

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cervarix injekční suspenze

Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná)

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 16 proteinum L1 <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogramů
Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 18 proteinum L1 <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogramů

<sup>1</sup>lidský papilomavirus = HPV

<sup>2</sup>adjuvovaný na AS04 obsahující:

3- <i>O</i> -deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) <sup>3</sup>	50 mikrogramů
--	---------------

<sup>3</sup> adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH) <sub>3</sub> )	celkem 0,5 miligramů Al <sup>3+</sup>
--	---------------------------------------

<sup>4</sup>L1 protein ve formě neinfekčních, viru podobných částic (VLP, virus-like particles), vyrobený rekombinantní DNA technologií za použití bakulovirového expresního systému, který využívá buněk Hi-5 Rix4446 získaných z *Trichoplusia ni*.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.

Zakalená bílá suspenze.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Cervarix je vakcína určená k podání jedincům ve věku od 9 let k prevenci premaligních anogenitálních lézí (cervikálních, vulválních, vaginálních a análních) a cervikálních a análních karcinomů, které jsou způsobeny určitými onkogenními typy lidských papilomavirů (HPV). Důležité informace podporující tuto indikaci viz body 4.4 a 5.1.

Použití vakcíny Cervarix musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Očkovací schéma závisí na věku subjektu.

Věk v době podání první dávky	Imunizace a schéma
9 až 14 let včetně*	Dvě dávky každá po 0,5 ml. Druhá dávka se podává mezi 5 a 13 měsíci po první dávce

od 15 let a starší	Tři dávky každá po 0,5 ml v 0, 1, 6 měsících**
--------------------	--

\*Pokud je druhá dávka vakcíny podána před 5. měsícem po první dávce, vždy má být podána třetí dávka.

\*\*Pokud je nutná flexibilita očkovacího schématu, druhá dávka může být podána mezi 1 a 2,5 měsíci po první dávce a třetí dávka mezi 5 a 12 měsíci po první dávce.

Potřeba podání posilovací dávky nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Doporučuje se, aby osoby, které dostanou jako první dávku vakcínu Cervarix, dokončily očkovací schéma rovněž vakcínou Cervarix (viz bod 4.4).

#### *Pediatrická populace (děti ve věku < 9 let)*

Cervarix se nedoporučuje podávat dětem mladším 9 let, protože pro tuto věkovou skupinu není dostatek údajů o bezpečnosti a imunogenicitě.

#### Způsob podání

Cervarix je určen k intramuskulární aplikaci do oblasti deltového svalu (viz body 4.4 a 4.5).

Cervarix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání vakcíny Cervarix nejsou k dispozici (viz bod 4.4).

Pokud je vakcína Cervarix podána současně s jinou vakcínou v injekční formě, vakcíny mají být vždy podány do jiných míst (viz bod 4.5).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.

Zvláště u dospívajících se může jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou objevit po nebo i před očkováním synkopa (mdloba). Ta je během zotavení spojena s různými neurologickými příznaky, jako jsou přechodné poruchy zraku, parestézie a tonicko-klonické křeče končetin. Proto je důležité, aby byla v případě mdlob učiněna opatření k zamezení zranění.

U jedinců s akutním závažným febrilním onemocněním má být podání vakcíny Cervarix odloženo. Avšak, méně závažná infekce, jako je nachlazení, není kontraindikací k imunizaci.

Tato vakcína nesmí být v žádném případě aplikována intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání vakcíny Cervarix nejsou k dispozici.

Stejně jako jiné vakcíny aplikované intramuskulárně, musí být i Cervarix podáván opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u takových osob dojít ke krvácení.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkováných jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi.

Cervarix bude chránit pouze proti nemocem způsobeným HPV typy 16 a 18 a v určitém rozsahu proti nemocem způsobeným určitými dalšími příbuznými onkogenními HPV typy (viz bod 5.1). Proto je nutné i nadále pokračovat ve vhodných opatřeních proti sexuálně přenosným nemocem.

Tato vakcína je určena pouze k profylaktickému podání a nemá žádný efekt na již aktivní HPV infekci nebo klinicky přítomné onemocnění. Neprokázano se, že by vakcína měla terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu nebo cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN). Rovněž není určena k prevenci progresu jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV nebo existujících HPV infekcí vyvolaných vakcinálními nebo nevakcinálními typy (viz bod 5.1 „Účinnost u žen s prokázanou HPV-16 nebo HPV-18 infekcí při vstupu do studie“).

Očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening. Vzhledem k tomu, že žádná vakcína není 100% účinná a vakcína Cervarix neposkytuje ochranu proti všem typům HPV ani proti již existujícím infekcím HPV, zůstává pravidelný cervikální screening kriticky důležitý a má se provádět v souladu s místními doporučeními.

Délka ochrany nebyla přesně stanovena. Čas podání a potřeba podání posilovací dávky (posilovacích dávek) nebyly stanoveny.

S výjimkou osob s asymptomatickou infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV), u kterých jsou dostupná omezená data o imunogenicitě (viz bod 5.1), nejsou žádné údaje o použití vakcíny Cervarix u osob se sníženou imunitní odpovědí, jako jsou pacienti podstupující imunosupresivní terapii. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u těchto jedinců dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

Nejsou žádné údaje o bezpečnosti, imunogenicitě nebo účinnosti, na jejichž základě by bylo možné podpořit vzájemnou zaměnitelnost vakcíny Cervarix s jinými vakcínami proti HPV.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Jedinci, kteří dostali imunoglobulin nebo krevní deriváty během 3 měsíců před podáním první dávky vakcíny, byli ze všech klinických studií vyřazeni.

##### Použití s jinými vakcínami

Cervarix může být současně podán s kombinovanou booster vakcínou obsahující difterii (d), tetanus (T) a pertusi [acelulární] (pa) s nebo bez inaktivované poliomyelitidy (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcíny), bez klinicky relevantní interference s protilátkovou odpovědí na některou ze složek kterékoli z vakcín. Postupné podání kombinované vakcíny dTpa-IPV a následně jeden měsíc poté podané vakcíny Cervarix vedlo k vyvolání nižších anti-HPV-16 a anti-HPV-18 GMT ve srovnání se samotnou vakcínou Cervarix. Klinický význam tohoto pozorování není znám.

Cervarix může být současně podán s kombinovanou vakcínou proti hepatitidě A (inaktivovaná) a hepatitidě B (rDNA) (Twinrix) nebo s vakcínou proti hepatitidě B (rDNA) (Engerix B). Při současném podání vakcín Cervarix a Twinrix nebyla žádná klinicky relevantní interference protilátkové odpovědi na HPV a antigeny hepatitidy A prokázána. Střední průměr koncentrací protilátek anti-HBs byl při současném podání významně nižší, ale klinický význam tohoto pozorování není znám, protože míra séroprotektce se nezměnila. Podíl subjektů, které dosáhly anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml byl při současném podání 98,3 % a po podání samotné vakcíny Twinrix 100 %. Podobné výsledky byly pozorovány, když vakcína Cervarix byla podána současně s vakcínou Engerix B, kde dosáhlo anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml 97,9 % subjektů, a po podání samotné vakcíny Engerix B 100 %.

Pokud je Cervarix podán současně s jinou injekční vakcínou, musí být vakcíny aplikovány do různých míst.

##### Použití s hormonální antikoncepcí

V klinických studiích používalo přibližně 60 % žen, kterým byl podán Cervarix, hormonální antikoncepci. Není důkaz, že by použití hormonální antikoncepce mělo vliv na účinnost vakcíny Cervarix.

#### Použití se systémovými imunosupresivními léčivými přípravky

Viz bod 4.4.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Speciální studie zabývající se vakcinací těhotných žen nebyly provedeny. Data u těhotných žen shromážděná v rámci těhotenských registrů, epidemiologických studií a neúmyslné expozice v průběhu klinických studií jsou nedostatečná k učinění závěru, zda očkování vakcínou Cervarix ovlivňuje riziko nežádoucích výsledků těhotenství, včetně spontánního potratu. Avšak během klinického vývojového programu bylo hlášeno celkem 10 476 případů těhotenství včetně 5 387 žen, kterým byl podán Cervarix. Celkově byly poměry srovnatelného průběhu těhotenství (například normální průběh porodu, atypický průběh porodu včetně vrozených anomálií, předčasný porod a spontánní potrat) ve všech skupinách podobné.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu, graviditu, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3)

Preventivně je vhodné vyhnout se použití vakcíny Cervarix v období těhotenství. Ženám, které jsou těhotné nebo se snaží otěhotnět, se doporučuje odložit nebo přerušit očkování až do ukončení těhotenství.

#### Kojení

Účinek na kojené děti, jejichž matkám byla podávána vakcína Cervarix, nebyl v klinických studiích hodnocen.

Očkování vakcínou Cervarix během kojení by se mělo provádět jen tehdy, pokud možné výhody očkování převáží možná rizika.

#### Fertilita

Data týkající se fertility nejsou dostupná.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Avšak, některé z účinků zmíněných v bodě 4.8 „Nežádoucí účinky“ mohou dočasně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### **Přehled bezpečnostního profilu**

V klinických studiích, do nichž byly zahrnuty dívky a ženy ve věku 10 až 72 let (v době zařazení bylo 79,2 % z nich ve věku 10 až 25 let), byl Cervarix aplikován 16 142 ženám, zatímco v kontrolní skupině bylo 13 811 žen. U těchto subjektů byly po celou dobu studie sledovány závažné nežádoucí účinky. V předem definované podskupině subjektů (Cervarix = 8 130 oproti kontrolní skupině = 5 786) byly nežádoucí účinky sledovány po dobu 30 dní po podání injekce. Ve dvou klinických studiích, které zahrnovaly muže ve věku od 10 do 18 let, obdrželo 2 617 mužů vakcínu Cervarix a probíhalo u nich následné sledování s aktivním monitoringem bezpečnosti.

Nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným po podání vakcíny byla bolest v místě vpichu, která se vyskytla v 78 % všech dávek. Většina těchto reakcí, které netrvaly dlouho, měla mírný až středně závažný průběh.

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky považované přinejmenším za možná související s vakcinací byly roztrženy podle četnosti výskytu.

Četnost je vyjádřena následovně:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ );

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ );

Méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ).

Třídy orgánových systémů	Četnost výskytu	Nežádoucí účinky
<b>Klinické studie</b>		
Infekce a infestace	Méně časté	Infekce horních cest dýchacích
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať
Gastrointestinální poruchy	Časté	Gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmu a bolesti břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Myalgie
	Časté	Arthralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté:	Reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otoku; únavy
	Časté	Horečka ( $\geq 38\text{ °C}$ )
	Méně časté	Jiné reakce v místě vpichu, jako je indurace, lokální parestézie
<b>Postmarketingová data</b>		
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo*	Lymfadenopatie
Poruchy imunitního systému	Není známo*	Alergické reakce (včetně anafylaktických a anafylaktoidních reakcí), angioedém
Poruchy nervového systému	Není známo*	Synkopa nebo vasovagální odpovědi na injekční podání, někdy doprovázené tonicko-klonickými křečemi (viz bod 4.4)

\*Protože tyto příhody byly hlášeny spontánně, není možné spolehlivě určit jejich četnost.

