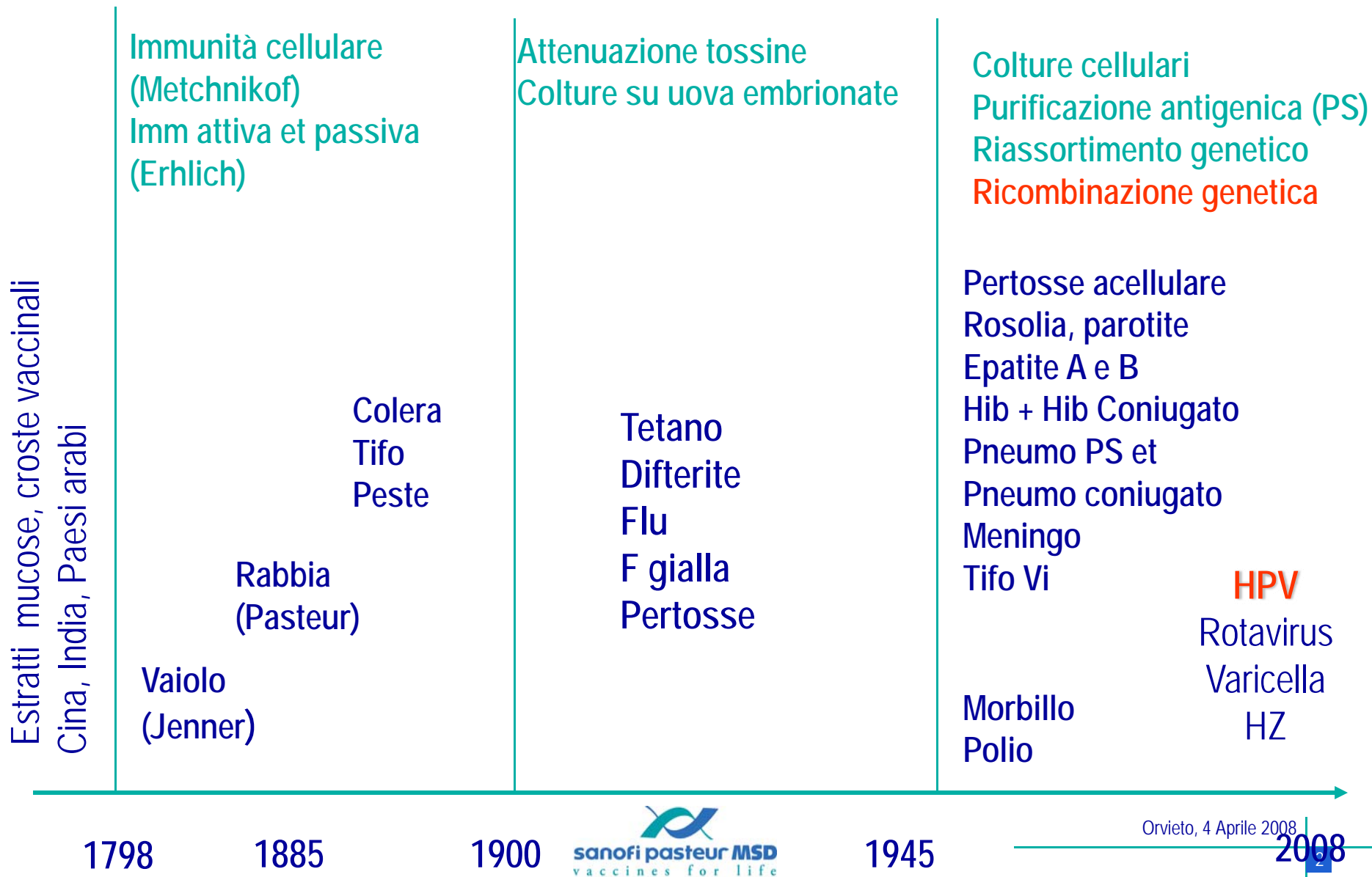


**Vaccino
quadrivalente
anti-HPV:
gli studi clinici post-
commercializzazione**

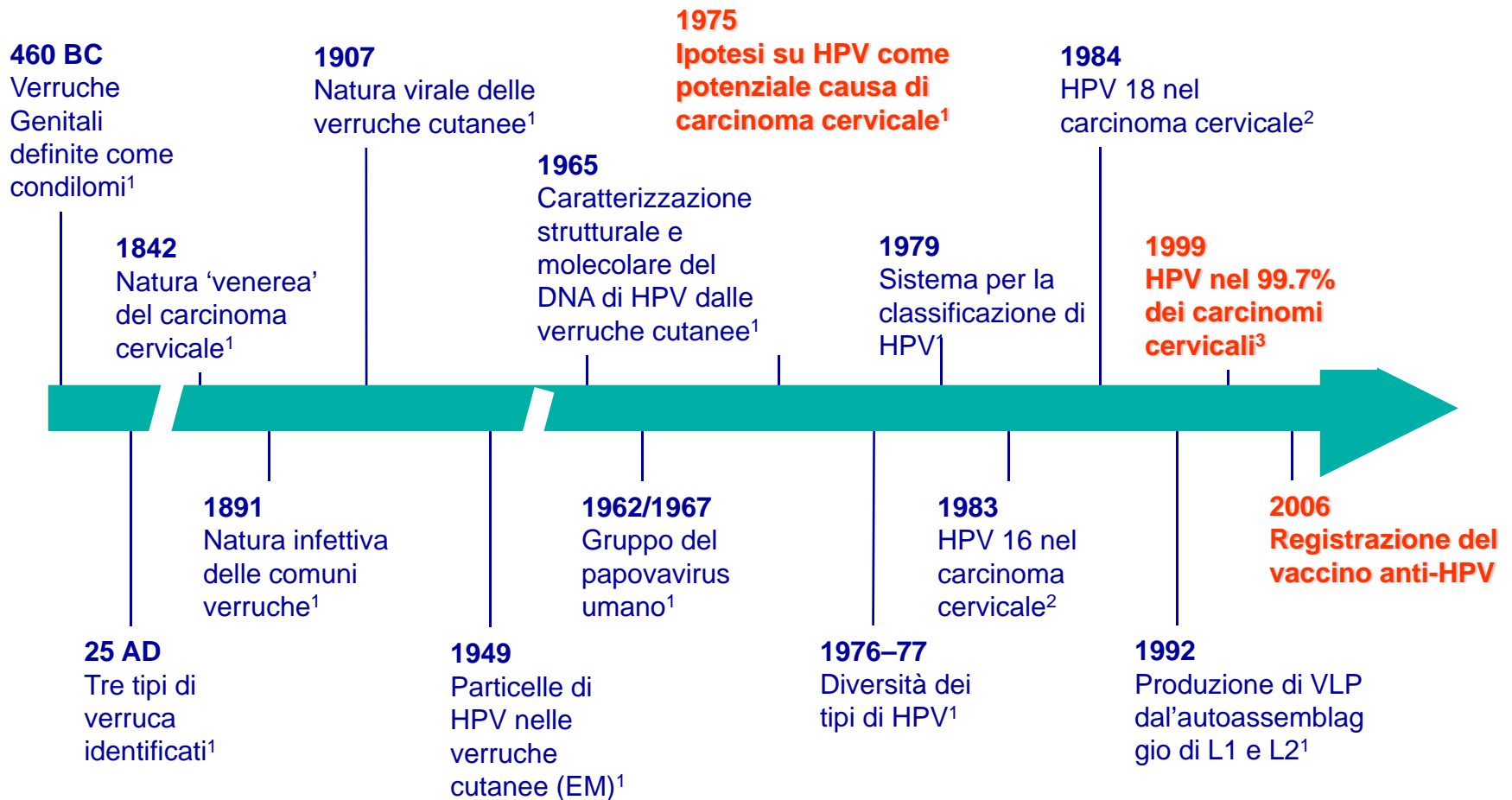
LR Biasio

Orvieto, 4 aprile 2008

La storia dei vaccini



Il percorso del vaccino anti-HPV



1. Syrjänen and Syrjänen. Papillomavirus infections in human pathology. Wiley & Sons, Chichester; 2000. p.1-10; 2. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2:342-350. 3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.

Table 1 Key results from phase III trials of HPV vaccines

Vaccine name	Gardasil [®]	Cervarix [®]
Time of follow-up	36 months (advanced)	15 months (interim)
HPV types included	6, 11, 16, 18	16, 18
Efficacy HPV 16 or 18 CIN 2+	Proven	Proven
Efficacy HPV 16 CIN 2+	Proven	Proven
Efficacy HPV 18 CIN 2+	Proven	Not yet proven ^a
Efficacy 16 or 18 CIN 2	Proven	Proven
Efficacy 16 or 18 CIN 3	Proven	Not yet proven ^a
Therapeutic efficacy	None	None
Efficacy on VIN 2/3	Proven	Not yet reported
Efficacy on VAIN 2/3	Proven	Not yet reported
Efficacy on genital warts	Proven	Not in target
Safety at 6 years follow-up	Safe ^b	Safe ^c
Tolerability	Acceptable	Acceptable
Cross protection (persistent HPV infection)	6 months	12 months
