receberam uma série primária de 3 doses da vacina receberam uma dose de reforço da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) 5 anos após o início da vacinação. Esses indivíduos apresentaram resposta anamnética rápida e intensa que excedeu os TMGs anti-HPV observados 1 mês após a 3ª dose. Os TMGs 1 semana após a dose de reforço foram 0,9, 2,2, 1,2, e 1,4 vezes mais altos que os TMGs após a 3ª dose para os tipos 6, 11, 16, e 18, respectivamente. Os TMGs 1 mês pós-dose de reforço foram 1,3, 4,2, 1,5, e 1,7 vezes mais altos que os TMGs após a 3ª dose para os tipos 6, 11, 16 e 18, respectivamente. Uma semana pós-dose de reforço, 87,2%, 94,9%, 86,4% e 95,2% dos indivíduos apresentaram TMGs anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 mais altos que os detectados no 60º mês.

Além disso, um subgrupo de indivíduos que receberam uma série primária de 3 doses da vacina tornaram-se nominalmente soronegativos para o anti-HPV 18 no 60º mês. Embora esses indivíduos fossem nominalmente soronegativos para o anti-HPV 18, não foram detectados casos de doença relacionada ao HPV 18 entre eles. Eles também apresentaram memória imunológica: quando receberam uma dose de reforço da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (no 60º mês), 93% e 97% tornaram-se soropositivos anti-HPV 18 em 1 semana e 1 mês após o reforço, respectivamente; 73% apresentaram em 1 mês após o reforço níveis anti-HPV 18 que foram maiores que seus níveis no 7º mês (1 mês após a 3ª dose).

Flexibilidade do Esquema

Todos os indivíduos avaliados nas populações PPE dos estudos fases 2 e 3 receberam o esquema de três doses da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) no período de um ano, independentemente do intervalo entre as doses. Uma análise dos dados de resposta imunológica sugere que a flexibilidade de ± 1 mês para a 2ª dose (ou seja, 1º mês ao 3º mês no esquema de vacinação) e a flexibilidade de ± 2 meses para a 3ª dose (ou seja, 4º mês ao 8º mês no esquema de vacinação) não exercem impacto considerável sobre as respostas imunológicas da vacina (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Respostas imunes à vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) utilizando um esquema de 2 doses

Um estudo clínico mostrou que, no mês 7, a resposta imune em meninas com 9 a 13 anos de idade (n = 259) que receberam 2 doses da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (em 0 e 6 meses) foi não inferior à resposta imune em mulheres com 16 a 26 anos de idade (n = 310) que receberam 3 doses da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (em 0, 2 e 6 meses). A duração da proteção de um esquema de 2 doses da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) não foi estabelecida.

Estudos com outras vacinas*

vacina contra hepatite B (recombinante)

A segurança e a imunogenicidade da coadministração da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) com a vacina contra hepatite B (recombinante) (mesma visita, injeções em locais distintos) foram avaliadas em um estudo randômico com 1.871 mulheres com idade entre 16 e 24 anos na admissão. As respostas imunológicas e os perfis de segurança para a vacina contra hepatite B (recombinante) e para a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) foram semelhantes, quer elas fossem administradas na mesma visita, quer em visitas diferentes.

vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)

A segurança e a imunogenicidade da coadministração de vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) com a vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular) e poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) (mesma visita e injeções em locais distintos) foram avaliadas em um estudo randômico com 843 meninos e meninas com 11 a 17 anos de idade na admissão. A administração concomitante de vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) com a vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular) e poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) não interferiu na resposta de anticorpos a qualquer um dos componentes de qualquer uma das vacinas. Além disso, o perfil de segurança foi geralmente similar (Veja **9. REAÇÕES ADVERSAS, Administração concomitante com outras vacinas**).

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

A segurança e a imunogenicidade da coadministração de vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) com vacina meningocócica ACYW (conjugada) e vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) (mesma visita e injeções em locais distintos) foram avaliadas em um estudo randômico com 1.040 meninos e meninas com 11 a 17 anos de idade na admissão. A administração concomitante de vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) com a vacina meningocócica ACYW (conjugada) e vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) não interferiu com a resposta de anticorpos a qualquer um dos componentes de qualquer uma das vacinas. Além disso, o perfil de segurança foi geralmente similar (Veja **9. REAÇÕES ADVERSAS, Administração concomitante com outras vacinas**).

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) é uma vacina quadrivalente recombinante que protege contra o papilomavírus humano (HPV).

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contém proteínas L1 semelhantes aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18.