V klinických studiích při srovnání osob s dřívější nebo současnou infekcí HPV s osobami negativními vůči DNA onkogenních HPV nebo séronegativními vůči protilátkám proti HPV-16 a HPV-18 byl pozorován podobný bezpečnostní profil.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

#### 4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny, vakcíny proti papilomaviru, ATC kód: J07BM02

#### Mechanismus účinku

Cervarix je adjuvovaná neinfekční rekombinantní vakcína připravená z vysoce purifikovaných, viru podobných částic (virus-like particles, VLPs) hlavního kapsidového L1 proteinu onkogenních HPV typů 16 a 18. Protože VLPs neobsahují žádnou virovou DNA, nemohou infikovat buňky, množit se nebo vyvolat onemocnění. Studie na zvířatech ukázaly, že účinnost L1 VLP vakcín je z velké části zprostředkována rozvojem humorální imunitní odpovědi.

Odhaduje se, že HPV-16 a HPV-18 jsou zodpovědné za přibližně 70 % cervikálních karcinomů, 90 % análních karcinomů, 70 % vulválních a vaginálních intraepiteliálních neoplazií vysokého stupně souvisejících s HPV a 78 % análních intraepiteliálních neoplazií (AIN 2/3) vysokého stupně souvisejících s HPV.

Další onkogenní typy HPV mohou rovněž způsobit ano-genitální karcinomy (přibližně 30 %). HPV 45, -31 a -33 jsou 3 nejčastější nevakcinální HPV typy identifikované u dlaždicobuněčného cervikálního karcinomu (12,1 %) a adenokarcinomu (8,5 %).

Termín „premaligní ano-genitální léze“ v bodě 4.1 odpovídá cervikální intraepiteliální neoplazii vysokého stupně (CIN2/3), vulvální intraepiteliální neoplazii vysokého stupně (VIN2/3), vaginální intraepiteliální neoplazii vysokého stupně (VaIN 2/3) a anální intraepiteliální neoplazii vysokého stupně (AIN 2/3).

#### Klinické studie

##### Klinická účinnost u žen ve věku 15 až 25 let

Účinnost vakcíny Cervarix byla hodnocena ve dvou kontrolovaných, dvojité zaslepených randomizovaných klinických studiích fáze II a III, které zahrnovaly celkem 19 778 žen ve věku 15 až 25 let.

Klinická studie fáze II (studie 001/007) zahrnovala pouze ženy, které:

- měly negativní testy na onkogenní HPV DNA typu 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a 68;
- byly séronegativní na HPV-16 a HPV-18 a
- měly normální cytologii.

Primárním endpointem účinnosti byla incidentní infekce HPV-16 a/nebo HPV-18. Jako přídatný endpoint účinnosti byla hodnocena 12 měsíců přetrvávající infekce.

Klinická studie fáze III (studie 008) zahrnovala ženy bez předchozího screeningu na přítomnost HPV infekce, tj. bez ohledu na vstupní cytologii a HPV sérologický a DNA status.

Primárním endpointem účinnosti byl CIN2+ spojený s HPV-16 a/nebo HPV-18 (HPV-16/18).

Cervikální intraepiteliální neoplazie (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) stupně 2 a 3 (CIN 2/3) a cervikální adenokarcinom in situ (AIS) byly v klinických studiích použity jako zástupné ukazatele cervikálního karcinomu.

Sekundární endpointy zahrnovaly 6 a 12 měsíců přetrvávající infekce.

Infekce přetrvávající alespoň 6 měsíců se rovněž ukázala jako významný zástupný ukazatel cervikálního karcinomu u žen ve věku 15 až 25 let.

##### Profylaktická účinnost proti infekci HPV-16/18 u populace, která se dosud nesetkala s onkogenními HPV typy

Ženy (N = 1 113) byly očkovány ve studii 001, účinnost byla hodnocena až po dobu 27 měsíců. Předem definovaná podskupina žen (N = 776) očkovaných ve studii 001 byla dále sledována ve studii 007 po dobu 6,4 roku (přibližně 77 měsíců) po podání první dávky (střední doba sledování byla 5,9 let). V kontrolní skupině se vyskytlo pět případů 12 měsíců přetrvávající infekce HPV-16/18 (4 HPV-16; 1 HPV-18) a v očkované skupině se ve studii 001 vyskytnul jeden případ HPV-16. Ve studii 007 byla 100% účinnost vakcíny Cervarix proti 12 měsíců přetrvávající infekci HPV-16/18 (95% CI: 80,5; 100). Vyskytlo se šestnáct případů přetrvávající infekce HPV-16 a pět případů přetrvávající infekce HPV-18; všechny případy byly v kontrolní skupině.

Ve studii HPV-023 byly subjekty z brazilské kohorty (N = 437) studie 001/007 sledovány v průměru 8,9 let (standardní odchylka 0,4 roku) po první dávce. Ve studii HPV-023 nebyly při ukončení studie v očkované skupině žádné případy infekce nebo případy histopatologických lézí souvisejících s HPV-16 nebo HPV-18. Ve skupině s placebem byly 4 případy 6 měsíců přetrvávající infekce a 1 případ 12 měsíců přetrvávající infekce. Studie nebyla určena k prokázání rozdílu mezi očkovanou skupinou a skupinou s placebem z hlediska těchto endpointů studie.

#### Profylaktická účinnost proti HPV-16/18 u žen, které se dosud nesetkaly s HPV-16 a/nebo HPV-18

Primární analýzy účinnosti byly ve studii HPV-008 provedeny v kohortě očkované podle protokolu (ATP kohorta: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny a byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 pro HPV typ posuzovaný v analýze). Tato kohorta zahrnovala ženy s normální cytologií nebo nízkým stupněm cytologických změn (low grade cytology) při vstupu do studie a vyloučila pouze ženy se závažným stupněm cytologických změn (high-grade cytology) (0,5 % celkové populace). Případy se započítávaly do ATP kohorty počínaje dnem 1 po 3. dávce vakcíny.

Celkem 74 % žen zařazených do studie se dosud nesetkalo s HPV-16 ani HPV-18 (tj. DNA negativní a séronegativní při vstupu do studie).

Byly provedeny dvě analýzy ve studii HPV-008. Analýza spouštěcí události, byla provedena v ATP kohortě, jakmile bylo dosaženo 36 případů CIN2+ asociovaných s HPV-16/18. Druhá analýza byla provedena na konci studie.

Účinnost vakcíny proti CIN2+ jako primárnímu endpointu na konci studie je shrnuta v tabulce 1. V doplňkové analýze byla účinnost vakcíny Cervarix hodnocena proti CIN3+ lézím asociovaným s HPV-16/18.

**Tabulka 1: Účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně (high-grade léze) asociovaným s HPV-16/18 (ATP kohorta)**

Endpoint HPV-16/18	ATP kohorta <sup>(1)</sup>		
	Analýza na konci studie <sup>(3)</sup>		
	Cervarix (N = 7 338) n <sup>(2)</sup>	Kontrola (N = 7 305) n	% účinnosti (95% CI)
CIN2+	5	97	94,9 % (87,7; 98,4)
CIN3+	2	24	91,7 % (66,6; 99,1)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině  
n = počet případů

<sup>(1)</sup> ATP: zahrnuje ženy, které obdržely 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 k příslušnému typu HPV (HPV-16 nebo HPV-18)

<sup>(2)</sup> včetně 4 případů CIN2+ a 2 případů CIN3+, u kterých byl v lézi identifikován jiný onkogenní HPV typ společně s HPV-16 nebo HPV-18. Tyto případy byly vyřazeny z analýzy, při které se přiřazoval HPV typ k dané lézi (type assignment analýzy) (viz sekce pod tabulkou).

<sup>(3)</sup> průměrná doba sledování byla 40 měsíců po 3. dávce

V analýze spouštěcích událostí byla účinnost 92,9 % (96,1% CI: 79,9; 98,3) proti CIN2+ a 80 % (96,1% CI: 0,3; 98,1) proti CIN3+. Navíc byla demonstrována statisticky významná účinnost vakcíny proti CIN2+ individuálně spojená s HPV-16 a HPV-18.

Dále byly zkoumány případy s mnohočetnými HPV typy, kde se hodnotily HPV typy za pomoci PCR (polymerázové řetězové reakce) v alespoň jednom ze dvou předcházejících cytologických vzorků. Cílem bylo provést k již detekovaným HPV typům v lézi tzv. typově specifickou analýzu, aby se rozpoznaly HPV typy, které jsou s největší pravděpodobností zodpovědné za lézi. Tato dodatečná „post-hoc“ analýza vyloučila případy (ve vakcinované skupině i v kontrolní skupině), které neměly kauzální souvislost s HPV-16 nebo HPV-18 infekcemi získanými v průběhu klinické studie. Na základě této typově specifické „post-hoc“ analýzy se vyskytl 1 případ CIN2+ ve skupině očkované ve srovnání s 92 případy v kontrolní skupině [účinnost 98,9 % (95% CI: 93,8; 100)] a žádný případ CIN3+ ve skupině očkovaných ve srovnání s 22 případy v kontrolní skupině [účinnost 100 % (95% CI: 81,8; 100)] na konci studie.

V analýze spouštěcích událostí byla v ATP kohortě pozorována účinnost vakcíny proti CIN1 související s HPV-16/18 94,1 % (96,1% CI: 83,4; 98,5). Účinnost vakcíny ve stejné kohortě proti CIN1+ souvisejících s HPV-16/18 byla 91,7 % (96,1% CI: 82,4; 96,7). V analýze na konci studie byla v ATP kohortě účinnost vakcíny proti CIN1 související s HPV-16/18 92,8 % (95% CI: 87,1; 96,4).

V analýze na konci studie byly v ATP kohortě související s HPV-16 nebo HPV-18 pozorovány 2 případy VIN2+ nebo VaIN2+ ve skupině, která obdržela vakcínu a 7 případů v kontrolní skupině. Studie nebyla určena k prokázání rozdílu mezi očkovanou skupinou a skupinou kontrolní z hlediska těchto endpointů studie.

Účinnost vakcíny v ATP kohortě proti virologickým endpointům (6 a 12 měsíců přetrvávající infekce) asociovaným s HPV-16/18 na konci studie je shrnuta v tabulce 2.

**Tabulka 2: Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům souvisejícím s HPV-16/18 (ATP kohorta)**

Endpoint HPV-16/18	ATP kohorta <sup>(1)</sup>		
	Analýza na konci studie <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 7 338)	Kontrola (N = 7 305)	% účinnosti (95% CI)
	n/N	n/N	
<b>6 měsíců přetrvávající infekce</b>	35/7 182	588/7 137	94,3 % (92,0; 96,1)
<b>12 měsíců přetrvávající infekce</b>	26/7 082	354/7 038	92,9 % (89,4; 95,4)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině  
n = počet případů  
<sup>(1)</sup> ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 k příslušnému typu HPV (HPV-16 nebo HPV-18)  
<sup>(2)</sup> průměrná doba sledování byla 40 měsíců po 3. dávce

V analýze spouštěcích událostí byly výsledky účinnosti 94,3 % (96,1% CI: 91,5; 96,3) proti 6 měsíců přetrvávající infekci a 91,4% (96,1% CI: 89,4; 95,4) proti 12 měsíců přetrvávající infekci.

Účinnost proti HPV typu 16 a 18 u žen s prokázanou infekcí HPV-16 nebo HPV-18 při vstupu do studie.

Nebyl žádný důkaz o ochraně před onemocněním vyvolaným HPV typy, na které byly subjekty při vstupu do studie HPV DNA pozitivní. Nicméně jedinci, kteří již byli před očkováním infikováni jedním z typů HPV obsažených ve vakcíně (HPV DNA pozitivní), byli chráněni před klinickým onemocněním způsobeným zbývajícím typem HPV.



