

在研究8的扩展阶段中，主体阶段接种本品的917名16~26岁男性接受了长期随访。在PPE人群11.5年（中位随访时间为9.5年）的随访中，未观察到HPV 6、11相关的生殖疣疣及HPV 6、11、16或18相关的外生鳞癌病变或高级别AIN（仅MSM人群中观察到1例HPV6、58型相关AIN1）。

在上述研究扩展阶段的最终报告中，分别分析了入组年龄16~23岁女性受试者在首次接种后第14年、入组年龄为9~15岁的女性和男性受试者在首次接种后第10.5年、入组年龄24~43岁女性受试者在首次接种后第10年以及入组年龄为16~26岁的男性受试者在首次接种后第10年的型别特异性抗体水平。结果显示，随着时间的进展，HPV 6、11、16和18 cLIA抗体GMC水平出现下降；HPV 6型cLIA抗体血清阳性率为78.7%~91.0%，HPV 11型cLIA抗体阳性率为79.9%~91.1%，HPV 16型cLIA抗体阳性率为93.9%~98.3%，HPV 18型cLIA抗体阳性率为35.9%~61.4%。

2. 2剂免疫程序的长期研究

研究11评估了第18、24和36个月的cLIA抗体持久性。在研究11后续120个月的扩展阶段，接种了2剂本品的受试者，第120个月的HPV6、11和16型cLIA抗体的阳性率>95%，HPV 18型cLIA抗体的阳性率>80%（n=35）。

二、境内临床研究

1. 20~45岁女性人群的保护效力结果

在中国女性中评价本品保护效力的III期临床试验是一项随机双盲、安慰剂对照的研究，共纳入3006名20~45岁受试者，疫苗组和安慰剂组各1503名，保护效力随访至第78个月。

按照方案定义的HPV 16或18型相关的CIN 2+病例，在20~45岁PPE人群中，随访至第78个月时，本品预防HPV16或18型相关的CIN 2+的保护效力为100%（95%CI: 32.3%, 100%）。如表14所示，在20~45岁PPE人群中，本品对不同疾病终点均具有良好的保护效力。

研究终点	基础		安慰剂		保护效力% (95% CI)
	N	病例数	N	病例数	
HPV 16或18相关的CIN 2、CIN 3、宫颈原位腺癌和宫颈腺癌	1265	0	1237	7	100 (32.3, 100)
HPV 6、11、16或18相关的CIN 1、CIN 2、CIN 3、宫颈原位腺癌和宫颈腺癌	1272	0	1243	14	100 (70.9, 100)
HPV 6、11、16或18相关的6个月持续感染	1275	7	1245	28	75.9 (43.5, 91.1)
HPV 6、11、16或18相关的12个月持续感染	1275	1	1245	17	94.3 (63.8, 99.9)

N = 被纳入分析的受试者人数。

注：6个月及12个月持续感染的保护效力数据截止至第30个月随访，CIN 1、CIN 2、CIN 3、宫颈原位腺癌和宫颈腺癌的保护效力数据截止至第78个月随访。

CI = 置信区间。

2. 9~26岁女性人群的安全性结果

在一项III期开放式免疫桥接研究（P213）中评价了本品在中国女性中的免疫原性。在主体研究阶段（从第1天至第7个月）共入组766名9~26岁女性受试者，所有受试者均接种了至少1剂本品，共365名9~19岁年龄组的受试者进入扩展阶段（从第7个月后至第60个月），进行长期免疫原性和安全性评估。

对第3剂接种后1个月（第7个月）的HPV 6、11、16和18型cLIA抗体GMC和血清阳转率进行了评估，并对9~19岁和20~26岁年龄组间进行了比较。在第7个月，两个年龄组中疫苗所含HPV型别的cLIA抗体血清阳转率均达到了100%。疫苗所含HPV型别的cLIA抗体GMC和血清阳转率均达到了预先设定的统计学非劣效标准，即9~19岁女性接种完3剂本品之后1个月时随访的HPV 6、11、16和18抗体应答非劣效于20~26岁女性（所有p值均小于0.0001）（表15）。