Os tipos 16 e 18 de HPV são responsáveis por aproximadamente:

- 70% dos casos de câncer do colo do útero, AIS e NIC 3;
- 50% dos casos de NIC 2;

- 70% dos casos de câncer da vulva e da vagina relacionados ao HPV, NIV 2/3, e NIVA 2/3;
- 90% dos casos de câncer anal relacionado ao HPV;
- 70% de NIA 2/3 relacionada ao HPV; e
- 60% dos casos de câncer de pênis relacionados ao HPV.

Os tipos 6, 11, 16, e 18 de HPV causam aproximadamente:

- 35% a 50% de todos os casos de NIC 1, NIV 1 e NIVA 1.

Os tipos 6 e 11 de HPV causam aproximadamente:

- 90% dos casos de verruga genital e papilomatose respiratória recorrente (PRR); e
- 9 a 12% dos casos de NIC 1.

O HPV tipo 16 causa aproximadamente:

- 90% dos carcinomas de células escamosas orofaríngeas.

Os efeitos da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) também foram estudados nos tipos 31, 33, 52, 56, 58 e 59 de HPV. Esses tipos causam aproximadamente:

- 11,6% dos casos de câncer do colo do útero;
- 32,2% dos casos de NIC 1;
- 39,3% dos casos de NIC 2; e
- 24,3% dos casos de NIC 3 ou AIS.

Mecanismo de Ação

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contém VLPs L1, que são proteínas semelhantes aos vírions do tipo selvagem. Como as partículas semelhantes a vírus não contêm DNA viral, não podem infectar as células ou se reproduzirem.

Nos estudos pré-clínicos, a indução de anticorpos antipapilomavírus com vacinas com VLPs L1 resultou na proteção contra a infecção. A administração de soro de animais vacinados a animais não vacinados resultou na transferência da proteção contra o HPV para estes. Esses dados sugerem que a eficácia das vacinas com VLPs L1 é mediada pelo desenvolvimento de respostas imunológicas humorais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer dos excipientes da vacina. As pessoas que desenvolvem sintomas indicativos de hipersensibilidade após receber uma dose da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) não devem receber outras doses.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

A exemplo de todas as vacinas, a administração da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) pode não resultar em proteção para todos os que recebem a vacina.

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) não é indicada para tratamento de lesões genitais externas ativas; câncer do colo do útero, vulvar, vaginal ou anal, NIC, NIV, NIVA ou NIA.

Esta vacina não proporcionará proteção contra doenças não causadas pelo HPV.

A exemplo de todas as vacinas injetáveis, deve haver sempre tratamento médico disponível em caso de reações anafiláticas raras após a administração da vacina.

Síncope (desmaio) pode ocorrer após qualquer vacinação, especialmente em adolescentes e adultos jovens. Síncope, algumas vezes associada a queda, já ocorreu após a vacinação com a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante). Portanto, as pessoas vacinadas devem ser observadas com atenção por aproximadamente 15 minutos após a administração da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (veja **REAÇÕES ADVERSAS, Relatos Pós-comercialização**).

A decisão de administrar ou retardar a vacinação em decorrência de doença febril atual ou recente depende amplamente da gravidade dos sintomas e de sua etiologia. A febre baixa por si só e a infecção leve do trato respiratório superior geralmente não constituem contraindicações para a vacinação.

Pessoas com resposta imunológica comprometida – seja por uso de terapia imunossupressora, defeito genético, infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), ou por outras causas – podem apresentar resposta de anticorpos reduzida à imunização ativa (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Esta vacina deve ser administrada com cuidado a pessoas com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação porque pode ocorrer sangramento após administração intramuscular nessas pessoas.

O profissional de saúde deve informar o paciente, parente ou o responsável que a vacinação não substitui a rotina de triagem de câncer do colo do útero. Mulheres que receberam a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) devem continuar a triagem de câncer do colo do útero conforme estabelecido pelo médico.

Uso durante a Gravidez e Amamentação

Categoria de Risco: B

Estudos em Ratas

Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à gravidez, ao desenvolvimento embriônico/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) induziu resposta de anticorpo específica contra os tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV em ratas prenhes após uma ou múltiplas injeções intramusculares; os anticorpos contra os quatro tipos de HPV foram transferidos para a prole durante a gestação e possivelmente durante a lactação.

Estudos Clínicos em Humanos

No entanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Como os estudos de reprodução em animais nem sempre são preditivos da resposta em humanos, deve-se evitar a gravidez durante o esquema de vacinação com a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante).