### Účinnost proti HPV typu 16 a 18 u žen s nebo bez předchozí infekce nebo onemocnění.

Celková očkováná kohorta (total vaccinated cohort, TVC) zahrnovala všechny subjekty, které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny, bez ohledu na jejich HPV DNA status, cytologii a sérologický status na počátku studie. Tato kohorta zahrnovala ženy s nebo bez současné a/nebo předchozí infekce HPV.

Případy se započítávaly do TVC kohorty počínaje dnem 1 po první dávce vakcíny.

Odhadovaná účinnost je u TVC nižší, kohorta zahrnuje ženy již s existující infekcí/lézemi, u kterých se neočekává, že by byly ovlivněny očkováním vakcínou Cervarix.

TVC se může přibližovat obecné populaci žen ve věkovém rozmezí 15 – 25 let.

Účinnost vakcíny v TVC kohortě proti cervikálním lézím vysokého stupně souvisejícím s HPV-16/18, na konci studie je shrnuta v tabulce 3.

**Tabulka 3: Účinnost očkování proti cervikálním lézím vysokého stupně (high-grade) souvisejícím s HPV-16/18 (TVC)**

Endpoint HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analýza na konci studie <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 8 694)	Kontrola (N = 8 708)	% účinnosti (95% CI)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7 % (49,6; 69,5)
CIN3+	51	94	45,7 % (22,9; 62,2)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině  
n = počet případů  
<sup>(1)</sup> TVC: zahrnuje všechny očkové subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu do studie. Tato kohorta zahrnuje ženy s již existující infekcí/lézemi.  
<sup>(2)</sup> průměrná doba sledování byla 44 měsíců po 1. dávce

Účinnost vakcíny v TVC kohortě proti virologickým endpointům (6 a 12 měsíců přetrvávající infekce) asociovaným s HPV-16/18 na konci studie je shrnuta v tabulce 4:

**Tabulka 4: Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům souvisejícím s HPV-16/18 (TVC)**

Endpoint HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analýza na konci studie <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Kontrola	% účinnosti (95% CI)
	n/N	n/N	
6 měsíců přetrvávající infekce	504/8 863	1 227/8 870	60,9 % (56,6; 64,8)
12 měsíců přetrvávající infekce	335/8 648	767/8 671	57,5 % (51,7; 62,8)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině  
n = počet případů  
<sup>(1)</sup> TVC: zahrnuje všechny očkové subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu do studie.  
<sup>(2)</sup> průměrná doba sledování byla 44 měsíců po 1. dávce

### Celkový dopad očkování na cervikální HPV onemocnění

Ve studii HPV-008 byla incidence cervikálních lézí vysokého stupně srovnávána mezi skupinou, která obdržela placebo, a očkovanou skupinou bez ohledu na typ HPV DNA v lézi. V kohortě TVC a TVC-naivní byla účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně hodnocena na konci studie (tabulka 5).

TVC-naivní kohorta je podmnožinou TVC kohorty a zahrnuje ženy s normální cytologií a ženy, které byly HPV DNA negativní pro 14 onkogenních HPV typů a séronegativní na HPV-16 a HPV-18 při vstupu do studie.

**Tabulka 5: Účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně bez ohledu na HPV DNA typ v lézi**

	Analýza na konci studie <sup>(3)</sup>				
	Cervarix		Kontrola		% účinnosti (95% CI)
	N	případy	N	případy	
<b>CIN2+</b>					
TVC-naivní <sup>(1)</sup>	5 466	61	5 452	172	64,9 % (52,7; 74,2)
TVC <sup>(2)</sup>	8 694	287	8 708	428	33,1 % (22,2; 42,6)
<b>CIN3+</b>					
TVC-naivní <sup>(1)</sup>	5 466	3	5 452	44	93,2 % (78,9; 98,7)
TVC <sup>(2)</sup>	8 694	86	8 708	158	45,6 % (28,8; 58,7)
N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině					
<sup>(1)</sup> TVC-naivní: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny), které měly normální cytologii a které byly při vstupu HPV DNA negativní na 14 onkogenních typů HPV a séronegativní na HPV-16 a HPV-18.					
<sup>(2)</sup> TVC: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu.					
<sup>(3)</sup> průměrná doba sledování byla 44 měsíců po 1. dávce					

V analýze na konci studie Cervarix snižoval nutnost definitivních terapeutických zákroků na čípku děložním (včetně kličkové elektrochirurgické excize [LEEP], konizace studeným nožem a laserových zákroků) o 70,2 % (95% CI: 57,8; 79,3) u TVC-naivní populace a o 33,2 % (95% CI: 20,8; 43,7) u TVC.

#### Zkřížená protektivní účinnost

Zkřížená protektivní účinnost vakcíny Cervarix proti histopatologickým a virologickým endpointům (perzistentní infekce) byla hodnocena ve studii HPV-008 pro 12 nevakcinálních onkogenních HPV typů. Studie nebyla určena k vyhodnocení účinnosti proti onemocněním způsobeným jednotlivými HPV typy. Analýza účinnosti proti primárnímu endpointu nebyla přesně interpretovatelná z důvodu mnohočetných ko-infekcí v CIN2+ lézích. Na rozdíl od histopatologických endpointů, virologické endpointy byly mnohočetnými infekcemi ovlivněny méně.

U typů HPV-31, 33 a 45 byla prokázána konzistentní zkřížená protektivita proti 6 měsíců přetrvávající infekci a CIN2+ lézím, což byly endpointy ve všech studovaných kohortách.

Účinnost vakcíny na konci studie proti 6 měsíců přetrvávající infekci a CIN 2+ lézím asociovaným s jednotlivými nevakcinálními onkogenními HPV typy je shrnuta v tabulce 6 (ATP kohorta).

**Tabulka 6: Účinnost vakcíny u nevakcinálních onkogenních HPV typů**

ATP <sup>(1)</sup>						
HPV typ	6 měsíců přetrvávající infekce			CIN2+		
	Cervarix	Kontrola	% účinnosti (95% CI)	Cervarix	Kontrola	% účinnosti (95% CI)
	n	n		n	n	
<b>Typy příbuzné s HPV-16 (A9 druhy)</b>						
HPV-31	58	247	76,8 % (69,0; 82,9)	5	40	87,5 % (68,3; 96,1)
HPV-33	65	117	44,8 % (24,6; 59,9)	13	41	68,3 % (39,7; 84,4)
HPV-35	67	56	-19,8 % (< 0; 17,2)	3	8	62,5 % (< 0; 93,6)
HPV-52	346	374	8,3 % (< 0; 21,0)	24	33	27,6 % (< 0; 59,1)
HPV-58	144	122	-18,3 % (< 0; 7,7)	15	21	28,5 % (< 0; 65,7)
<b>Typy příbuzné s HPV-18 (A7 druhy)</b>						
HPV-39	175	184	4,8 % (< 0; 23,1)	4	16	74,9 % (22,3; 93,9)
HPV-45	24	90	73,6 % (58,1; 83,9)	2	11	81,9 % (17,0; 98,1)
HPV-59	73	68	-7,5 % (< 0; 23,8)	1	5	80,0 % (< 0; 99,6)
HPV-68	165	169	2,6 % (< 0; 21,9)	11	15	26,8 % (< 0; 69,6)
<b>Další typy</b>						
HPV-51	349	416	16,6 % (3,6; 27,9)	21	46	54,4 % (22,0; 74,2)
HPV-56	226	215	-5,3 % (< 0; 13,1)	7	13	46,1 % (< 0; 81,8)
HPV-66	211	215	2,3 % (< 0; 19,6)	7	16	56,4 % (< 0; 84,8)
n = počet případů						
<sup>(1)</sup> ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 pro příslušný HPV typ.						
Byly spočítány limity intervalu spolehlivosti týkající se účinnosti vakcíny. Pokud se objevuje hodnota 0, tj. dolní hranice CI < 0, účinnost není považována za statisticky významnou.						
Účinnost proti CIN3 byla prokázána pouze pro HPV-31, a ochrana proti AIS nebyla doložena pro žádný z HPV typů.						

#### Klinická účinnost u žen ve věku 26 let a starších

Účinnost vakcíny Cervarix byla posouzena ve dvojité zaslepené, randomizované klinické studii fáze III (HPV-015) tak, že zahrnovala celkové množství 5 778 žen ve věku 26 – 72 let (medián: 37,0 let). Studie byla provedena v Severní Americe, Latinské Americe, Asii a Evropě. Finální analýza byla provedena při ukončení studie 7 let po 1. vakcinaci.

Primárním endpointem byla kombinace virologického a histopatologického ukazatele: šestiměsíční perzistence infekce související s HPV 16/18 a/nebo CIN1+. Primární analýzy účinnosti byly provedeny v ATP skupině a TVC skupině, které zahrnovaly podskupinu až 15 % žen s anamnézou infekce související s HPV nebo s onemocněním (definováno jako dvou nebo více po sobě jdoucích abnormálních stěrů, abnormálních kolposkopií nebo biopsií nebo léčba děložního hrdla po abnormálních stěrech nebo kolposkopických nálezech). Zahrnutí této podskupiny dovolilo posouzení profylaktické účinnosti v populaci, která pravděpodobně odrážela situaci v reálném světě, protože dospělé ženy jsou věkovou skupinou, na kterou je obecně zacílen cervikální screening.

Účinnost vakcíny po vyhodnocení studie je shrnuta v následující tabulce.

Neexistuje žádný důkaz o tom, zda je prevence přetrvávající infekce, která trvá po dobu alespoň 6 měsíců, odpovídajícím zástupným ukazatelem prevence rakoviny děložního hrdla u žen ve věku 26 let a starších.

**Tabulka 7 - Účinnost vakcíny na závěr studie ve studii HPV-015**

Endpoint	ATP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Kontrola	% Účinnost (96,2% CI)	Cervarix	Kontrola	% Účinnost (96,2% CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
<b>HPV-16/18</b>						
6M PI a/nebo CIN1+	7/1852	71/1818	90,5 % (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8 % (43,8; 67,0)
6M PI	6/1815	67/1786	91,4 % (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60 % (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7 % (<0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8 % (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8 % (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3 % (51,4; 78,5)
6M PI u subjektů séropozitivních pouze při vstupu do studie	3/851	13/837	78 % (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7 % (6,3; 60,4)
<b>Zkřížená protektivní účinnost</b>						
HPV-31 6MPI	10/2073	29/2090	65,8 % (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29 % (<0; 52,5)
HPV-45 6MPI	9/2106	30/2088	70,7 % (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9 % (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78,4 % (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7 % (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78,7 % (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1 % (32,7; 84,1)
<p>N = počet subjektů v každé skupině  N = počet subjektů hlášených alespoň s jednou událostí v každé skupině  6M PI = 6 měsíců přetrvávající infekce  CI = Interval spolehlivosti  ASC-US = atypické buňky (abnormální cytologie)  <sup>(1)</sup> 3 dávky vakcíny, DNA negativní a séro negativní v měsíci 0 (není-li uvedeno) a DNA negativní v měsíci 6 pro odpovídající HPV typ (HPV-16 a/nebo HPV-18)  <sup>(2)</sup> alespoň jedna dávka vakcíny, bez ohledu na HPV DNA a sérologický status (není-li uvedeno) v měsíci 0 včetně 15 % subjektů s předchozí anamnézou HPV onemocnění/infekce</p>						

Účinnost proti  $\geq$  ASC-US (abnormální cytologie) spojená s onkogenními nevakcinálními typy byla 37,2% (96,2% CI [21,3; 50,1]) (ATP).