Cross protection (lesions)	Reported	Not yet reported
Duration of protection ^d	5–6 years	5–6 years
Immunogenicity in preadolescents	Proven	Proven
Immunogenicity in older women	Proven	Proven
Immune memory at 6 years	Proven	Not yet reported

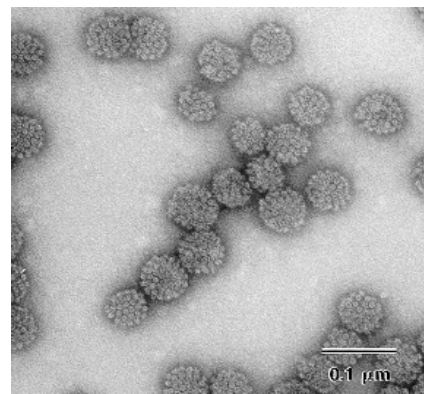
CIN = cervical intraepithelial neoplasia; HPV = human papillomavirus. ^aProven in combined analysis of Phase II and III trials. ^bIn postlicensing evaluation (http://www.who.int/vaccine_safety/en/). ^cIn clinical trials. ^dCorresponds to duration of trials in 2007.

Bosch FX, et al.
Brit J Canc 2008

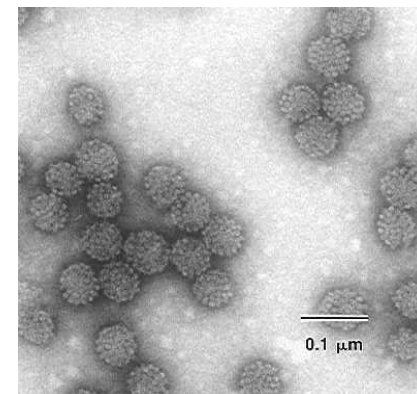
GARDASIL® : vaccino quadrivalente, formulazione "collaudata"

- Produzione su lieviti
- Adjuvante = 225 µg / dose di alluminio idrossifosfato solfato
AAHS: capacità intrinseca di adsorbire le VLP inducendo una risposta immunitaria più alta rispetto all'AIOH [Vaccine, 2007]
- Volume dell'iniezione: 0.5 ml
- Tempi di somministr.: 0-2-6 mesi
- > 20 milioni di dosi distribuite
Nessun problema di sicurezza identificato

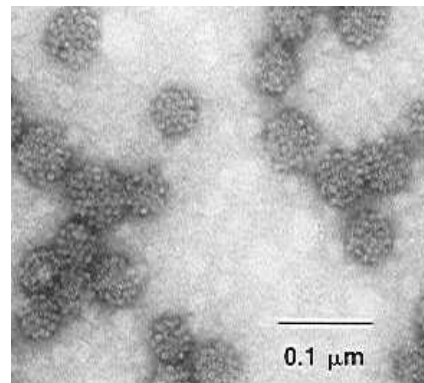
HPV tipo 6
(20 mcg)



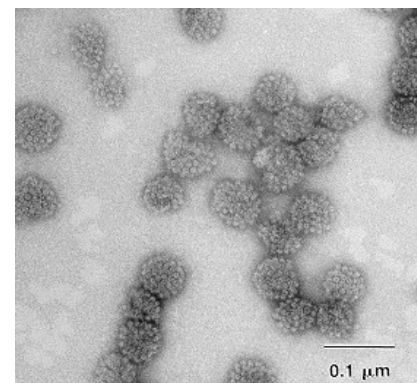
HPV tipo 11
(40 mcg)



HPV tipo 16
(40 mcg)