Nos estudos clínicos, as mulheres foram submetidas a um exame de urina para gravidez antes da administração de cada dose da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante). As mulheres que ficaram grávidas antes do final de um esquema de três doses foram orientadas a adiar o seu esquema de vacinação até o término da gravidez. Esses esquemas fora do padrão resultaram em respostas anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 após a dose 3 equivalentes às observadas nas mulheres que receberam um esquema-padrão de vacinação aos 0, 2 e 6 meses (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Durante os estudos clínicos, 3.819 mulheres (vacina N = 1.894 vs. placebo N = 1.925) relataram pelo menos uma gravidez. As proporções globais de casos de gravidez que resultaram em um desfecho adverso, definidas como os números combinados de aborto espontâneo, morte fetal tardia e casos de anomalia congênita do número total de desfechos de gravidez para os quais um desfecho era conhecido (e excluindo interrupções eletivas), foram de 22,6% (446/1.973) nas mulheres que receberam a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) e 23,1% (460/1.994) nas mulheres que receberam placebo.

Foram realizadas outras subanálises para avaliar os casos de gravidez com início estimado em 30 dias ou mais de 30 dias após a administração de uma dose da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) ou de placebo. Para os casos com início estimado em 30 dias da vacinação, foram observados 5 casos de anomalia congênita no grupo que recebeu a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) em comparação a 1 caso no grupo que recebeu placebo. Em contrapartida, nos

casos de gravidez com início mais de 30 dias após a vacinação, foram observados 40 casos de anomalia congênita no grupo que recebeu a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) em comparação a 33 casos no grupo que recebeu placebo. Os tipos de anomalias observadas foram consistentes (independentemente de quando a gravidez ocorreu em relação à vacinação) com os observados geralmente nos casos de gravidez em mulheres entre 16 e 45 anos de idade.

Assim, não existe evidência que sugira que a administração da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) afete adversamente desfechos de fertilidade, gravidez ou nas crianças.

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) não é recomendada para uso durante a gravidez.

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

Amamentação

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

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) pode ser administrada a nutrízes.

No total, 1.133 nutrízes receberam a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) ou placebo que estavam amamentando em qualquer momento durante os estudos clínicos Fase 3. Nesses estudos, as taxas de experiências adversas na mãe e na criança lactente foram equivalentes entre os grupos de vacinação. Além disso, a imunogenicidade da vacina foi equivalente entre as nutrízes e as mulheres que não amamentaram durante a administração da vacina.

Uso em crianças

A segurança e a eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) não foram avaliadas em crianças com menos de 9 anos de idade.

Uso em idosos

A segurança e a eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) não foram avaliadas em adultos com mais de 45 anos de idade.

Uso em outras populações especiais

A segurança, a imunogenicidade e a eficácia da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) ainda não foram completamente avaliadas em indivíduos infectados pelo HIV.

A posologia de 2 doses não foi avaliada em indivíduos imunocomprometidos.

Dirigir ou operar máquinas: não há informações que sugerem que a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) afete a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso com outras vacinas*

Os resultados dos estudos clínicos indicam que a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) pode ser administrada concomitantemente (em locais de administração diferentes) com a vacina hepatite B (recombinante), a vacina meningocócica ACYW (conjugada), vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular) e vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada).

Uso com Medicamentos Comuns

Nos estudos clínicos em meninas e mulheres (16 a 26 anos de idade), 11,9%, 9,5%, 6,9% e 4,3% das participantes utilizavam analgésicos, anti-inflamatórios, antibióticos e preparações vitamínicas, respectivamente. Por outro lado, em um estudo clínico em meninos e homens (16 a 26 anos de idade), 10,3%, 7,8%, 6,8%, 3,4% e 2,6% dos indivíduos utilizaram analgésicos, anti-inflamatórios, antibióticos, anti-histamínicos e vitaminas, respectivamente. A eficácia, a imunogenicidade e o perfil de segurança da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) não sofreram impacto com o uso desses medicamentos.

Uso com Contraceptivos Hormonais

Nos estudos clínicos, 57,5% das mulheres (com 16 a 26 anos de idade) que receberam a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) usavam contraceptivos hormonais; essa associação não pareceu afetar as respostas imunológicas à vacina.

Uso com Esteroides

Nos estudos clínicos em meninas e mulheres (16 a 26 anos de idade), 1,7% (n = 158), 0,6% (n = 56) e 1,0% (n = 89) das participantes utilizaram imunossupressores inalatórios, tópicos e parenterais, respectivamente. Em um estudo clínico que incluiu meninos e homens (16 a 26 anos de idade), 1,0% (n = 21) utilizaram corticosteroides de uso sistêmico. Os corticosteroides foram administrados a todos os indivíduos próximo ao horário da administração de uma dose da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante). Esses medicamentos não pareceram afetar as respostas imunológicas à vacina. Poucos indivíduos nos estudos clínicos estavam tomando esteroides e a extensão da imunossupressão foi supostamente baixa.