Účinnost proti CIN1 + bez ohledu na typ HPV detekovaný v lézi byla 22,9% (96,2% CI [4,8; 37,7]) (TVC).

Neexistuje důkaz o ochraně proti onemocnění vyvolaném HPV u subjektů ve věku 25 let a starších, kteří byli při vstupu do studie DNA pozitivní a/nebo měli abnormální cytologii.

### Imunogenicita

#### Imunitní odpověď po základním očkovacím schématu vakcínou Cervarix

Pro HPV vakcíny nebyla v souvislosti s ochranou proti CIN stupně 2 nebo 3 nebo proti přetrvávající infekci spojené s typy HPV obsaženými ve vakcíně určena žádná minimální hladina protilátek.

Protilátková odpověď vůči HPV-16 a HPV-18 byla měřena přímo za použití typově specifického ELISA testu (verze 2, MedImmune methodology, modifikováno firmou GSK), který koreluje s pseudovirionovým neutralizačním testem (PBNA).

Imunogenicitu indukovanou třemi dávkami vakcíny Cervarix byla hodnocena u 5 465 žen ve věku od 9 do 55 let a u více než 800 mužů ve věku 10 až 18 let.

V klinických studiích došlo jeden měsíc po třetí dávce u více než 99 % původně séronegativních subjektů k sérokonverzi u obou HPV typů 16 a 18. Vakcínou indukované IgG geometrické střední titry (GMT) protilátek byly zřetelně nad titry protilátek pozorovanými u žen, které byly předtím infikované, ale u kterých došlo k vyčištění HPV infekce (přirozená infekce). Původně séropozitivní a séronegativní subjekty dosáhly po očkování podobných titrů.

#### Přetrvávání imunitní odpovědi po očkování vakcínou Cervarix

Ve studii 001/007 zahrnující ženy, kterým bylo v době očkování 15 až 25 let, byla po dobu až 76 měsíců po očkování první dávkou hodnocena imunitní odpověď proti HPV-16 a HPV-18. Ve studii 023 (podstudie 001/007) byla imunitní odpověď nepřetržitě hodnocena až do 113 měsíců. 92 subjektů ve skupině očkovaných mělo údaje imunogenicity [M107-M113] v intervalu po očkování první dávkou se střední dobou sledování 8,9 let. 100 % (95% CI: 96,1; 100) žen zůstalo séropozitivních pro HPV-16 a HPV-18 v testu ELISA.

Vakcínou indukované IgG geometrické střední titry protilátek (GMT) dosahovaly u obou typů HPV-16 a HPV-18 vrcholu v 7. měsíci a potom klesaly a dosáhly svého plateau od 18. měsíce až do intervalu [M107-M113]. GMT měřené testem ELISA byly u obou typů HPV-16 a HPV-18 stále ještě nejméně 10krát vyšší než ELISA GMT pozorované u žen, u kterých došlo k zotavení po přirozené HPV infekci.

Ve studii 008 byla imunogenicitu až do měsíce 48 podobná odpovědi pozorované ve studii 001. Podobný profil kinetiky byl pozorován u neutralizačních protilátek.

V jiné klinické studii (studie 014) provedené u žen ve věku 15 až 55 let došlo po třetí dávce (v 7. měsíci) u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18. Hodnoty GMT však byly u žen starších než 25 let nižší. 470 subjektů (142 ve věku 15-25 let, 172 ve věku 26-45 let a 156 ve věku 46-55 let), které dokončily studii HPV-014 a obdržely 3 dávkové schéma, byli v prodloužené studii HPV-060 sledováni po dobu až 10 let. Deset let po podání první dávky bylo 100 % subjektů ve věkové skupině 15-25 let, 99,2 % ve věkové skupině 26-45 let a 96,3 % ve věkové skupině 46-55 let stále séropozitivních na HPV-16 a 99,2 %, 93,7 % a 83,8 % na HPV-18. Ve všech věkových skupinách, zůstaly GMT titry alespoň 5krát až 32krát u HPV-16 a 3krát až 14krát u HPV-18 nad těmito titry přítomnými u žen, které se zbavily přirozené infekce, pro oba antigeny.

#### Důkaz anamnestické (imunitní paměť) odpovědi

Ve studii 024 (podskupina studie 001/007) byla podána provokační dávka vakcíny Cervarix 65 subjektům v průměrném intervalu 6,8 let po podání první dávky vakcíny. Byla pozorována anamnestická imunitní odpověď pro HPV-16 a HPV-18 (vyšetřeno testem ELISA) jeden týden a jeden měsíc po provokační dávce. GMT jeden měsíc po provokační dávce převyšovaly tyto pozorované hodnoty v porovnání s jedním měsícem po základním 3dávkovém očkovacím schématu.

#### Překlenutí účinku vakcíny Cervarix od mladých dospělých žen k dospívajícím

V souhrnných analýzách (HPV-029, -30 & -48), došlo u dívek ve věku 9 let k 99,7% sérokonverzi na typ HPV 16 a 100% sérokonverzi na typ HPV 18 a hlavně došlo k sérokonverzi po třetí dávce (v 7. měsíci) s GMT nejméně 1,4krát a 2,4krát vyšší v porovnání s dívkami ve věku 10 až 14 let a dospívajícími a ženami 15 až 25 let.

Ve dvou klinických studiích (HPV-012 & -013) provedených u dívek ve věku 10 až 14 let došlo po třetí dávce (v 7. měsíci) u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18 s GMT nejméně 2krát vyššími v porovnání se ženami ve věku 15 až 25 let.

V klinických studiích (HPV-070 a HPV-048) provedených u dívek ve věku 9 až 14 let, které obdržely 2dávkové očkovací schéma (měsíc 0, 6 nebo měsíc 0, 12) a u mladých žen ve věku 15 – 25 let, které obdržely vakcínu Cervarix podle standardního schématu měsíc 0, 1, 6, došlo jeden měsíc po druhé dávce u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18. Imunitní odpověď po 2 dávkách u dívek ve věku 9 až 14 let byla non-inferiorní k odpovědi po 3. dávce u žen ve věku 15 až 25 let.

Na základě těchto údajů o imunogenicitě je odvozována účinnost vakcíny Cervarix pro věk 9 až 14 let.

#### Trvání imunitní odpovědi u žen ve věku 26 let a starších

Ve fázi III studie (HPV-015) u žen ve věku 26 let a starších všechny subjekty sérokonvertovaly jeden měsíc po třetí dávce. V 84. měsíci, tj. 78 měsíců po ukončení celkového očkovacího schématu, 99,3 % a 95,9 % na začátku séronegativních žen zůstalo séropozitivních pro anti-HPV-16 a anti-HPV-18 protilátky. Všechny v úvodu séropozitivní ženy zůstaly séropozitivní pro oba typy anti-HPV-16 a anti-HPV-18 protilátek. Titry protilátek dosáhly vrcholu v 7. měsíci, pak postupně klesaly až do 18. měsíce, kdy se ustálily do hodnot přítomných až do 84. měsíce.

#### Imunogenicitu u mužů ve věku 10 až 18 let

Imunogenicitu mužů byla posuzována ve 2 klinických studiích HPV-011 (N=173) a HPV-040 (N=556). Data ukázala srovnatelnou imunogenicitu u mužů a žen. Ve studii HPV-011, sérokonverze všech jedinců u obou HPV-16 a 18 a hladiny GMT byly non-inferiorní k těm, které byly pozorovány u žen ve věku 15 až 25 let ve studii HPV-012.

#### Překlenutí klinické účinnosti proti análním lézím a karcinomům

Nebyla provedena žádná studie účinnosti proti análním premaligním lézím s vakcínou Cervarix. Nicméně, studie provedené u dívek ve věku 9 až 14 let (studie HPV-071) a u žen ve věku 18 až 45 let (studie HPV-010) shodně prokázaly vyšší imunitní odpověď u vakcíny Cervarix než u komparátoru, u kterého jsou data k účinnosti proti análním premaligním lézím přesvědčivá a s prokázanou ochranou.

#### Imunogenicitu u žen infikovaných HIV virem

V klinické studii HPV-020, která byla provedena v Jižní Africe, bylo 22 HIV neinfikovaných a 42 HIV infikovaných jedinců (WHO klinické stadium 1; ATP kohorta pro imunogenicitu) očkováno vakcínou Cervarix. Jeden měsíc po třetí dávce (7. měsíc) byli všichni jedinci při použití ELISA assay séropozitivní pro oba typy HPV 16 a 18 a séropozitivita na oba typy HPV 16 a 18 byla setrvalá až do 12. měsíce. Hodnoty GMT byly u HIV infikované skupiny nižší (bez překrývání 95% intervalu spolehlivosti). Klinická významnost tohoto pozorování je nejasná. Funkční protilátky nebyly stanoveny. Nejsou dostupné údaje o ochraně proti perzistentní infekci nebo prekancerózním lézím u HIV infikovaných žen.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Není relevantní.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxicity, toxicity po opakovaném podávání, místní snášenlivosti, vlivu na fertilitu, embryofetální a postnatální toxicitu (až do konce období laktace) neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Sérologické údaje naznačují, že anti-HPV-16 a anti-HPV-18 protilátky prostupují u potkanů v období laktace do mléka. Není však známo, jestli vakcínou indukované protilátky prostupují do lidského mléka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný (NaCl)  
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ )  
Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

### **6.2 Inkompatibility**

Protože chybějí studie kompatibility, nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

Po vyjmutí z chladničky by měla být vakcína Cervarix podána co nejdříve.

Nicméně, stabilita při uchovávání mimo chladničku byla prokázána po dobu až 3 dnů při teplotě 8 °C až 25 °C nebo až 1 den při teplotě 25 °C až 37 °C. Není-li vakcína použita do konce tohoto období, má být zlikvidována.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).  
Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

0,5 ml suspenze v jednodávkové lahvičce (sklo typu I) se zátkou (butylpryž).

Velikosti balení jsou 1, 10 a 100 lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Při uchovávání se v lahvičce s vakcínou může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny.

Před aplikací musí být obsah lahvičky před i po protřepání vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoli cizí částice a/nebo jestli nemá změněný vzhled.  
Je-li patrná jakákoliv změna vzhledu, je třeba vakcínu vyřadit.

Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Belgie

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/07/419/001

EU/1/07/419/002

EU/1/07/419/003

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. září 2007.

Datum posledního prodloužení registrace: 17. září 2012.

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cervarix injekční suspenze, vícedávková  
Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná)

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 16 proteinum L1 <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogramů
Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 18 proteinum L1 <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogramů

<sup>1</sup>lidský papilomavirus = HPV

<sup>2</sup>adjuvovaný na AS04 obsahující:

3- <i>O</i> -deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) <sup>3</sup>	50 mikrogramů
--	---------------

<sup>3</sup> adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH) <sub>3</sub> )	celkem 0,5 miligramů Al <sup>3+</sup>
--	---------------------------------------

<sup>4</sup>L1 protein ve formě neinfekčních, viru podobných částic (VLP, virus-like particles), vyrobený rekombinantní DNA technologií za použití bakulovirového expresního systému, který využívá buněk Hi-5 Rix4446 získaných z *Trichoplusia ni*.