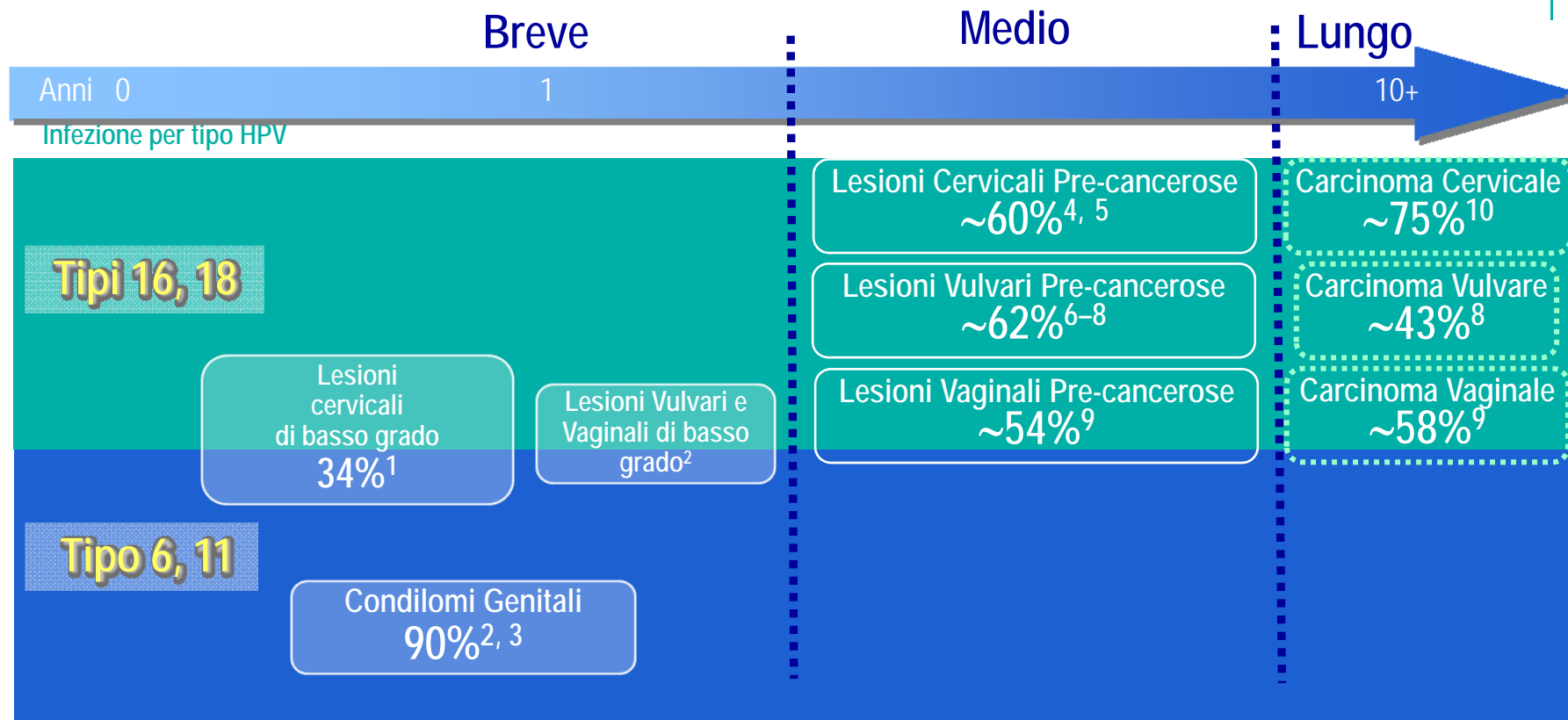


HPV tipo 18
(20 mcg)



GARDASIL® Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Patologie correlate all'HPV tipi 6,11,16,18



1. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade lesions: Comparison by geographic region with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1157–1164.
2. Wieland U, Pfister H. Papillomaviruses in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In: Gross, Barrasso Eds. Human papilloma virus infection: A clinical atlas. Ullstein Mosby; 1997. p1–18.
3. von Krogh G. Management of genital warts (condyloma acuminata). *Eur J Dermatol* 2001;11:598–603.
4. Sotlar K, Diemer D, Dethleffs A et al. Detection and typing of human papillomavirus by E6 nested multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 2004;42:3176–3184.
5. Clifford GM, Smith JS, Aguado T et al. Comparison of HPV distribution type in high-grade cervical lesions and cervical cancer: A meta analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101–105.
6. Van Beurden M, ten Kate FJW, Smits HL et al. Multifocal intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptionally active human papillomavirus. *Cancer* 1995;75:2879–2884.
7. Hording U, Junge J, Poulson H et al. Vulvar intraepithelial neoplasia III: A viral disease of undetermined progressive potential. *Gynecol Oncol* 1995;56:276–279.
8. Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ et al. Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1516–1523.
9. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002;84:263–270.
10. Clifford GM, Smith JS, Plummer M et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63–73.

Efficacia protettiva del vaccino quadrivalente: studi pubblicati

(a 3 anni dall'ultima dose)

	<i>Future I</i> CIN ogni grado 6, 11, 16 e 18 <i>Efficacia %</i> <i>(IC95%) (1)</i>	<i>Future I</i> LGE 6, 11, 16 e 18 <i>efficacia %</i> <i>(IC95%) (1)</i>	<i>Future II</i> CIN 2/3 o peggiori 16 e 18 <i>efficacia %</i> <i>(IC95%) (2)</i>	<i>Combinata</i> CIN 2/3 o peggiori, + AIS, 16 e 18 <i>efficacia %</i> <i>(IC95%) (3)</i>	<i>Combinata</i> VIN 2/3 e VaIN 2/3 16 e 18 <i>Efficacia %</i> <i>(IC95%) (4)</i>
Per Protocol	100% (94-100%) N=4499	100% (94-100%) N=4540	98% (86-100%) N=5565	99% (93-100%) N=17129	100% (72-100%) N=15596
Unrestricted	98% (92-100%) N=5351	95% (87-99%) N=5351	95% (85-99%) N=6828	98% (93-100%) N=19466	97% (79-100%) N=17531
Intent To Treat	55% (40-66%) N=5455	73% (58-83%) N=5455	44% (26-58%) N=12667	44% (31-55%) N=20583	71% (37-88%) N=20583

1. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases – Suzanne M. Garland et al – N. Eng J. Med. 356;19:1928-43
2. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical cancer – The FUTURE II Study Group - N. Eng J. Med. 356;19:1915-27
3. Efficacy of a prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle on risk of cervical cancer intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials - The FUTURE II Study Group – Lancet 2007; 369:1861-68
4. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials – Elmar A. Joura et al - Lancet 2007; 369:1693-702

Conferma della efficacia clinica nel tempo e della durata d'azione del vaccino quadrivalente

→ dati di follow up fino a quattro anni dalla prima dose:

- Efficacia su prevenzione lesioni francamente precancerose da tipi HPV 16/18: 98% in pop. PP e 95% in MITT o SUR (Future II, Lancet,2007)
- Efficacia su prevenzione lesioni genitali esterne da tipi 6,11,16,18 100% in popolazione PP e 95% in MITTO SUR (Garland, NEJM,2007)

→ dati di follow up fino a cinque anni dalla prima dose:

- conferma dell'efficacia clinica su patologie HPV 6,11,16,18 correlate (Villa Br J Cancer,2006)

→ memoria immunitaria (Olsson, Vaccine 2007)

Research questions

- Will exposure to an HPV virus after vaccination act as a natural booster? There is some suggestion for natural boosting from sero-epidemiological studies
- What is the role of cell-mediated immunity in the protection generated by the virus-like particle vaccines?
- What is the effect of HPV vaccine administration at the same time as other vaccines?
- What fraction of cervical cancer incidence overall will be prevented by vaccinating against HPVs 16 and 18?
- What benefits might vaccination confer on adults already infected with HPV?



■ Tre ambiti principali:

- Farmacovigilanza nella popolazione vaccinata: definizione / conferma del profilo di sicurezza dei vaccini, anche in funzione degli adiuvanti utilizzati
- Conferma della efficacia clinica nel tempo
- Osservazione della possibilità di *type replacement*

Perché valutare la sicurezza d'impiego dei vaccini nella popolazione?

Studi clinici

- Numero limitato di soggetti
- Popolazione selezionata
- Condizioni di impiego controllato

Popolazione

- Ampio numero di soggetti
- Popolazione non selezionata
- Condizioni di impiego non controllato

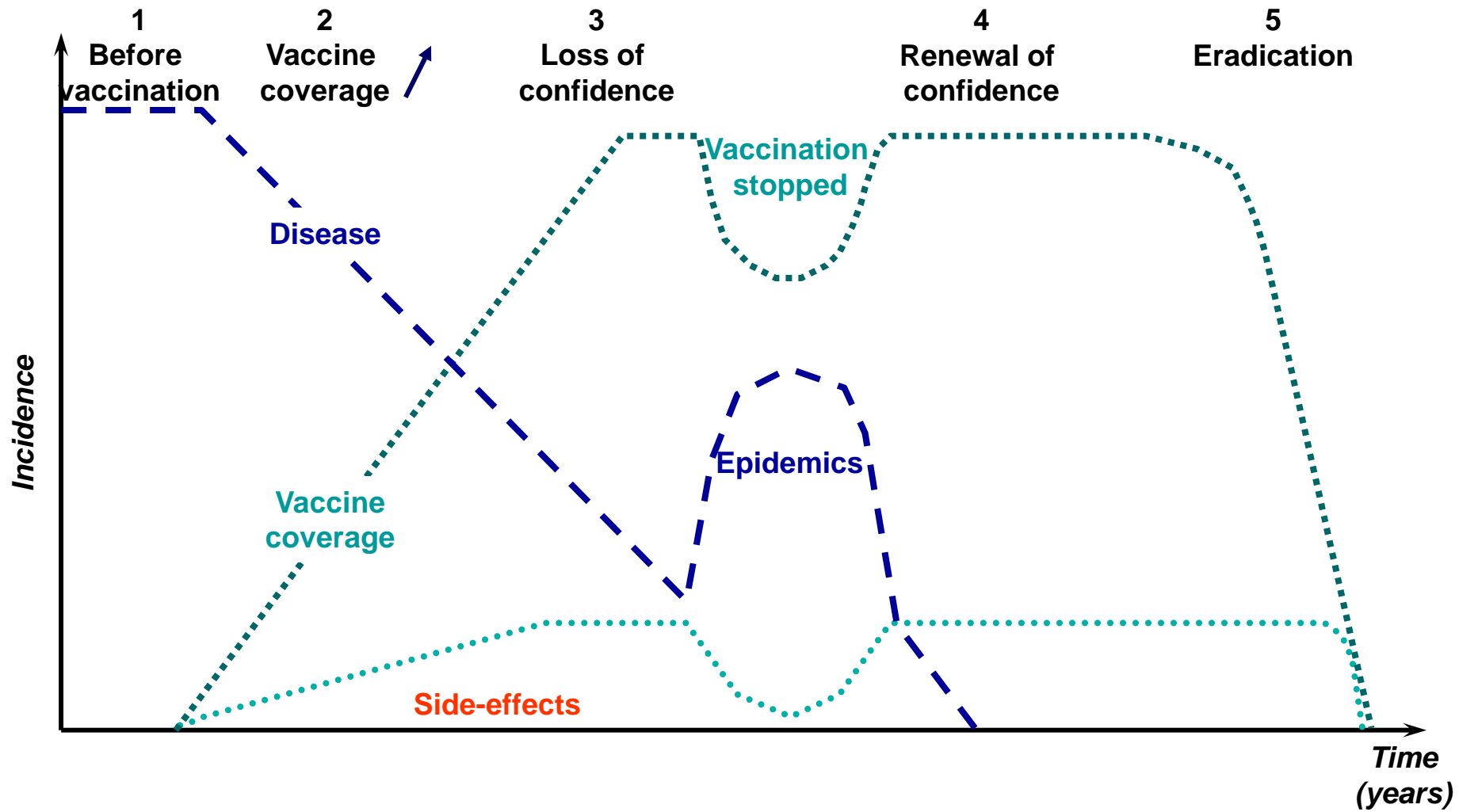
■ Farmaci:

- pazienti
- trattamento
- beneficio riconosciuto
- eventi avversi "accettati"

■ Vaccini:

- soggetti sani
- profilassi
- beneficio concreto, ma non visibile
- eventi avversi "non accettati"

Evoluzione del rapporto beneficio / rischio nei programmi vaccinali



- Sistemi di reporting spontaneo / passivo (SRS)
- Evoluzione del SRS: Large Linked Databases (VSD project)
- Postmarketing Safety studies (PMS)
 - Studi clinici post-registrativi
 - Studi di sorveglianza / epidemiologici post-registrativi