Uso com Medicamentos Imunossupressores Sistêmicos

Não existem dados sobre o uso concomitante de imunossupressores potentes com a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante). As pessoas que recebem agentes imunossupressores (doses sistêmicas de corticosteroides, antimetabólitos, agentes alquilantes, agentes citotóxicos) podem não responder de maneira ideal à imunização ativa (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Gerais**).

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve o produto refrigerado entre 2° e 8°C. **Não congele.** Mantenha ao abrigo da luz.

O prazo de validade da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) é 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) deve ser administrada logo que possível após ser tirada da refrigeração.

Aparência: após agitar bem, a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) é um líquido branco e turvo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) deve ser administrada por via intramuscular em três doses separadas de 0,5 mL, de acordo com o seguinte esquema:

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

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

Esquema de vacinação alternativo para indivíduos de 9 a 13 anos de idade

Alternativamente, em indivíduos de 9 a 13 anos de idade, a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) pode ser administrada de acordo com um esquema de 2 doses (0 e 6 meses ou 0 e 12 meses).

O uso da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) deve ser feito de acordo com as recomendações oficiais.

Recomenda-se que indivíduos que receberem a primeira dose da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) completem o curso de vacinação com a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante).

A necessidade de dose de reforço não foi estabelecida.

Modo de usar

A vacina deve ser administrada por via intramuscular na região deltoide da parte superior do braço ou na região anterolateral superior da coxa.

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) não deve ser administrada por via intravascular. A administração subcutânea e a intradérmica ainda não foram estudadas. Estes métodos de administração não são recomendados.

Para os frascos-ampolas de dose única, uma seringa e uma agulha estéreis diferentes devem ser usadas para cada pessoa.

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

Agite bem antes de usar (é necessário agitar bem imediatamente antes do uso para que a suspensão da vacina seja mantida). Após agitar bem, a vacina apresenta o aspecto de um líquido branco e turvo.

Os medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de material particulado e a alteração da cor antes da administração. Despreze o produto se for observado material particulado ou se a cor do produto parecer alterada.

Uso do frasco-ampola de dose única

Retire a dose de 0,5 mL da vacina do frasco-ampola de dose única com uma agulha e uma seringa estéreis, livres de conservantes, anti-sépticos e detergentes. Após perfurar o frasco-ampola de dose única, a vacina retirada deve ser utilizada imediatamente e o frasco-ampola, descartado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos

Nos sete estudos clínicos (seis controlados com placebo), os participantes receberam a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) ou placebo no dia da admissão e aproximadamente 2 e 6 meses depois. A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) demonstrou perfil de segurança favorável em comparação ao placebo (que continha ou não alumínio). Alguns indivíduos (0,2%) descontinuaram devido a reações adversas. Em todos os estudos clínicos, com exceção de um, o perfil de segurança foi avaliado por vigilância (com auxílio de cartão de vacinação) por 14 dias após cada administração da vacina ou de placebo. Os voluntários monitorados por meio do levantamento auxiliado pelo cartão de vacinação incluíram 10.088 voluntários (6.995 meninas e mulheres de 9 a 45 anos de idade e 3.093 meninos e homens de 9 a 26 anos de idade na admissão) que receberam a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) e 7.995 voluntários que receberam placebo.

Os eventos adversos relacionados à vacina relatadas por pelo menos 1,0% dos indivíduos que receberam a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) e também em frequência maior que a observada entre os que receberam placebo são apresentadas nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1

Eventos Adversos no Local da Injeção e Sistêmicas Relacionadas à vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante):

Meninas e Mulheres de 9 a 45 Anos de Idade*

Reação Adversa (1 a 5 dias após a vacinação)	vacina papilomavír us humano 6, 11, 16 e 18 (recombinan te) (N = 6.995) %	Placebo contendo Adjuvante AAHS** (N = 5.372) %	Placebo de Solução Fisiológica (N = 320) %
Local da administração	81,5	70,6	48,6
Dor	23,5	14,2	7,3
Inchaço	21,9	15,6	12,1
Eritema	2,9	2,8	1,6
Hematoma	2,7	2,3	0,6
Prurido			
Reação Adversa (1 a 15 dias após a vacinação)	vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (N = 6.995) %	Placebo*** (N = 5.692) %	
Sistêmica			
Cefaleia	20,5		20,3
Febre	10,1		8,4
Náusea	3,7		3,4
Tontura	2,9		2,7
Dor nas extremidades	1,5		1,0

* Os eventos adversos relacionados à vacina foram relatados por pelo menos 1,0% dos indivíduos que receberam a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) e também em frequência maior que a observada entre os que receberam placebo.