Vakcína je ve vícedávkovém balení. Počet dávek v jedné lahvičce je uveden v bodě 6.5.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.  
Zakalená bílá suspenze.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Cervarix je vakcína určená k podání jedincům ve věku od 9 let k prevenci premaligních anogenitálních lézí (cervikálních, vulválních, vaginálních a análních) a cervikálních a análních karcinomů, které jsou způsobeny určitými onkogenními typy lidských papilomavirů (HPV). Důležité informace podporující tuto indikaci viz body 4.4 a 5.1.

Použití vakcíny Cervarix musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Očkovací schéma závisí na věku subjektu.

Věk v době podání první dávky	Imunizace a schéma
9 až 14 let včetně*	Dvě dávky každá po 0,5 ml. Druhá dávka se podává mezi 5 a 13 měsíci po první dávce
od 15 let a starší	Tři dávky každá po 0,5 ml v 0, 1, 6 měsících**

\*Pokud je druhá dávka vakcíny podána před 5. měsícem po první dávce, vždy má být podána třetí dávka.

\*\*Pokud je nutná flexibilita očkovacího schématu, druhá dávka může být podána mezi 1 a 2,5 měsíci po první dávce a třetí dávka mezi 5 a 12 měsíci po první dávce.

Potřeba podání posilovací dávky nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Doporučuje se, aby osoby, které dostanou jako první dávku vakcínu Cervarix, dokončily očkovací schéma rovněž vakcínou Cervarix (viz bod 4.4).

#### *Pediatrická populace (děti ve věku < 9 let)*

Cervarix se nedoporučuje podávat dětem mladším 9 let, protože pro tuto věkovou skupinu není dostatek údajů o bezpečnosti a imunogenicitě.

#### Způsob podání

Cervarix je určen k intramuskulární aplikaci do oblasti deltového svalu (viz body 4.4 a 4.5).

Cervarix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání vakcíny Cervarix nejsou k dispozici (viz bod 4.4).

Pokud je vakcína Cervarix podána současně s jinou vakcínou v injekční formě, vakcíny mají být vždy podány do jiných míst (viz bod 4.5).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.

Zvláště u dospívajících se může jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou objevit po nebo i před očkováním synkopa (mdloba). Ta je během zotavení spojena s různými neurologickými příznaky, jako jsou přechodné poruchy zraku, parestézie a tonicko-klonické křeče končetin. Proto je důležité, aby byla v případě mdlob učiněna opatření k zamezení zranění.

U jedinců s akutním závažným febrilním onemocněním má být podání vakcíny Cervarix odloženo. Avšak, méně závažná infekce, jako je nachlazení, není kontraindikací k imunizaci.

Tato vakcína nesmí být v žádném případě aplikována intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání vakcíny Cervarix nejsou k dispozici.

Stejně jako jiné vakcíny aplikované intramuskulárně, musí být i Cervarix podáván opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u takových osob dojít ke krvácení.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkovanych jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi.

Cervarix bude chránit pouze proti nemocem způsobeným HPV typu 16 a 18 a v určitém rozsahu proti nemocem způsobeným určitými dalšími příbuznými onkogenními HPV typy (viz bod 5.1). Proto je nutné i nadále pokračovat ve vhodných opatřeních proti sexuálně přenosným nemocem.

Tato vakcína je určena pouze k profylaktickému podání a nemá žádný efekt na již aktivní HPV infekci nebo klinicky přítomné onemocnění. Neprokázano se, že by vakcína měla terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu nebo cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN). Rovněž není určena k prevenci progresu jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV nebo existujících HPV infekcí vyvolaných vakcinálními nebo nevakcinálními typy (viz bod 5.1 „Účinnost u žen s prokázanou HPV-16 nebo HPV-18 infekcí při vstupu do studie“).

Očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening. Vzhledem k tomu, že žádná vakcína není 100% účinná a vakcína Cervarix neposkytuje ochranu proti všem typům HPV ani proti již existujícím infekcím HPV, zůstává pravidelný cervikální screening kriticky důležitý a má se provádět v souladu s místními doporučeními.

Délka ochrany nebyla přesně stanovena. Čas podání a potřeba podání posilovací dávky (posilovacích dávek) nebyly stanoveny.

S výjimkou osob s asymptomatickou infekcí virem lidské imunodeficiencie (HIV), u kterých jsou dostupná omezená data o imunogenicitě (viz bod 5.1), nejsou žádné údaje o použití vakcíny Cervarix u osob se sníženou imunitní odpovědí, jako jsou pacienti podstupující imunosupresivní terapii. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u těchto jedinců dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

Nejsou žádné údaje o bezpečnosti, imunogenicitě nebo účinnosti, na jejichž základě by bylo možné podpořit vzájemnou zaměnitelnost vakcíny Cervarix s jinými vakcínami proti HPV.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Jedinci, kteří dostali imunoglobulin nebo krevní deriváty během 3 měsíců před podáním první dávky vakcíny, byli ze všech klinických studií vyřazeni.

##### Použití s jinými vakcínami

Cervarix může být současně podán s kombinovanou booster vakcínou obsahující difterii (d), tetanus (T) a pertusi [acelulární] (pa) s nebo bez inaktivované poliomyelitidy (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcíny), bez klinicky relevantní interference s protilátkovou odpovědí na některou ze složek kterékoli z vakcín. Postupné podání kombinované vakcíny dTpa-IPV a následně jeden měsíc poté podané vakcíny Cervarix vedlo k vyvolání nižších anti-HPV-16 a anti-HPV-18 GMT ve srovnání se samotnou vakcínou Cervarix. Klinický význam tohoto pozorování není znám.

Cervarix může být současně podán s kombinovanou vakcínou proti hepatitidě A (inaktivovaná) a hepatitidě B (rDNA) (Twinrix) nebo s vakcínou proti hepatitidě B (rDNA) (Engerix B). Při současném podání vakcín Cervarix a Twinrix nebyla žádná klinicky relevantní interference protilátkové odpovědi na HPV a antigeny hepatitidy A prokázána. Střední průměr koncentrací protilátek anti-HBs byl při současném podání významně nižší, ale klinický význam tohoto pozorování není znám, protože míra séroprotektce se nezměnila. Podíl subjektů, které dosáhly anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml byl při současném podání 98,3 % a po podání samotné vakcíny Twinrix 100%. Podobné výsledky byly pozorovány, když vakcína Cervarix byla podána současně s vakcínou

Engerix B, kde dosáhlo anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml 97,9 % subjektů, a po podání samotné vakcíny Engerix B 100 %.

Pokud je Cervarix podán současně s jinou injekční vakcínou, musí být vakcíny aplikovány do různých míst.

#### Použití s hormonální antikoncepcí

V klinických studiích používalo přibližně 60 % žen, kterým byl podán Cervarix, hormonální antikoncepci. Není důkaz, že by použití hormonální antikoncepce mělo vliv na účinnost vakcíny Cervarix.

#### Použití se systémovými imunosupresivními léčivými přípravky

Viz bod 4.4.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Speciální studie zabývající se vakcinací těhotných žen nebyly provedeny. Data u těhotných žen shromážděná v rámci těhotenských registrů, epidemiologických studií a neúmyslné expozice v průběhu klinických studií jsou nedostatečná k učinění závěru, zda očkování vakcínou Cervarix ovlivňuje riziko nežádoucích výsledků těhotenství, včetně spontánního potratu. Avšak během klinického vývojového programu bylo hlášeno celkem 10 476 případů těhotenství včetně 5 387 žen, kterým byl podán Cervarix. Celkově byly poměry srovnatelného průběhu těhotenství (například normální průběh porodu, atypický průběh porodu včetně vrozených anomálií, předčasný porod a spontánní potrat) ve všech skupinách podobné.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu, graviditu, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Preventivně je vhodné vyhnout se použití vakcíny Cervarix v období těhotenství. Ženám, které jsou těhotné nebo se snaží otěhotnět, se doporučuje odložit nebo přerušit očkování až do ukončení těhotenství.

#### Kojení

Účinek na kojené děti, jejichž matkám byla podávána vakcína Cervarix, nebyl v klinických studiích hodnocen.

Očkování vakcínou Cervarix během kojení by se mělo provádět jen tehdy, pokud možné výhody očkování převáží možná rizika.

#### Fertilita

Data týkající se fertility nejsou dostupná.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Avšak, některé z účinků zmíněných v bodě 4.8 „Nežádoucí účinky“ mohou dočasně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### **Přehled bezpečnostního profilu**

V klinických studiích, do nichž byly zahrnuty dívky a ženy ve věku 10 až 72 let (v době zařazení bylo 79,2 % z nich ve věku 10 až 25 let), byl Cervarix aplikován 16 142 ženám, zatímco v kontrolní skupině bylo 13 811 žen. U těchto subjektů byly po celou dobu studie sledovány závažné nežádoucí účinky. V předem definované podskupině subjektů (Cervarix = 8 130 oproti kontrolní skupině = 5 786) byly nežádoucí účinky sledovány po dobu 30 dní po podání injekce. Ve dvou klinických studiích, které zahrnovaly muže ve věku od 10 do 18 let, obdrželo 2 617 mužů vakcínu Cervarix a probíhalo u nich následné sledování s aktivním monitoringem bezpečnosti.

Nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným po podání vakcíny byla bolest v místě vpichu, která se vyskytla v 78 % všech dávek. Většina těchto reakcí, které netrvaly dlouho, měla mírný až středně závažný průběh.

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky považované přinejmenším za možná související s vakcinací byly rozříděny podle četnosti výskytu.

Četnost je vyjádřena následovně:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ );

Časté ( $\geq 1/100$  až  $<1/10$ );

Méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $<1/100$ ).

Třídy orgánových systémů	Četnost výskytu	Nežádoucí účinky
<b>Klinické studie</b>		
Infekce a infestace	Méně časté	Infekce horních cest dýchacích
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať
Gastrointestinální poruchy	Časté	Gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmu a bolesti břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Myalgie
	Časté	Arthralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté:	Reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otoku; únavy
	Časté	Horečka ( $\geq 38\text{ °C}$ )
	Méně časté	Jiné reakce v místě vpichu, jako je indurace, lokální parestézie
<b>Postmarketingová data</b>		
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo*	Lymfadenopatie
Poruchy imunitního systému	Není známo*	Alergické reakce (včetně anafylaktických a anafylaktoidních reakcí), angioedém
Poruchy nervového systému	Není známo*	Synkopa nebo vasovagální odpovědi na injekční podání, někdy doprovázené tonicko-klonickými křečemi (viz bod 4.4)

\*Protože tyto příhody byly hlášeny spontánně, není možné spolehlivě určit jejich četnost.

V klinických studiích při srovnání osob s dřívější nebo současnou infekcí HPV s osobami negativními vůči DNA onkogenních HPV nebo séronegativními vůči protilátkám proti HPV-16 a HPV-18 byl pozorován podobný bezpečnostní profil.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

#### **4.9 Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny, vakcíny proti papilomaviru, ATC kód: J07BM02

##### Mechanismus účinku

Cervarix je adjuvovaná neinfekční rekombinantní vakcína připravená z vysoce purifikovaných, viru podobných částic (virus-like particles, VLPs) hlavního kapsidového L1 proteinu onkogenních HPV typů 16 a 18. Protože VLPs neobsahují žádnou virovou DNA, nemohou infikovat buňky, množit se nebo vyvolat onemocnění. Studie na zvířatech ukázaly, že účinnost L1 VLP vakcín je z velké části zprostředkována rozvojem humorální imunitní odpovědi.