Background rates of some severe events in the population

Disease	Cases per 100,000 adolescents	Cases per 100,000 adults
Multiple Sclerosis (MS)	7.5 – 8.4 ¹	4.3 ¹
Guillain-Barré-Syndrome (GBS)	1.3 – 2.7 ²	1.3 ²
Rheumatoid Polyarthritis (female to male ratio is 2-3:1)	0.02 ¹ - 3.2 ⁸ (France) - 22.6 ⁸ (Norway)	20 ⁸
Systemic Erythematous Lupus (female to male ratio is 9:1 ⁴)	10 - 20 ³	3.5 - 9.2 ¹
Dermatomyositis (female > male)	0.2 ¹ - 0.6 ¹	1.8 ⁷
spontaneous hypothyroidism	No data	350 – 410 in women ⁶ 60 in men ⁶
spontaneous hyperthyroidism	No data	80 in women ⁶ in men negligible ⁶
Diabetes	7.2 - 16.8 ⁷	8-17 ⁴
Unknown and unspecified causes of Deaths	1.3 - 4.2 ⁵	146 -160 ⁵
Suicide	5.1 – 7.8 ⁵	115 – 128 ⁵
Deaths of undetermined intent	1.2 - 2.4 ⁵	19 – 27 ⁵

AFSSAPS: Mayr WT, Pittock SJ, McClelland RL, Jorgensen NW, Noseworthy JH, Rodriguez M. Incidence and Prevalence of Multiple Sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985-2000. Neurology 2003; 61: 1373-1377; and Moreau et al, 2000 2) CDC MMWR 2006;55:1120-1124; Prevots DR, et al. 1997 JID Suppl. 3) Quartier P, Prieur AM. Lupus érythémateux systémique. Archives de pédiatrie. 10(2003)367-73. 4) Harrison Principles of Clinical Medicine 15th ed. 2002 5) Eurostat <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/> calculations were made for age groups 10-19 years and total population for EU 15 and EU 27, last accessed 08.02.2008; 6) Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1995;43:55 –68. 7) Levy-Marchal C. Evolution of the incidence of IDDM in childhood in France. Rev Epidemiol Santé Publique. 1998 Jun;46(3):157-63. Lora-Gomez RE, Morales-Perez FM, Arroyo-Diez FJ, Barquero-Romero J. Incidence of Type 1 diabetes in children in Cáceres, Spain, during 1988-1999. Diabetes Res Clin Pract. 2005 Aug;69(2):169-74. Epub 2005 Jan 12. 8) Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2002 Dec;16(5):707-22

Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)

- National post-licensure safety surveillance system jointly operated by CDC and FDA in the US
- Spontaneous reporting system in existence since 1990; reports submitted by clinicians, manufacturers, patients/parents, others
- Reflects the limitations of passive surveillance, including
 - Under and over reporting
 - Stimulated reporting due to media attention and other factors
 - Wide range in the quality of the data
 - Lack of consistent diagnostic criteria / reported diagnosis not verified
 - Lack of availability of denominator data
 - Usually not possible to assess whether vaccine caused the reported AE
 - Different databases contain different numbers of reports

Gli eventi avversi riportati in corso di Post Marketing Surveillance trovano riscontro nel Summary of Product Characteristics

- **Già inclusi**

- Disturbi gastrointestinali: nausea, vomito
- Disturbi del sistema immune: reazioni da ipersensibilità comprese reazioni anafilattiche / anafilattoidi
- Disturbi del sistema nervoso: vertigine, sincope

- **Da includere**

- Disturbi del sistema nervoso: sindrome di Guillain-Barré, cefalea
- Disturbi del sangue e sistema linfatico: linfoadenopatia

Gli eventi vengono riportati su base volontaria, su una popolazione numericamente sconosciuta: non è possibile perciò stimare la loro frequenza o stabilire una relazione causale

- Pregnancy Registry (in France and US/Canada): passive reporting system
- Nordic Cancer Registry Studies in Norway, Sweden, Denmark, and Iceland
- Norwegian Vaccine Registry Study, observational, long term
- Post-marketing Safety Study (in a Managed Care Organization in the US): observational, short term

Follow up a lungo termine dell'efficacia del Vaccino Quadrivalente

Registri Oncologici Nordici: Danimarca, Norvegia, Svezia, Islanda

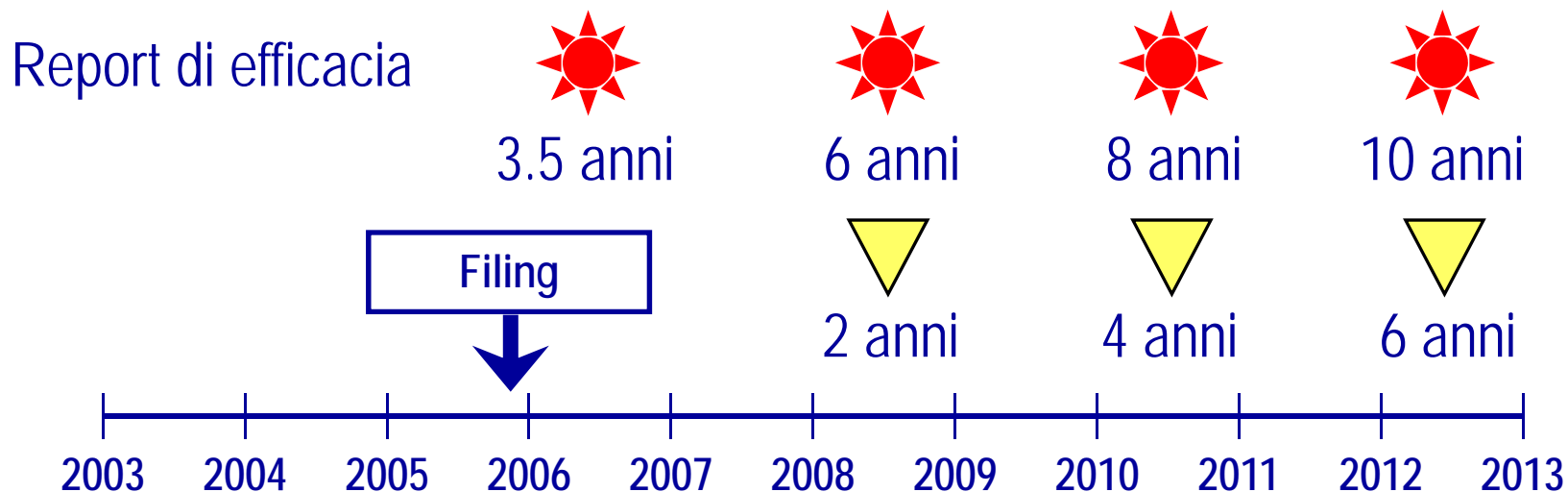
- I Paesi Nordici hanno una serie di registri per raccogliere le informazioni sui pazienti, compreso un registro oncologico per la raccolta di dati sulla prevalenza delle neoplasie
- Tutti i dati vengono registrati usando il codice del sistema previdenziale del paziente
- La legislazione permette che questi dati siano usati per scopi di ricerca
- I soggetti arruolati nei Paesi Nordici negli studi clinici FUTURE II, che formano una coorte sentinella, saranno monitorati a lungo termine, per ottenere dati sulla durata dell'efficacia e di long-term safety
- Questi dati saranno disponibili con circa 4 anni di anticipo rispetto a quelli che verranno raccolti da soggetti vaccinati dopo l'immissione in commercio