** hidroxifosfato sulfato de alumínio amorfo.

*** Placebo contendo e/ou não contendo alumínio.

No geral, das meninas e mulheres que relataram uma reação no local da injeção, 94,2% consideraram a reação adversa no local da injeção como de intensidade leve a moderada.

Além disso, broncospasmo foi relatado muito raramente como um evento adverso grave.

Tabela 2

Eventos Adversos no Local da Injeção e Sistêmicos Relacionadas à Vacina em Meninos e Homens com 9 a 26 Anos de Idade*

Reação Adversa (1 a 5 Dias Pós-vacinação)	vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (N = 3.093)	Placebo com Adjuvant e HSAA** (N = 2.029)	Placebo de Solução Salina (N = 274)
	%	%	%
Local da Injeção	61,4	50,8	41,6
Dor	16,7	14,1	14,5
Eritema	13,9	9,6	8,2
Inchaço	1,0	0,3	3,3
Hematoma			
Reação Adversa (1 a 15 Dias Pós-vacinação)	vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (N = 3.093)	Placebo*** (N = 2.303)	
	%	%	
Sistêmico			
Cefaleia	7,5	6,7	
Febre	6,3	5,1	

* Os eventos adversos relacionados à vacina foram relatadas por pelo menos 1,0% dos indivíduos que receberam a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) e também com frequência maior que a observada entre os que receberam placebo.

** hidroxifosfato sulfato de alumínio amorfo.

*** Placebo com ou sem alumínio.

Dos meninos e homens que relataram uma reação no local da injeção, 96,4% consideraram-na de intensidade leve ou moderada.

Avaliação da Febre por Dose em Meninas e Mulheres de 9 a 45 Anos de Idade

Uma análise de febre em meninas e mulheres por dose é apresentada na Tabela 3. Todas as temperaturas (axilar, oral, ótica, retal e qualitativa) foram convertidas para o equivalente oral.

Tabela 3
Avaliação de Febre Pós-Dose em Meninas e Mulheres de 9 a 45 Anos de Idade
(1 a 5 Dias Após a Vacinação)

vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (% ocorrência)				Placebo* (% ocorrência)		
Temperatura (°C)	Pós- dose 1	Pós- dose 2	Pós- dose 3	Pós-dose 1	Pós-dose 2	Pós-dose 3
≥37,8 a <38,9	3,6	4,0	4,4	3,4	3,8	3,5
≥38,9	0,4	0,5	0,5	0,4	0,6	0,6

*Placebo com ou sem alumínio.

Avaliação da Febre por Dose em Meninos e Homens de 9 a 26 Anos de Idade

Uma análise da febre em meninos e homens por dose é mostrada na Tabela 4. Todas as temperaturas (axilar, oral, ótica, retal e qualitativa) foram convertidas para o equivalente oral.

Reações Adversas Sistêmicas Comuns por Todas as Causas.

Tabela 4
Avaliação de Febre Pós-Dose em Meninos e Homens de 9 a 26 Anos de Idade
(1 a 5 Dias Após a Vacinação)

vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (% ocorrência)				Placebo* (% ocorrência)		
Temperatura (°C)	Pós- dose 1	Pós- dose 2	Pós- dose 3	Pós-dose 1	Pós- dose 2	Pós-dose 3
≥37,8 a <38,9	2,4	2,5	2,3	2,1	2,2	1,6
≥38,9	0,6	0,5	0,5	0,5	0,3	0,3

* Placebo com ou sem alumínio.

Eventos adversos sistêmicos comuns para todas as causas.

Os eventos adversos sistêmicos comuns por todas as causas observadas em meninas e mulheres de 9 a 45 anos de idade e em meninos e homens de 9 a 26 anos de idade em uma frequência maior ou igual a 1,0% cuja incidência no grupo da vacina foi maior ou igual à incidência do grupo placebo são apresentados nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5
Eventos Adversos Sistêmicos Comuns por Todas as Causas em Meninas e Mulheres
de 9 a 45 Anos de Idade*

Reações Adversas (1 a 15 Dias Após a Vacinação)	vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (N = 6.995) %	Placebo** (N = 5.692) %
--	---	-------------------------------

Cefaleia	28,1	28,1
Pirexia	12,7	11,6
Náusea	5,9	5,5
Nasofaringite	5,8	5,8
Tontura	4,0	3,9
Diarreia	3,4	3,3
Dor nas extremidades	2,7	2,4
Dor abdominal superior	2,6	2,5
Vômitos	2,0	1,7
Tosse	1,7	1,5
Mialgia	1,8	1,6
Infecção do trato respiratório superior	1,6	1,5
Dor de dente	1,5	1,4
Mal-estar	1,3	1,3
Artralgia	1,1	0,9
Enxaqueca	1,0	1,0
Congestão nasal	0,9	0,7
Insônia	0,9	0,8

* As reações adversas desta tabela são as que foram observadas entre os que receberam a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) com frequência de pelo menos 1,0% e maior ou igual às observadas entre os que receberam o controle de AAHS ou placebo de solução salina.