人群	N [†]	n [†]	GMC mMU/mL (95% CI)	GMC比值	血清阳转率% (95% CI) [‡]	血清阳转率差值 相对于20~26岁女性 (95% CI) [‡] *
				相对于20~26岁女性 (95% CI)		
抗-HPV 6						
9~19岁女性	383	343	975.2 (905.6, 1050.2)	1.42 (1.28,1.58)	100.0 (98.9, 100.0)	0.0 (-1.1, 1.2)
20~26岁女性	383	315	686.6 (635.5, 741.7)	1	100.0 (98.8, 100.0)	0
抗-HPV 11						
9~19岁女性	383	343	8074 (749.8, 869.4)	1.39 (1.25,1.55)	100.0 (98.9, 100.0)	0.0 (-1.1, 1.2)
20~26岁女性	383	315	580.2 (537.0, 626.8)	1	100.0 (98.8, 100.0)	0
抗-HPV 16						
9~19岁女性	383	354	4573.7 (4244.5, 4928.3)	1.53 (1.37,1.70)	100.0 (99.0, 100.0)	0.0 (-1.1, 1.2)
20~26岁女性	383	330	2989.2 (2766.7, 3229.6)	1	100.0 (98.9, 100.0)	0
抗-HPV 18						
9~19岁女性	383	333	1176.5 (1069.0, 1294.8)	1.66 (1.45,1.90)	100.0 (98.9, 100.0)	0.0 (-1.1, 1.2)
20~26岁女性	383	318	708.6 (642.4, 781.6)	1	100.0 (98.8, 100.0)	0

* 符合方案免疫原性（PPI）人群包含没有发生可能干扰疫苗免疫应答评估的方案偏差，在规定时间内接种至少3剂疫苗，在规定时间内提供了第7个月血清标本，且第1天对分析的HPV型别是血清学阴性的受试者。

[†] 非劣效统计学标准为GMC比值（9~19岁女性/20~26岁女性）的双侧95% CI下限大于0.67。

[‡] 非劣效统计学标准为血清阳转率差值（9~19岁女性-20~26岁女性）的双侧95% CI下限大于-5%。

[§] 入组于相关年龄组且接种至少1剂疫苗的受试者人数。

[¶] 纳入分析的受试者人数。

cLIA = 竞争性Luminex免疫分析法；CI = 置信区间；GMC = 几何平均浓度；mMU = 毫微克单位。

该研究同时使用假病毒中和试验（PBNA）评估研究人群中疫苗的免疫应答。事后分析，在第7个月疫苗所含HPV型别PBNA抗体的几何平均浓度（GMT）比值（9~19岁年龄组/20~26岁年龄组）的95% CI下限均大于0.67；疫苗所含HPV型别血清阳转均为100%，血清阳转率差值（9~19岁年龄组减去20~26岁年龄组）的95% CI下限均大于-5%（表16）。

表16：本品在9~26岁中国女性中第7个月抗-HPV PBNA抗体应答数据汇总（PPI人群）*

人群	N [†]	n [†]	GMT [‡] (95% CI)	GMT 相对于20~26岁女性 (95% CI)	血清阳转率% (95% CI)	血清阳转率差值 相对于20~26岁女性 (95% CI)
抗-HPV 6						
9~19岁女性	383	343	8711.8 (7841.3, 9679.0)	1.73 (1.49, 2.02)	100.0 (98.9, 100.0)	0.0 (-1.1, 1.2)
20~26岁女性	383	315	5024.8 (4502.0, 5608.3)	1	100.0 (98.8, 100.0)	0
抗-HPV 11						
9~19岁女性	383	343	2835.4 (2585.9, 3109.0)	1.40 (1.23,1.60)	100.0 (98.9, 100.0)	0.0 (-1.1, 1.2)
20~26岁女性	383	315	2023.1 (1837.7, 2227.2)	1	100.0 (98.8, 100.0)	0
抗-HPV 16						
9~19岁女性	383	354	43505.4 (38780.8, 48805.6)	1.79 (1.52, 2.12)	100.0 (99.0, 100.0)	0.0 (-1.1, 1.2)
20~26岁女性	383	330	24264.1 (21540.5, 27332.2)	1	100.0 (98.9, 100.0)	0
抗-HPV 18						
9~19岁女性	383	333	28645.3 (24993.9, 32830.2)	2.07 (1.70, 2.51)	100.0 (98.9, 100.0)	0.0 (-1.1, 1.2)
20~26岁女性	383	318	13846.7 (12043.3, 15920.2)	1	100.0 (98.8, 100.0)	0

* 符合方案免疫原性（PPI）人群包含没有发生可能干扰疫苗免疫应答评估的方案偏差，在规定时间内接种至少3剂疫苗，在规定时间内提供了第7个月血清标本，且第1天对分析的HPV型别是血清学阴性的受试者。