Odhaduje se, že HPV-16 a HPV-18 jsou zodpovědné za přibližně 70 % cervikálních karcinomů, 90 % análních karcinomů, 70 % vulválních a vaginálních intraepiteliálních neoplazií vysokého stupně souvisejících s HPV a 78 % análních intraepiteliálních neoplazií (AIN 2/3) vysokého stupně souvisejících s HPV.

Další onkogenní typy HPV mohou rovněž způsobit ano-genitální karcinomy (přibližně 30 %). HPV 45, -31 a -33 jsou 3 nejčastější nevakcinální HPV typy identifikované u dlaždicobuněčného cervikálního karcinomu (12,1 %) a adenokarcinomu (8,5 %).

Termín „premaligní ano-genitální léze“ v bodě 4.1 odpovídá cervikální intraepiteliální neoplazii vysokého stupně (CIN2/3), vulvální intraepiteliální neoplazii vysokého stupně (VIN2/3), vaginální intraepiteliální neoplazii vysokého stupně (VaIN 2/3) a anální intraepiteliální neoplazii vysokého stupně (AIN 2/3).

##### Klinické studie

###### Klinická účinnost u žen ve věku 15 až 25 let

Účinnost vakcíny Cervarix byla hodnocena ve dvou kontrolovaných, dvojitě zaslepených randomizovaných klinických studiích fáze II a III, které zahrnovaly celkem 19 778 žen ve věku 15 až 25 let.

Klinická studie fáze II (studie 001/007) zahrnovala pouze ženy, které:

- měly negativní testy na onkogenní HPV DNA typu 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a 68;
- byly séronegativní na HPV-16 a HPV-18 a
- měly normální cytologii.

Primárním endpointem účinnosti byla incidentní infekce HPV-16 a/nebo HPV-18. Jako přídatný endpoint účinnosti byla hodnocena 12 měsíců přetrvávající infekce.

Klinická studie fáze III (studie 008) zahrnovala ženy bez předchozího screeningu na přítomnost HPV infekce, tj. bez ohledu na vstupní cytologii a HPV sérologický a DNA status.

Primárním endpointem účinnosti byl CIN2+ spojený s HPV-16 a/nebo HPV-18 (HPV-16/18).

Cervikální intraepiteliální neoplazie (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) stupně 2 a 3 (CIN 2/3) a cervikální adenokarcinom in situ (AIS) byly v klinických studiích použity jako zástupné ukazatele cervikálního karcinomu.

Sekundární endpointy zahrnovaly 6 a 12 měsíců přetrvávající infekce.

Infekce přetrvávající alespoň 6 měsíců se rovněž ukázala jako významný zástupný ukazatel cervikálního karcinomu u žen ve věku 15 až 25 let.

#### Profylaktická účinnost proti infekci HPV-16/18 u populace, která se dosud nesetkala s onkogenními HPV typy

Ženy (N = 1 113) byly očkovány ve studii 001, účinnost byla hodnocena až po dobu 27 měsíců. Předem definovaná podskupina žen (N = 776) očkovaných ve studii 001 byla dále sledována ve studii 007 po dobu 6,4 roku (přibližně 77 měsíců) po podání první dávky (střední doba sledování byla 5,9 let). V kontrolní skupině se vyskytlo pět případů 12 měsíců přetrvávající infekce HPV-16/18 (4 HPV-16; 1 HPV-18) a v očkované skupině se ve studii 001 vyskytnul jeden případ HPV-16. Ve studii 007 byla 100% účinnost vakcíny Cervarix proti 12 měsíců přetrvávající infekci HPV-16/18 (95% CI: 80,5; 100). Vyskytlo se šestnáct případů přetrvávající infekce HPV-16 a pět případů přetrvávající infekce HPV-18; všechny případy byly v kontrolní skupině.

Ve studii HPV-023 byly subjekty z brazilské kohorty (N = 437) studie 001/007 sledovány v průměru 8,9 let (standardní odchylka 0,4 roku) po první dávce. Ve studii HPV-023 nebyly při ukončení studie v očkované skupině žádné případy infekce nebo případy histopatologických lézí souvisejících s HPV-16 nebo HPV-18. Ve skupině s placebem byly 4 případy 6 měsíců přetrvávající infekce a 1 případ 12 měsíců přetrvávající infekce. Studie nebyla určena k prokázání rozdílu mezi očkovanou skupinou a skupinou s placebem z hlediska těchto endpointů studie.

#### Profylaktická účinnost proti HPV-16/18 u žen, které se dosud nesetkaly s HPV-16 a/nebo HPV-18

Primární analýzy účinnosti byly ve studii HPV-008 provedeny v kohortě očkované podle protokolu (ATP kohorta: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny a byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 pro HPV typ posuzovaný v analýze). Tato kohorta zahrnovala ženy s normální cytologií nebo nízkým stupněm cytologických změn (low grade cytology) při vstupu do studie a vyloučila pouze ženy se závažným stupněm cytologických změn (high-grade cytology) (0,5 % celkové populace). Případy se započítávaly do ATP kohorty počínaje dnem 1 po 3. dávce vakcíny.

Celkem 74 % žen zařazených do studie se dosud nesetkalo s HPV-16 ani HPV-18 (tj. DNA negativní a séronegativní při vstupu do studie).

Byly provedeny dvě analýzy ve studii HPV-008. Analýza spouštěcí události, byla provedena v ATP kohortě, jakmile bylo dosaženo 36 případů CIN2+ asociovaných s HPV-16/18. Druhá analýza byla provedena na konci studie.

Účinnost vakcíny proti CIN2+ jako primárnímu endpointu na konci studie je shrnuta v tabulce 1. V doplňkové analýze byla účinnost vakcíny Cervarix hodnocena proti CIN3+ lézím asociovaným s HPV-16/18.

**Tabulka 1: Účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně (high-grade léze) asociovaným s HPV-16/18 (ATP kohorta)**

Endpoint HPV-16/18	ATP kohorta <sup>(1)</sup>		
	Analýza na konci studie <sup>(3)</sup>		
	Cervarix (N = 7 338)	Kontrola (N = 7 305)	% účinnosti (95% CI)
	n <sup>(2)</sup>	n	
CIN2+	5	97	94,9 % (87,7; 98,4)
CIN3+	2	24	91,7 % (66,6; 99,1)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině  
n = počet případů  
<sup>(1)</sup> ATP: zahrnuje ženy, které obdržely 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 k příslušnému typu HPV (HPV-16 nebo HPV-18)  
<sup>(2)</sup> včetně 4 případů CIN2+ a 2 případů CIN3+, u kterých byl v lézi identifikován jiný onkogenní HPV typ společně s HPV-16 nebo HPV-18. Tyto případy byly vyřazeny z analýzy, při které se přiřazoval HPV typ k dané lézi (type assignment analýzy) (viz sekce pod tabulkou).  
<sup>(3)</sup> průměrná doba sledování byla 40 měsíců po 3. dávce

V analýze spouštěcích událostí byla účinnost 92,9 % (96,1% CI: 79,9; 98,3) proti CIN2+ a 80% (96,1% CI: 0,3; 98,1) proti CIN3+. Navíc byla demonstrována statisticky významná účinnost vakcíny proti CIN2+ individuálně spojená s HPV-16 a HPV-18.

Dále byly zkoumány případy s mnohočetnými HPV typy, kde se hodnotily HPV typy za pomoci PCR (polymerázové řetězové reakce) v alespoň jednom ze dvou předcházejících cytologických vzorků. Cílem bylo provést k již detekovaným HPV typům v lézi tzv. typově specifickou analýzu, aby se rozpoznaly HPV typy, které jsou s největší pravděpodobností zodpovědné za lézi. Tato dodatečná „post-hoc“ analýza vyloučila případy (ve vakcinované skupině i v kontrolní skupině), které neměly kauzální souvislost s HPV-16 nebo HPV-18 infekcemi získanými v průběhu klinické studie.

Na základě této typově specifické „post-hoc“ analýzy se vyskytl 1 případ CIN2+ ve skupině očkované ve srovnání s 92 případy v kontrolní skupině [účinnost 98,9 % (95% CI: 93,8; 100)] a žádný případ CIN3+ ve skupině očkovaných ve srovnání s 22 případy v kontrolní skupině [účinnost 100 % (95% CI: 81,8; 100)] na konci studie.

V analýze spouštěcích událostí byla v ATP kohortě pozorována účinnost vakcíny proti CIN1 související s HPV-16/18 94,1 % (96,1% CI: 83,4; 98,5). Účinnost vakcíny ve stejné kohortě proti CIN1+ souvisejících s HPV-16/18 byla 91,7 % (96,1% CI: 82,4; 96,7). V analýze na konci studie byla v ATP kohortě účinnost vakcíny proti CIN1 související s HPV 16/18 92,8 % (95% CI: 87,1; 96,4).

V analýze na konci studie byly v ATP kohortě související s HPV-16 nebo HPV-18 pozorovány 2 případy VIN2+ nebo VaIN2+ ve skupině, která obdržela vakcínu a 7 případů v kontrolní skupině. Studie nebyla určena k prokázání rozdílu mezi očkovanou skupinou a skupinou kontrolní z hlediska těchto endpointů studie.

Účinnost vakcíny v ATP kohortě proti virologickým endpointům (6 a 12 měsíců přetrvávající infekce) asociovaným s HPV-16/18 na konci studie je shrnuta v tabulce 2.



**Tabulka 2: Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům souvisejícím s HPV-16/18 (ATP kohorta)**

Endpoint HPV-16/18	ATP kohorta <sup>(1)</sup>		
	Analýza na konci studie <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 7 338)	Kontrola (N = 7 305)	% účinnosti (95% CI)
	n/N	n/N	
6 měsíců přetrvávající infekce	35/7 182	588/7 137	94,3 % (92,0; 96,1)
12 měsíců přetrvávající infekce	26/7 082	354/7 038	92,9 % (89,4; 95,4)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině  
n = počet případů  
<sup>(1)</sup> ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 k příslušnému typu HPV (HPV-16 nebo HPV-18)  
<sup>(2)</sup> průměrná doba sledování byla 40 měsíců po 3. dávce

V analýze spouštěcích událostí byly výsledky účinnosti 94,3 % (96,1% CI: 91,5; 96,3) proti 6 měsíců přetrvávající infekci a 91,4% (96,1% CI: 89,4; 95,4) proti 12 měsíců přetrvávající infekci.

Účinnost proti HPV typu 16 a 18 u žen s prokázanou infekcí HPV-16 nebo HPV-18 při vstupu do studie.

Nebyl žádný důkaz o ochraně před onemocněním vyvolaným HPV typy, na které byly subjekty při vstupu do studie HPV DNA pozitivní. Nicméně jedinci, kteří již byli před očkováním infikováni jedním z typů HPV obsažených ve vakcíně (HPV DNA pozitivní), byli chráněni před klinickým onemocněním způsobeným zbývajícím typem HPV.

Účinnost proti HPV typu 16 a 18 u žen s nebo bez předchozí infekce nebo onemocnění.

Celková očkováná kohorta (total vaccinated cohort, TVC) zahrnovala všechny subjekty, které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny, bez ohledu na jejich HPV DNA status, cytologii a sérologický status na počátku studie. Tato kohorta zahrnovala ženy s nebo bez současné a/nebo předchozí infekce HPV. Případy se započítávaly do TVC kohorty počínaje dnem 1 po první dávce vakcíny. Odhadovaná účinnost je u TVC nižší, kohorta zahrnuje ženy již s existující infekcí/lézemi, u kterých se neočekává, že by byly ovlivněny očkováním vakcínou Cervarix. TVC se může přibližovat obecné populaci žen ve věkovém rozmezí 15 – 25 let.