** Placebo com ou sem alumínio.

Tabela 6

Eventos Adversos Sistêmicos Comuns por Todas as Causas em Meninos e Homens de 9 a 26 Anos de Idade*

Reações Adversas (1 a 15 Dias Após a Vacinação)	vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (N = 3.093) %	Placebo** (N = 2.303) %
Cefaleia	12,3	11,2
Pirexia	8,3	6,5
Dor orofaríngea	2,8	2,1
Diarreia	2,7	2,2
Nasofaringite	2,6	2,6
Náusea	2,0	1,0
Infecção do trato respiratório superior	1,5	1,0
Dor abdominal superior	1,4	1,4
Mialgia	1,3	0,7
Tontura	1,2	0,9
Vômitos	1,0	0,8

* O eventos adveros desta tabela são os que foram observadas entre os que receberam a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) com frequências de pelo menos 1,0% e maior ou igual às observadas entre os que receberam o controle de AAHS ou placebo de solução salina.

** Placebo com ou sem alumínio

Reações adversas graves na população total do estudo

De um total de 29.323 indivíduos, 258 (meninas e mulheres de 9 a 45 anos de idade e meninos e homens de 9 a 26 anos de idade) que receberam a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) e placebo relataram uma reação adversa sistêmica grave após qualquer visita de vacinação durante os estudos clínicos. Das reações adversas sistêmicas graves, somente 0,04% foram julgadas como relacionadas à vacina pelo pesquisador do estudo. As reações adversas sistêmicas graves mais frequentemente relatadas com o uso da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) em comparação com o placebo e independentemente da causalidade foram:

cefaleia	[0,02% para vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (3 casos) versus 0,02% para placebo (2 casos)],
gastrenterite	[0,02% para vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (3 casos) versus 0,02% para placebo (2 casos)],
apendicite	[0,03% para vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (5 casos) versus 0,02% para placebo (1 caso)],
doença inflamatória pélvica	[0,02% para vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (3 casos) versus 0,03% para placebo (4 casos)],
infecção do trato urinário	[0,01% para vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (2 casos) versus 0,01% para placebo (2 casos)],
pneumonia	[0,01% para vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (2 casos) versus 0,02% para placebo (2 casos)],
pielonefrite	[0,01% para vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (2 casos) versus 0,02% para placebo (3 casos)],
embolia pulmonar	[0,01% para vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (2 casos) versus 0,02% para placebo (2 casos)].

Um caso de broncospasmo (0,006% para vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante): 0,0% para placebo) e 2 casos de asma (0,01% para vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante): 0,0% para placebo) foram relatados como reações adversas sistêmicas graves que ocorreram após qualquer visita de vacinação.

Além disso, houve um indivíduo nos estudos clínicos, do grupo que recebeu a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante), que relatou duas reações adversas graves no local da injeção (dor no local da injeção e piora no movimento da articulação no local da injeção).

Óbitos na População Total do Estudo

Em todos os estudos clínicos, foram relatados 39 óbitos (vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) N = 21 ou 0,1%; placebo N = 18 ou 0,1%) em 29.323 indivíduos (vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) N = 15.706; placebo N = 13.617) (meninas e mulheres de 9 a 45 anos de idade; e meninos e homens de 9 a 26 anos de idade). Os eventos relatados foram consistentes com os eventos esperados em populações de adolescentes e adultos saudáveis. A causa de óbito mais comum foi acidente automobilístico (5 indivíduos que receberam a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) e 4 indivíduos que receberam placebo), seguido de superdosagem/suicídio (2 indivíduos que receberam a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) e 6 indivíduos que receberam placebo), ferida por arma de fogo (1 indivíduo que recebeu a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) e 3 indivíduos que receberam placebo), e embolia pulmonar/trombose venosa profunda (1 indivíduo que recebeu a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) e 1 indivíduo que recebeu placebo). Além disso, houve 2 casos de sepse, 1 caso de

câncer pancreático e 1 caso de arritmia, 1 caso de tuberculose pulmonar, 1 caso de hipertireoidismo, 1 caso de embolia pulmonar pós-cirúrgica e insuficiência renal aguda, 1 caso de lesão cerebral traumática/parada cardíaca, 1 caso de lúpus eritematoso sistêmico, 1 caso de acidente vascular cerebral, 1 caso de câncer de mama, e 1 caso de câncer nasofaríngeo no grupo que recebeu a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) e 1 caso de asfixia, 1 caso de leucemia linfocitária aguda, 1 caso de intoxicação química, e 1 caso de isquemia miocárdica no grupo placebo.