Follow up a lungo termine dell'efficacia del vaccino quadrivalente

Coorte sentinella

Vaccinazione

Studio di follow up di fase III basato sui Registri



I triangoli gialli indicano il numero di anni dei dati clinici (inclusi i dati della coorte sentinella) oltre i dati della popolazione generale dopo l'autorizzazione del vaccino

Risultati donne 24-45 anni

Studio multicentro: internazionale, randomizzato, controllato con placebo

	GARDASIL™	Placebo	Efficacia	95% CI	P-value
Donne 24-45 anni	4	41	91%	74, 98	<0.001

- Popolazione per protocol

- end point primario: incidenza combinata di infezione persistente e patologie quali CIN o Lesioni genitali esterne da tipi di HPV HPV 6, 11, 16, or 18

■ HPV disease in males

- Transmission of HPV to women¹
- High rates of genital warts^{2, 3}
- Anal cancer²
- Recurrent respiratory papillomatosis⁴

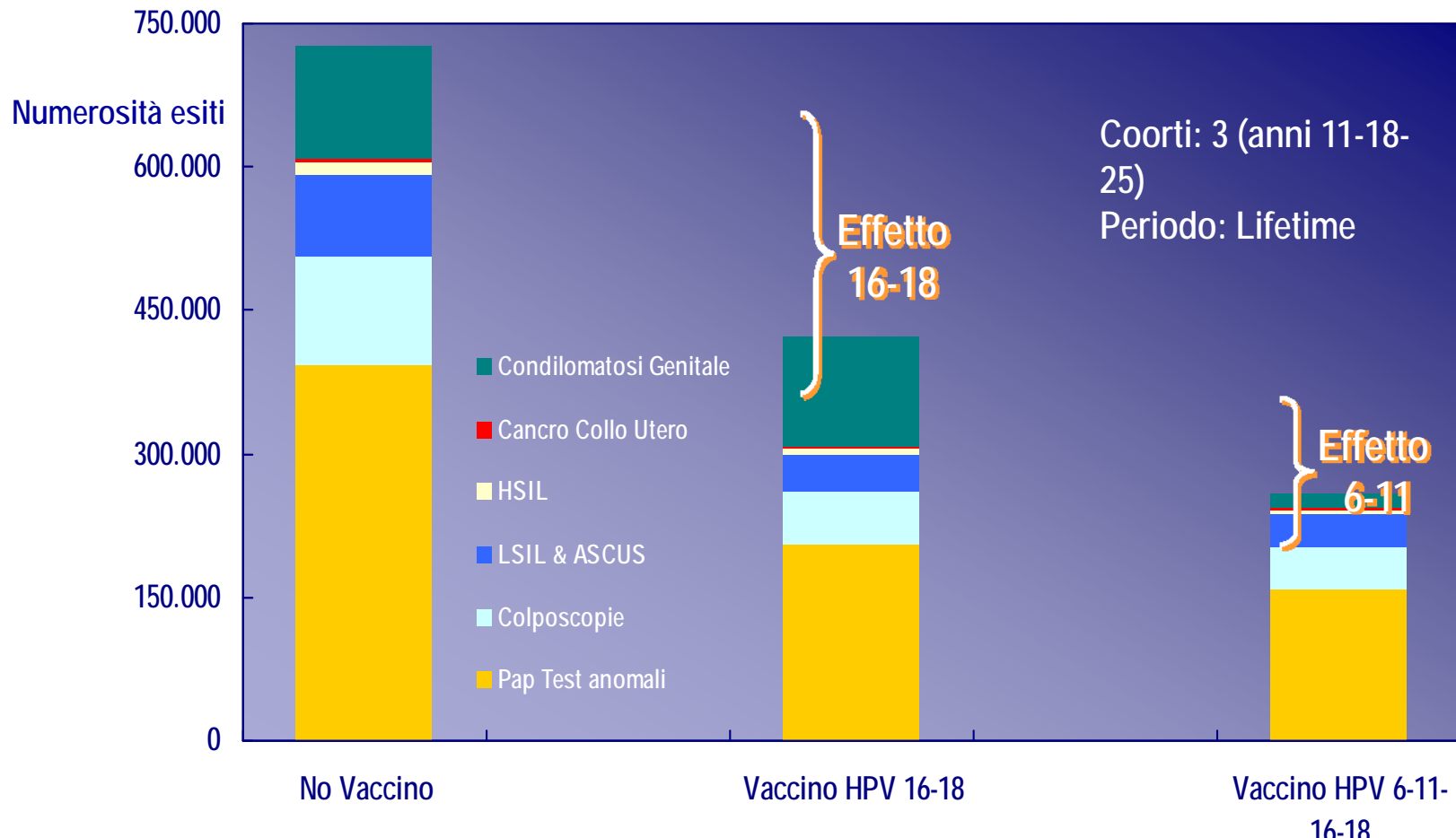
■ Gender-specific vaccination programs have unfavorable track record¹

■ Program in males

- Large cohort of boys enrolled in immunogenicity studies
- Efficacy study ongoing

1. Jansen KU, Shaw AR. *Annu Rev Med.* 2004;55:319–331. 2. World Health Organization. The current status of development of prophylactic vaccines against human papillomavirus infection. Report of a technical meeting, 16–18 February 1999. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:1–22. 3. Insinga RP, Dasbach EJ, Myers ER. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1397–1403. 4. Derkay CS. *Laryngoscope.* 2001;111:57–69.