Účinnost vakcíny v TVC kohortě proti cervikálním lézím vysokého stupně souvisejícím s HPV-16/18, na konci studie je shrnuta v tabulce 3.

**Tabulka 3: Účinnost očkování proti cervikálním lézím vysokého stupně (high-grade) souvisejícím s HPV-16/18 (TVC)**

Endpoint HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analýza na konci studie <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 8 694)	Kontrola (N = 8 708)	% účinnosti (95% CI)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7 % (49,6; 69,5)
CIN3+	51	94	45,7 % (22,9; 62,2)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině  
n = počet případů  
<sup>(1)</sup> TVC: zahrnuje všechny očkové subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu do studie. Tato kohorta zahrnuje ženy s již existující infekcí/lézemi.  
<sup>(2)</sup> průměrná doba sledování byla 44 měsíců po 1. dávce

Účinnost vakcíny v TVC kohortě proti virologickým endpointům (6 a 12 měsíců přetrvávající infekce) asociovaným s HPV-16/18 na konci studie je shrnuta v tabulce 4:

**Tabulka 4: Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům souvisejícím s HPV-16/18 (TVC)**

Endpoint HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analýza na konci studie <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Kontrola	% účinnosti (95% CI)
	n/N	n/N	
6 měsíců přetrvávající infekce	504/8 863	1 227/8 870	60,9 % (56,6; 64,8)
12 měsíců přetrvávající infekce	335/8 648	767/8 671	57,5 % (51,7; 62,8)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině  
n = počet případů  
<sup>(1)</sup> TVC: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu do studie.  
<sup>(2)</sup> průměrná doba sledování byla 44 měsíců po 1. dávce

#### Celkový dopad očkování na cervikální HPV onemocnění

Ve studii HPV-008 byla incidence cervikálních lézí vysokého stupně srovnávána mezi skupinou, která obdržela placebo, a očkovanou skupinou bez ohledu na typ HPV DNA v lézi. V kohortě TVC a TVC-naivní byla účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně hodnocena na konci studie (tabulka 5).

TVC-naivní kohorta je podmnožinou TVC kohorty a zahrnuje ženy s normální cytologií a ženy, které byly HPV DNA negativní pro 14 onkogenních HPV typů a séronegativní na HPV-16 a HPV-18 při vstupu do studie.

**Tabulka 5: Účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně bez ohledu na HPV DNA typ v lézi**

	Analýza na konci studie <sup>(3)</sup>				
	Cervarix		Kontrola		% účinnosti (95% CI)
	N	případy	N	případy	
<b>CIN2+</b>					
TVC-naivní <sup>(1)</sup>	5 466	61	5 452	172	64,9 % (52,7; 74,2)
TVC <sup>(2)</sup>	8 694	287	8 708	428	33,1 % (22,2; 42,6)
<b>CIN3+</b>					
TVC-naivní <sup>(1)</sup>	5 466	3	5 452	44	93,2 % (78,9; 98,7)
TVC <sup>(2)</sup>	8 694	86	8 708	158	45,6 % (28,8; 58,7)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině  
<sup>(1)</sup> TVC-naivní: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny), které měly normální cytologii a které byly při vstupu HPV DNA negativní na 14 onkogenních typů HPV a séronegativní na HPV-16 a HPV-18.  
<sup>(2)</sup> TVC: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu.  
<sup>(3)</sup> průměrná doba sledování byla 44 měsíců po 1. dávce

V analýze na konci studie Cervarix snižoval nutnost definitivních terapeutických zákroků na čípku děložním (včetně kličkové elektrochirurgické excize [LEEP], konizace studeným nožem a laserových zákroků) o 70,2 % (95% CI: 57,8; 79,3) u TVC-naivní populace a o 33,2 % (95% CI: 20,8; 43,7) u TVC.

#### Zkřížená protektivní účinnost

Zkřížená protektivní účinnost vakcíny Cervarix proti histopatologickým a virologickým endpointům (perzistentní infekce) byla hodnocena ve studii HPV-008 pro 12 nevakcinálních onkogenních HPV typů. Studie nebyla určena k vyhodnocení účinnosti proti onemocněním způsobeným jednotlivými HPV typy. Analýza účinnosti proti primárnímu endpointu nebyla přesně interpretovatelná z důvodu mnohočetných ko-infekcí v CIN2+ lézích. Na rozdíl od histopatologických endpointů, virologické endpointy byly mnohočetnými infekcemi ovlivněny méně.

U typů HPV-31, 33 a 45 byla prokázána konzistentní zkřížená protektivita proti 6 měsíců přetrvávající infekci a CIN2+ lézím, což byly endpointy ve všech studovaných kohortách.

Účinnost vakcíny na konci studie proti 6 měsíců přetrvávající infekci a CIN 2+ lézím asociovaným s jednotlivými nevakcinálními onkogenními HPV typy je shrnuta v tabulce 6 (ATP kohorta).

**Tabulka 6: Účinnost vakcíny u nevakcinálních onkogenních HPV typů**

ATP <sup>(1)</sup>						
HPV typ	6 měsíců přetrvávající infekce			CIN2+		
	Cervarix	Kontrola	% účinnosti (95% CI)	Cervarix	Kontrola	% účinnosti (95% CI)
	n	n		n	n	
<b>Typy příbuzné s HPV-16 (A9 druhy)</b>						
HPV-31	58	247	76,8 % (69,0; 82,9)	5	40	87,5 % (68,3; 96,1)
HPV-33	65	117	44,8 % (24,6; 59,9)	13	41	68,3 % (39,7; 84,4)
HPV-35	67	56	-19,8 % (< 0; 17,2)	3	8	62,5 % (< 0; 93,6)
HPV-52	346	374	8,3 % (< 0; 21,0)	24	33	27,6 % (< 0; 59,1)
HPV-58	144	122	-18,3 % (< 0; 7,7)	15	21	28,5 % (< 0; 65,7)
<b>Typy příbuzné s HPV-18 (A7 druhy)</b>						
HPV-39	175	184	4,8 % (< 0; 23,1)	4	16	74,9 % (22,3; 93,9)
HPV-45	24	90	73,6 % (58,1; 83,9)	2	11	81,9 % (17,0; 98,1)
HPV-59	73	68	-7,5 % (< 0; 23,8)	1	5	80,0 % (< 0; 99,6)
HPV-68	165	169	2,6 % (< 0; 21,9)	11	15	26,8 % (< 0; 69,6)
<b>Další typy</b>						
HPV-51	349	416	16,6 % (3,6; 27,9)	21	46	54,4 % (22,0; 74,2)
HPV-56	226	215	-5,3 % (< 0; 13,1)	7	13	46,1 % (< 0; 81,8)
HPV-66	211	215	2,3 % (< 0; 19,6)	7	16	56,4 % (< 0; 84,8)
n = počet případů						
<sup>(1)</sup> ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 pro příslušný HPV typ.						
Byly spočítány limity intervalu spolehlivosti týkající se účinnosti vakcíny. Pokud se objevuje hodnota 0, tj. dolní hranice CI < 0, účinnost není považována za statisticky významnou.						
Účinnost proti CIN3 byla prokázána pouze pro HPV-31, a ochrana proti AIS nebyla doložena pro žádný z HPV typů.						

#### Klinická účinnost u žen ve věku 26 let a starších

Účinnost vakcíny Cervarix byla posouzena ve dvojité zaslepené, randomizované klinické studii fáze III (HPV-015) tak, že zahrnovala celkové množství 5 778 žen ve věku 26 – 72 let (medián:

37,0 let). Studie byla provedena v Severní Americe, Latinské Americe, Asii a Evropě. Finální analýza byla provedena při ukončení studie 7 let po 1. vakcinaci.

Primárním endpointem byla kombinace virologického a histopatologického ukazatele: šestiměsíční perzistence infekce související s HPV 16/18 a/nebo CIN1+. Primární analýzy účinnosti byly provedeny v ATP skupině a TVC skupině, které zahrnovaly podskupinu až 15 % žen s anamnézou infekce související s HPV nebo s onemocněním (definováno jako dvou nebo více po sobě jdoucích abnormálních stěrů, abnormálních kolposkopií nebo biopsií nebo léčba děložního hrdla po abnormálních stěrech nebo kolposkopických nálezech). Zahrnutí této podskupiny dovolilo posouzení profylaktické účinnosti v populaci, která pravděpodobně odrážela situaci v reálném světě, protože dospělé ženy jsou věkovou skupinou, na kterou je obecně zacílen cervikální screening.

Účinnost vakcíny po vyhodnocení studie je shrnuta v následující tabulce.

Neexistuje žádný důkaz o tom, zda je prevence přetrvávající infekce, která trvá po dobu alespoň 6 měsíců, odpovídajícím zástupným ukazatelem prevence rakoviny děložního hrdla u žen ve věku 26 let a starších.

**Tabulka 7 - Účinnost vakcíny na závěr studie ve studii HPV-015**

Endpoint	ATP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	Cervarix n/N	Kontrola n/N	% Účinnost (96,2% CI)	Cervarix n/N	Kontrola n/N	% Účinnost (96,2% CI)
<b>HPV-16/18</b>						
6M PI a/nebo CIN1+	7/1852	71/1818	90,5 % (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8 % (43,8; 67,0)
6M PI	6/1815	67/1786	91,4 % (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60 % (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7 % (<0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8 % (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8 % (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3 % (51,4; 78,5)
6M PI u subjektů séropozitivních pouze při vstupu do studie	3/851	13/837	78 % (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7 % (6,3; 60,4)
<b>Zkřížená protektivní účinnost</b>						
HPV-31 6MPI	10/2073	29/2090	65,8 % (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29 % (<0; 52,5)
HPV-45 6MPI	9/2106	30/2088	70,7 % (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9 % (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78,4 % (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7 % (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78,7 % (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1 % (32,7; 84,1)

N = počet subjektů v každé skupině

N = počet subjektů hlášených alespoň s jednou událostí v každé skupině

6M PI = 6 měsíců přetrvávající infekce

CI = Interval spolehlivosti

ASC-US = atypické buňky (abnormální cytologie)

<sup>(1)</sup> 3 dávky vakcíny, DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 (není-li uvedeno) a DNA negativní v měsíci 6 pro odpovídající HPV typ (HPV-16 a/nebo HPV-18)

<sup>(2)</sup> alespoň jedna dávka vakcíny, bez ohledu na HPV DNA a sérologický status (není-li uvedeno) v měsíci 0 včetně 15 % subjektů s předchozí anamnézou HPV onemocnění/infekce

Účinnost proti  $\geq$  ASC-US (abnormální cytologie) spojená s onkogenními nevakcinálními typy byla 37,2% (96,2% CI [21,3; 50,1]) (ATP).

Účinnost proti CIN1+ bez ohledu na typ HPV detekovaný v lézi byla 22,9% (96,2% CI [4,8; 37,7]) (TVC).

Neexistuje důkaz o ochraně proti onemocnění vyvolaném HPV u subjektů ve věku 25 let a starších, kteří byli při vstupu do studie DNA pozitivní a/nebo měli abnormální cytologii.

### Imunogenicitá

#### Imunitní odpověď po základním očkovacím schématu vakcínou Cervarix

Pro HPV vakcíny nebyla v souvislosti s ochranou proti CIN stupně 2 nebo 3 nebo proti přetrvávající infekci spojené s typy HPV obsaženými ve vakcíně určena žádná minimální hladina protilátek.