Distúrbios Autoimunes Sistêmicos

Nos estudos clínicos, os meninos e homens (9 a 26 anos de idade) e as meninas e mulheres (9 a 45 anos de idade) foram avaliados quanto a novas condições médicas que ocorreram durante o curso de acompanhamento. Novas condições médicas potencialmente indicativas de distúrbios imunológicos sistêmicos que foram observadas no grupo que recebeu a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) ou placebo estão ilustradas nas Tabelas 7 e 8. Esta população inclui todos os indivíduos que receberam pelo menos uma dose da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) ou placebo, e tiveram dados de segurança disponíveis.

Tabela 7

Resumo das Meninas e Mulheres de 9 a 45 Anos de Idade Que Relataram Uma Condição Incidente Potencialmente Indicativa de Distúrbio Autoimune Sistêmico Após a Admissão nos Estudos Clínicos da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) Independente de Causalidade

Condições	vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (N = 12.613)	Placebo* (N = 11.314)
	n (%)	n (%)
Artralgia/Artrite/Artropatia**	149 (1,2)	129 (1,1)
Tiroidite Autoimune	4 (0,0)	1 (0,0)
Doença Celíaca	10 (0,1)	6 (0,1)
Diabetes Mellitus Insulino-dependente	2 (0,0)	2 (0,0)
Eritema Nodoso	3 (0,0)	4 (0,0)
Hipertiroidismo***	33 (0,3)	28 (0,2)
Hipotiroidismo†	51 (0,4)	63 (0,6)
Doença Intestinal Inflamatória‡	10 (0,1)	10 (0,1)
Esclerose Múltipla	2 (0,0)	5 (0,0)
Nefrite¶	2 (0,0)	5 (0,0)
Neurite Óptica	2 (0,0)	0 (0,0)
Distúrbio de Pigmentação§	5 (0,0)	3 (0,0)
Psoríase#	13 (0,1)	15 (0,1)
Fenômeno de Raynaud	3 (0,0)	4 (0,0)
Artrite Reumatoide††	9 (0,1)	4 (0,0)
Escleroderma/Morfeia	3 (0,0)	1 (0,0)
Síndrome de Stevens-Johnson	1 (0,0)	0 (0,0)
Lúpus Eritematoso Sistêmico	1 (0,0)	3 (0,0)
Uveíte	4 (0,0)	1 (0,0)
Todas as Condições	307 (2,4)	284 (2,5)

*Placebo com ou sem alumínio.

**Artralgia/artrite/artropatia inclui os seguintes termos: artralgia, artrite, artrite reativa e artropatia.

***Hipertiroidismo inclui os seguintes termos: doença de Basedow, bócio, bócio tóxico nodular e hipertiroidismo.

† Hipotiroidismo inclui os seguintes termos: hipotiroidismo e tiroidite.

‡ Doença intestinal inflamatória inclui os seguintes termos: colite ulcerativa, doença de Crohn e doença intestinal inflamatória.

¶ Nefrite inclui os seguintes termos: nefrite, lesão mínima por glomerulonefrite, glomerulonefrite proliferativa.

§ Distúrbio de pigmentação inclui os seguintes termos: distúrbio de pigmentação, despigmentação cutânea e vitiligo

Psoríase inclui os seguintes termos: psoríase, psoríase pustular e artropatia psoriásica.

†† Artrite reumatoide inclui artrite reumatoide e artrite reumatoide juvenil. Um indivíduo contabilizado no grupo de artrite reumatoide relatou artrite reumatoide como uma experiência adversa no dia 130.

N = Número de indivíduos admitidos.

n = Número de indivíduos com novas condições médicas específicas.

NOTA: Embora um indivíduo possa ter apresentado duas ou mais novas condições médicas, o indivíduo é contabilizado apenas uma vez em uma categoria. O mesmo indivíduo pode aparecer em diferentes categorias.

Tabela 8
Resumo dos Meninos e Homens de 9 a 26 Anos de Idade Que Relataram Uma Condição Incidente
Potencialmente Indicativa de Distúrbio Autoimune Sistêmico Após a Admissão nos Estudos
Clínicos da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) Independente de
Causalidade