La riduzione degli eventi da protezione vs HPV 16-18 e vs HPV 6-11



Metodologia. È stato realizzato un computer-based model di proiezione degli esiti clinici HPV correlati, basato su un approccio valutativo del rischio simile a quello applicato nei nested case-control studies (modificato e ridotto rispetto a quello sviluppato da Myers e Kulasingam - ref 17). Le analisi sono state condotte assumendo che il 70-80% delle 4 coorti di ragazze (di 11, 12, 18 e 25 anni di età) fosse vaccinato e che il livello di immunizzazione corrispondesse al 90-95%. La durata della protezione vaccinale è stata considerata lifetime. Nel modello sono stati inseriti i dati di efficacia clinica ottenuti negli studi clinici pubblicati (ref. 18-19) e i dati di efficacia riportati nel dossier di richiesta di classificazione e prezzo.

Valutazione Costo-Efficacia della vaccinazione con Gardasil

	CC cases	Deaths from CC	CIN 1 detected	CIN 2 detected	CIN 3 detected	Genital warts
Screening only	2 262	809	21 888	9 582	10 976	20 989
Screening and vaccination	830	296	17 633	5 150	5 771	6 179
Cases avoided	1 432	513	4 255	4 432	5 205	14 810

Il modello (Markov) simula una coorte di donne a partire dall'età di 12 anni, fino ad 85 anni.

Il costo per Quality Adjusted Life Year (QALY) addizionale guadagnato con la vaccinazione era di 9,569 € o di 12,303 €/Life Year Gained (LYG)

Mennini et al. IPV Beijing, China, Nov 2007

Type replacement - Definizione

- sostituzione con tipi oncogeni diversi da quelli rilevati dalla epidemiologia attuale (ad es: tipi 16 e 18 = 70% dei casi di cancro del collo dell'utero) o l'emergere di popolazioni virali prima non rilevabili come oncogene
- Da non confondere con un aumento % "relativo" della rilevazione di altri tipi oncogeni dopo che la frequenza dei tipi vaccinali 16 e 18 sarà ridotta a seguito dell'avvio dei programmi vaccinali
- La questione sorge dall'esperienza con i vaccini batterici (es. Hib, pneumo), in cui potrebbe essersi verificata la sostituzione dei tipi contenuti nel vaccino¹
- Per i vaccini HPV, da valutare se si verifica un fenomeno simile anche se i comportamenti biologici dei batteri differiscono notevolmente da quelli virali

1. Lipsitch M. Vaccination against colonizing bacteria with multiple serotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:6571-6576.

Type replacement - modalità

Due possibilità teoriche di type replacement:

- Un fenomeno denominato 'escape mutants' (come per l'epatite B)¹⁻²: emergenza di virus mutati non neutralizzati dagli anticorpi indotti dal vaccino

Altamente improbabile perchè l' HPV che ha una frequenza di mutazione estremamente bassa (~ 2% dall'origine del genere umano)

- Un fenomeno correlato alla modifica della dinamica della popolazione virale (come osservato con la vaccinazione contro specifici ceppi batterici)³ Verosimile se differenti tipi di HPV competono gli uni con gli altri durante l'infezione naturale: comportamento ANTAGONISTA

Poco probabile a causa del comportamento AGONISTA del virus HPV: i soggetti positivi ad un tipo virale hanno una probabilità fortemente aumentata di essere positivi anche ad altri tipi di HPV

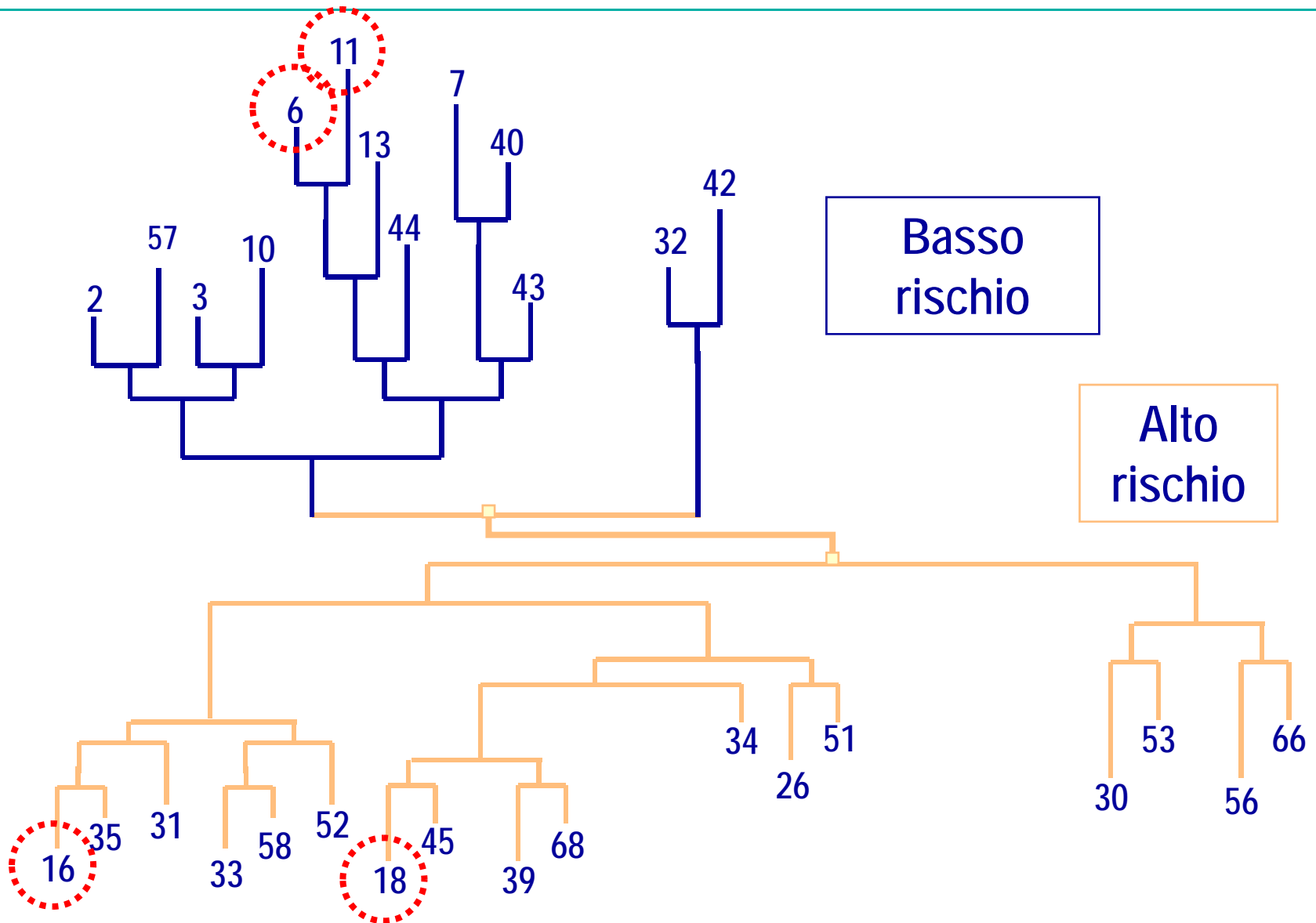
1. Cooreman MP, Lerous-Roels G and Paulij WP. Vaccine- and hepatitis B immune globulin-induced escape mutations of hepatitis B virus surface antigen. *J Biomed Sci* 2001;8:237-247. 2. Ho M-S, Lu C-F, Kuo J et al. A family cluster of an immune escape variant of hepatitis B virus infecting a mother and her two fully immunized children. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995;2:760-762. 3. Lipsitch M. Vaccination against colonizing bacteria with multiple serotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:6571-6576.