[†] 入组于相关年龄组且接种至少1剂疫苗的受试者人数。

[‡] 纳入分析的受试者人数。

[§] GMT = 血清中和抗体滴度为半数抑制剂量（ID50），即抑制50%假病毒感染血清样本稀释倍数的倒数。

CI = 置信区间；GMT = 几何平均滴度；PBNA = 假病毒中和试验。

3. 9~19岁女性人群中的长期免疫原性

在第7个月访视后，进入P213研究扩展阶段的365名9~19岁受试者接受长期随访至第60个月，分别在第12个月、24个月、36个月、48个月和第60个月，评估HPV 6、11、16和18型的cLIA和IgG cLIA抗体应答的持久性。

结果显示，抗-HPV 6、11、16和18 cLIA抗体GMC和IgG cLIA抗体GMC在第7个月达到峰值，在第7个月至第12个月期间急剧下降，此后至第60个月呈缓慢下降的趋势。在第60个月，各疫苗所含HPV型别的cLIA抗体血清阳性率范围为58.3%~87.1%，所有疫苗所含HPV型别的IgG cLIA抗体血清阳性率均大于95%。

在P213研究的扩展阶段，也使用PBNA评估了免疫应答的持久性。在第60个月，各疫苗所含HPV型别的PBNA抗体血清阳性率范围为84.7%~100.0%。

4. 9~15岁男性人群的安全性结果

在一项随机、双盲、安慰剂对照研究（P030）中评估了本品在9~15岁中国男性中的免疫原性。该研究入组了100名9~15岁男性受试者，疫苗组接种本品后第7个月和第42个月的抗-HPV cLIA 抗体GMC和血清阳性率见表17。

表17：本品在9~15岁中国男性中抗-HPV cLIA抗体应答数据汇总（P030，PPI人群）

HPV型别	时间点	N [†]	n [†]	血清阳性率% (95% CI)	GMC (95% CI) mMU/mL
抗-HPV 6	第7个月	51	50	92.00 (80.77, 97.78)	580.4 (373.6, 901.7)
	第42个月	51	38	97.37 (86.19, 99.93)	122.4 (90.5, 165.7)
抗-HPV 11	第7个月	51	51	100.00 (93.02, 100.00)	1040.2 (775.8, 1394.7)
	第42个月	51	39	100.00 (90.97, 100.00)	123.3 (89.2, 170.3)
抗-HPV 16	第7个月	51	51	100.00 (93.02, 100.00)	4031.5 (2672.9, 6080.6)
	第42个月	51	39	100.00 (90.97, 100.00)	493.0 (358.1, 678.6)
抗-HPV 18	第7个月	51	51	100.00 (93.02, 100.00)	1365.3 (983.8, 1894.7)
	第42个月	51	39	92.31 (79.13, 98.38)	98.8 (69.4, 140.7)

* 符合方案免疫原性（PPI）人群包括没有发生可能干扰疫苗免疫应答评估的方案偏差，在规定时间内接种至少3剂疫苗，在规定时间内提供了第7个月血清标本，且第1天对分析的HPV型别是血清学阴性的受试者。

[†] 随机分配剂别接种，且接种至少1剂疫苗的受试者人数。

[‡] 纳入分析的受试者人数。

[§] mMU = 毫微克单位

cLIA = 竞争性Luminex免疫分析法；CI = 置信区间；GMC = 几何平均浓度。

【贮藏】

2至8°C避光贮存，不可冷冻。自冷藏室中取出后，应尽快接种。

【包装】

0.5 mL/支（预填充注射器）：

1支/盒，每个包装中包括1个单剂量（0.5 mL）预填充注射器和1个针头。

10支/盒，每个包装中包括10个单剂量（0.5 mL）预填充注射器和10个针头。

0.5 mL/瓶（西林瓶）：

1瓶/盒，每个包装中包括1个单剂量（0.5 mL）西林瓶。

10瓶/盒，每个包装中包括10个单剂量（0.5 mL）西林瓶。

【有效期】

36个月

【执行标准】

JS20220014

【批准文号】

0.5 mL/支（预填充注射器）：国药准字SJ20170037

0.5 mL/瓶（西林瓶）：国药准字SJ20170038

【上市许可持有人】

名称：Merck Sharp & Dohme LLC

注册地址：126 E. Lincoln Avenue, P.O. Box 2000, Rahway, NJ 07065, US

【生产企业】

企业名称：Merck Sharp & Dohme LLC

生产地址：770 Summeytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486, U.S.A.

【包装厂】

名称：Merck Sharp & Dohme B.V.

地址：Warderweg 39, Haarlem, 2031 BN, Netherlands

【境内责任人】

名称：默沙东（中国）投资有限公司

地址：上海市徐汇区虹桥路183号A座42层

邮政编码：200030

电话和传真号码：021-22118888（电话）；021-22118899（传真）

网址：www.msdcina.com.cn