Condições	vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) (N = 3.093)	Placebo* (N = 2.303)
	n (%)	n (%)
Alopecia Areata	2 (0,1)	0 (0,0)
Espondilite Anquilosante	1 (0,0)	2 (0,1)
Artralgia/Artrite/Artrite	30 (1,0)	17 (0,7)
Reativa	1 (0,0)	0 (0,0)
Trombocitopenia	3 (0,1)	2 (0,1)
Autoimune	0 (0,0)	1 (0,0)
Diabetes Mellitus Tipo 1	3 (0,1)	0 (0,0)
Hipertiroidismo	1 (0,0)	2 (0,1)
Hipotiroidismo**	1 (0,0)	1 (0,0)
Doença Intestinal	1 (0,0)	0 (0,0)
Inflamatória***	0 (0,0)	4 (0,2)
Miocardite	1 (0,0)	0 (0,0)
Proteinúria	2 (0,1)	5 (0,2)
Psoríase		
Despigmentação cutânea		
Vitiligo		
Todas as Condições	46 (1,5)	34 (1,5)
<p>*Placebo com ou sem alumínio. **Hipotiroidismo inclui os seguintes termos: hipotiroidismo e tiroidite autoimune. ***Doença intestinal inflamatória inclui os seguintes termos: colite ulcerativa e doença de Crohn. N = Número de indivíduos que receberam pelo menos uma dose de vacina ou placebo. n = Número de indivíduos com novas condições médicas específicas. NOTA: Embora um indivíduo possa ter apresentado duas ou mais novas condições médicas, o indivíduo é contabilizado apenas uma vez dentro de uma categoria. O mesmo indivíduo pode aparecer em diferentes categorias</p>		

Uso Concomitante com outras vacinas

A segurança da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) quando administrada concomitantemente com a vacina hepatite B (recombinante) foi avaliada em estudos clínicos.

A frequência de reações adversas observadas com a administração concomitante com a vacina hepatite B (recombinante) foi semelhante à frequência de quando a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) foi administrada isoladamente.

Houve aumento de cefaleia e de inchaço no local da injeção quando a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) foi administrada concomitantemente com a vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular) e poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)

Houve aumento no inchaço no local da injeção quando a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) foi administrada concomitantemente com a vacina meningocócica ACYW (conjugada) e vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular).

A maioria desses eventos adversos observados com a administração concomitante com outras vacinas foram relatados como de intensidade leve a moderada.

Relatos Pós-comercialização

Os seguintes eventos adversos foram relatados espontaneamente durante o uso pós-aprovação da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante). Como tais eventos foram relatados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de forma confiável a frequência ou estabelecer relação causal com a exposição à vacina.

Infecções e infestações: celulite.

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

Distúrbios do sistema nervoso: encefalomielite disseminada aguda, tontura, síndrome de Guillain-Barré, cefaleia, síncope algumas vezes acompanhada de movimentos tônico-clônicos.

Distúrbios gastrointestinais: náuseas, vômitos.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: artralgia, mialgia.

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

Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, broncoespasmo e urticária.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Houve relatos de administração de doses maiores que as recomendadas da vacina. Em geral, o perfil de reações adversas relatadas com a superdose foi equivalente ao observado com as doses únicas recomendadas.

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

DIZERES LEGAIS:

Registro MS Nº. 1.2234.0044

Farmacêutica Responsável:

Dr. Lucas L. de M. e Silva

CRF-SP nº 61.318

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária de Merck & Co., Inc.

Sumneytown Pike

West Point, PA 19486, EUA

Registrado, Importado e Embalado por:

INSTITUTO BUTANTAN

Av. Dr. Vital Brasil, 1500, Butantã

CEP: 05503-900 São Paulo – SP

CNPJ: 61.821.344/0001-56

Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 701 2850

e-mail: sac@butantan.gov.br

Uso sob prescrição médica

Proibida venda ao comércio

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 23/04/2021.



Anexo B
Histórico de Submissão Eletrônica de Texto de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/08/15	0697694/15-8	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO: Inclusão inicial de texto de bula (RDC 60/12)	23/04/15	0349726/15-7	1532 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Posologia	22/06/15	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP e VPS	10 frascos-ampola
25/04/16	1609308/16-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2016	1424465/16-9	1688 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	29/03/16	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	10 frascos-ampola
22/08/16	2206351/16-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	10 frascos-ampola

vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)

19/05/2017	1003259/17-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	- DIZERES LEGAIS:	VP e VPS	10 frascos-ampola
10/07/2017	1415683/17-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? (correção ortográfica)	VP	10 frascos-ampola
06/09/2018	0874624/18-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	- DIZERES LEGAIS:	VP e VPS	10 frascos-ampola
28/09/2018	0944829/18-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Correção Gramatical.	VP e VPS	10 frascos-ampola
23/04/2021	NA	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2021	NA	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2021	Bula PS Reações adversas: - Atualização do Sistema de Notificação de Eventos Adversos: VigiMed. Alteração dos Dizeres Legais: -Alteração do RT para Dr. Lucas L. de M. e Silva CRF-SP nº 61318	VP e VPS	10 frascos-ampola