La cross protection

esempio di un fenomeno agonista

- Cross-protection = protezione addizionale offerta dal vaccino su tipi virali non contenuti nel vaccino
- Il vaccino induce produzione di elevati livelli anticorpali
 - Gli anticorpi dominanti sono di tipo specifico ed ad alta affinità
 - Anticorpi cross-neutralizzanti sono presenti come sottopopolazioni e sono alla base della cross-protection
- Obiettivo primario della vaccinazione è la protezione verso i tipi virali vaccinali
- Possibilità di allargare la protezione grazie all'efficacia su tipi di virus addizionali

Classificazione HPV - Albero filogenetico



Adapted from Wieland U and Pfister H. Papillomaviruses in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In: Gross, Barrasso Eds. Human papillomavirus infection 2008. A clinical atlas. Ullstein Mosby; 1997. p1-18.

Dati di cross protection

efficacia verso lesioni precancerose (CIN 2/3 o AIS) per il vaccino quadrivalente

“Generally HPV Naïve” Population

Protocolli 013 e 015 combinati

CIN2/3 o AIS	GARDASIL	Placebo	Efficacia	95% CI
10 HPV tipi oncogeni non-vaccinali 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	38	62	38%	(6, 60)

- ❑ In corso di sviluppo clinico il vaccino quadrivalente ha mostrato un ottimo profilo di tollerabilità, immunogenicità ed efficacia, che ne ha reso possibile la registrazione e l'avvio di programmi vaccinali in molti Paesi
- ❑ Questo è confermato dai dati post-marketing sin qui osservati attraverso i sistemi di raccolta passiva degli eventi avversi: non è stato evidenziato alcun problema di sicurezza d'impiego
- ❑ Studi post-marketing (in corso) permetteranno di riconfermare il buon rapporto beneficio / rischio del prodotto
- ❑ L'analisi di tutti questi dati viene eseguita periodicamente nei rapporti periodici di safety (PSUR) richiesti dalle autorità regolatorie
- ❑ Ulteriori studi, anch'essi in corso, permetteranno di ottenere dati su altri aspetti relativi alla vaccinazione anti-HPV, come richiesto dalle autorità regolatorie e dalla comunità scientifica



Adverse Events reported in Post Marketing Surveillance: Guillain-Barré-Syndrome (GBS)

- 21 cases (VAERS – 20th February 2008¹)
- Quality of data is variable
 - hearsay reports
 - reports with minimal information
 - reports confounded by the presence of an infection prior to the onset of GBS and/or the concomitant administration of other vaccines (e.g. MENACTRA)
 - reports well documented
- The cause of GBS remains unknown. Incidence 1.3 – 2.7² / 100,000 / year
- No causal relationship between vaccination with Gardasil[®] and GBS was established

Adverse Events reported in Post Marketing Surveillance: Events where death was reported

- 15 reports of death (VAERS 20 February 2008¹)
- Quality of data is variable
 - hearsay reports (Deaths not confirmed)
 - direct reports with very limited details making medical assessment difficult
 - direct reports with established cause of death and no causal link between reported deaths and Gardasil[®]
 - direct reports with no established cause of death and no causal link between reported deaths and Gardasil[®]
- For most of the cases with available data a cause of death could be established.
- Incidence of unknown and unspecified causes of deaths 1.3 - 4.2⁵ / 100,000 / year in adolescents.
- The evaluation of the remaining cases reveals no pattern in temporal relationship between vaccination with Gardasil[®] or in the causes of death.
- No causal link between deaths and Gardasil[®] was established.

1) United States Department of Health and Human Services, Department of Health and Human Services (DHHS), Public Health Service (PHS), Food and Drug Administration (FDA) / Centers for Disease Control (CDC), Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 1990 - last month, CDC WONDER On-line Database Accessed at <http://wonder.cdc.gov/vaers.html> on Feb 20, 2008 4:31:38 AM

5) Eurostat <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/> calculations were made for age groups 10-19 years and total population for EU 15 and EU 27, last accessed 08.02.2008

Pregnancy Outcomes in Clinical Studies comparable to general population

- Pregnancies occurring during the vaccination phase were evaluated during the clinical trials of Gardasil®
- The types of congenital anomalies observed in the Phase III database were, in general, among the most common congenital anomalies observed among live births to women in the general population.
- Thus, there is no evidence to suggest that administration of Gardasil® adversely affects fertility, pregnancy, or infant outcomes

Adverse Events reported in Post Marketing Surveillance

currently in the SPC and to come in next SPCs

- Fainting has been reported. Fainting can occur after vaccination (uncommon), most commonly among adolescents and young adults
- lymphadenopathy
- headache
- GBS
- arthralgia
- myalgia
- asthenia
- malaise
- fatigue

Because these events were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or to establish, for all events, a causal relationship to vaccine exposure

These adverse events might not be added all at the same time