Protilátková odpověď vůči HPV-16 a HPV-18 byla měřena přímo za použití typově specifického ELISA testu (verze 2, MedImmune methodology, modifikováno firmou GSK), který koreluje s pseudovirionovým neutralizačním testem (PBNA).

Imunogenicitá indukovaná třemi dávkami vakcíny Cervarix byla hodnocena u 5 465 žen ve věku od 9 do 55 let a u více než 800 mužů ve věku 10 až 18 let.

V klinických studiích došlo jeden měsíc po třetí dávce u více než 99 % původně séronegativních subjektů k sérokonverzi u obou HPV typů 16 a 18. Vakcínou indukované IgG geometrické střední titry (GMT) protilátek byly zřetelně nad titry protilátek pozorovanými u žen, které byly předtím infikované, ale u kterých došlo k vyčištění HPV infekce (přirozená infekce). Původně séropozitivní a séronegativní subjekty dosáhly po očkování podobných titrů.

#### Přetrvávání imunitní odpovědi po očkování vakcínou Cervarix

Ve studii 001/007 zahrnující ženy, kterým bylo v době očkování 15 až 25 let, byla po dobu až 76 měsíců po očkování první dávkou hodnocena imunitní odpověď proti HPV-16 a HPV-18. Ve studii 023 (podstudie 001/007) byla imunitní odpověď nepřetržitě hodnocena až do 113 měsíců. 92 subjektů ve skupině očkovaných mělo údaje imunogenicity [M107-M113] v intervalu po očkování první dávkou se střední dobou sledování 8,9 let. 100 % (95% CI: 96,1; 100) žen zůstalo séropozitivních pro HPV-16 a HPV-18 v testu ELISA.

Vakcínou indukované IgG geometrické střední titry protilátek (GMT) dosahovaly u obou typů HPV-16 a HPV-18 vrcholu v 7. měsíci a potom klesaly a dosáhly svého plateau od 18. měsíce až do intervalu [M107-M113]. GMT měřené testem ELISA byly u obou typů HPV-16 a HPV-18 stále ještě nejméně 10krát vyšší než ELISA GMT pozorované u žen, u kterých došlo k zotavení po přirozené HPV infekci.

Ve studii 008 byla imunogenicitá až do měsíce 48 podobná odpovědi pozorované ve studii 001. Podobný profil kinetiky byl pozorován u neutralizačních protilátek.

V jiné klinické studii (studie 014) provedené u žen ve věku 15 až 55 let došlo po třetí dávce (v 7. měsíci) u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18. Hodnoty GMT však byly u žen starších než 25 let nižší. 470 subjektů (142 ve věku 15-25 let, 172 ve věku 26-45 let a 156 ve věku 46-55 let), které dokončily studii HPV-014 a obdržely 3 dávkové schéma, byli v prodloužené studii HPV-060 sledováni po dobu až 10 let. Deset let po podání první dávky bylo 100 % subjektů ve věkové skupině 15-25 let, 99,2 % ve věkové skupině 26-45 let a 96,3 % ve věkové skupině 46-55 let stále séropozitivních na HPV-16 a 99,2 %, 93,7 % a 83,8 % na HPV-18. Ve všech věkových skupinách, zůstaly GMT titry alespoň 5krát až 32krát u HPV-16 a 3krát až 14krát u HPV-18 nad těmito titry přítomnými u žen, které se zbavily přirozené infekce, pro oba antigeny.

#### Důkaz anamnestické (imunitní paměť) odpovědi

Ve studii 024 (podskupina studie 001/007) byla podána provokační dávka vakcíny Cervarix 65 subjektům v průměrném intervalu 6,8 let po podání první dávky vakcíny. Byla pozorována anamnestická imunitní odpověď pro HPV-16 a HPV-18 (vyšetřeno testem ELISA) jeden týden a jeden měsíc po provokační dávce. GMT jeden měsíc po provokační dávce převyšovaly tyto pozorované hodnoty v porovnání s jedním měsícem po základním 3dávkovém očkovacím schématu.

### Překlenutí účinku vakcíny Cervarix od mladých dospělých žen k dospívajícím

V souhrnných analýzách (HPV-029,-30 & -48), došlo u dívek ve věku 9 let k 99,7% sérokonverzi na typ HPV 16 a 100% sérokonverzi na typ HPV 18 a hlavně došlo k sérokonverzi po třetí dávce (v 7. měsíci) s GMT nejméně 1,4krát a 2,4krát vyšší v porovnání s dívkami ve věku 10 až 14 let a dospívajícími a ženami 15 až 25 let.

Ve dvou klinických studiích (HPV-012 & -013) provedených u dívek ve věku 10 až 14 let došlo po třetí dávce (v 7. měsíci) u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18 s GMT nejméně 2krát vyššími v porovnání se ženami ve věku 15 až 25 let.

V klinických studiích (HPV-070 a HPV-048) provedených u dívek ve věku 9 až 14 let, které obdržely 2dávkové očkovací schéma (měsíc 0, 6nebo měsíc 0, 12) a u mladých žen ve věku 15 – 25 let, které obdržely vakcínu Cervarix podle standardního schématu měsíc 0, 1, 6, došlo jeden měsíc po druhé dávce u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18. Imunitní odpověď po 2 dávkách u dívek ve věku 9 až 14 let byla non-inferiorní k odpovědi po 3. dávce u žen ve věku 15 až 25 let.

Na základě těchto údajů o imunogenicitě je odvozována účinnost vakcíny Cervarix pro věk 9 až 14 let.

### Trvání imunitní odpovědi u žen ve věku 26 let a starších

Ve fázi III studie (HPV-015) u žen ve věku 26 let a starších všechny subjekty sérokonvertovaly jeden měsíc po třetí dávce. V 84. měsíci, tj. 78 měsíců po ukončení celkového očkovacího schématu, 99,3 % a 95,9 % na začátku séronegativních žen zůstalo séropozitivních pro anti-HPV-16 a anti-HPV-18 protilátky. Všechny v úvodu séropozitivní ženy zůstaly séropozitivní pro oba typy anti-HPV-16 a anti-HPV-18 protilátek. Titry protilátek dosáhly vrcholu v 7. měsíci, pak postupně klesaly až do 18. měsíce, kdy se ustálily do hodnot přítomných až do 84. měsíce.

### Imunogenicitu u mužů ve věku 10 až 18 let

Imunogenicitu mužů byla posuzována ve 2 klinických studiích HPV-011 (N=173) a HPV-040 (N=556). Data ukázala srovnatelnou imunogenicitu u mužů a žen. Ve studii HPV-011, sérokonverze všech jedinců u obou HPV-16 a 18 a hladiny GMT byly non-inferiorní k těm, které byly pozorovány u žen ve věku 15 až 25 let ve studii HPV-012.

### Překlenutí klinické účinnosti proti análním lézím a karcinomům

Nebyla provedena žádná studie účinnosti proti análním premaligním lézím s vakcínou Cervarix. Nicméně, studie provedené u dívek ve věku 9 až 14 let (studie HPV-071) a u žen ve věku 18 až 45 let (studie HPV-010) shodně prokázaly vyšší imunitní odpověď u vakcíny Cervarix než u komparátoru, u kterého jsou data k účinnosti proti análním premaligním lézím přesvědčivá a s prokázanou ochranou.

### Imunogenicitu u žen infikovaných HIV virem

V klinické studii HPV-020, která byla provedena v Jižní Africe, bylo 22 HIV neinfikovaných a 42 HIV infikovaných jedinců (WHO klinické stadium 1; ATP kohorta pro imunogenicitu) očkováno vakcínou Cervarix. Jeden měsíc po třetí dávce (7. měsíc) byli všichni jedinci při použití ELISA assay séropozitivní pro oba typy HPV 16 a 18 a séropozitivita na oba typy HPV 16 a 18 byla setrvalá až do 12. měsíce. Hodnoty GMT byly u HIV infikované skupiny nižší (bez překrývání 95% intervalu spolehlivosti). Klinická významnost tohoto pozorování je nejasná. Funkční protilátky nebyly stanoveny. Nejsou dostupné údaje o ochraně proti perzistentní infekci nebo prekancerózním lézím u HIV infikovaných žen.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Není relevantní.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxicity, toxicity po opakovaném podávání, místní snášenlivosti, vlivu na fertilitu, embryofetální a postnatální toxicitu (až do konce období laktace) neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Sérologické údaje naznačují, že anti-HPV-16 a anti-HPV-18 protilátky prostupují u potkanů v období laktace do mléka. Není však známo, jestli vakcínou indukované protilátky prostupují do lidského mléka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný (NaCl)  
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ )  
Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

### **6.2 Inkompatibility**

Protože chybějí studie kompatibility, nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

Po vyjmutí z chladničky by měla být vakcína Cervarix podána co nejdříve.

Nicméně, stabilita při uchovávání mimo chladničku byla prokázána po dobu až 3 dnů při teplotě 8 °C až 25 °C nebo až 1 den při teplotě 25 °C až 37 °C. Není-li vakcína použita do konce tohoto období, má být zlikvidována.

Po otevření je třeba vakcínu aplikovat ihned. Pokud není vakcína aplikována ihned, musí být uchovávána v chladničce (2 °C – 8 °C). Pokud není během 6 hodin vakcína aplikována, musí být znehodnocena.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).  
Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Použití po prvním otevření viz bod 6.3

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

1 ml suspenze v dvoudávkové lahvičce (sklo typu I) se zátkou (butylpryž).

Velikosti balení jsou 1, 10 a 100 lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Při uchovávání se v lahvičce s vakcínou může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny.

Před aplikací musí být obsah lahvičky před i po protřepání vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoli cizí částice a/nebo jestli nemá změněný vzhled.

Je-li patrná jakákoliv změna vzhledu, je třeba vakcínu vyřadit.

Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána.

Při použití vícedávkové lahvičky musí být k odebrání každé dávky (0,5 ml) použita sterilní jehla a injekční stříkačka. Je třeba zamezit kontaminaci obsahu lahvičky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/07/419/010  
EU/1/07/419/011  
EU/1/07/419/012

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20.září 2007.

Datum posledního prodloužení registrace: 17.září 2012.

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cervarix injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce  
Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná)

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 16 proteinum L1 <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogramů
Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 18 proteinum L1 <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogramů

<sup>1</sup>lidský papilomavirus = HPV

<sup>2</sup>adjuvovaný na AS04 obsahující:

3- <i>O</i> -deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL) <sup>3</sup>	50 mikrogramů
--	---------------

<sup>3</sup> adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH) <sub>3</sub> )	celkem 0,5 miligramů Al <sup>3+</sup>
--	---------------------------------------

<sup>4</sup>L1 protein ve formě neinfekčních, viru podobných částic (VLP, virus-like particles), vyrobený rekombinantní DNA technologií za použití bakulovirového expresního systému, který využívá buněk Hi-5 Rix4446 získaných z *Trichoplusia ni*.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.  
Zakalená bílá suspenze.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Cervarix je vakcína určená k podání jedincům ve věku od 9 let k prevenci premaligních anogenitálních lézí (cervikálních, vulválních, vaginálních a análních) a cervikálních a análních karcinomů, které jsou způsobeny určitými onkogenními typy lidských papilomavirů (HPV). Důležité informace podporující tuto indikaci viz body 4.4 a 5.1.

Použití vakcíny Cervarix musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Očkovací schéma závisí na věku subjektu.

Věk v době podání první dávky	Imunizace a schéma
9 až 14 let včetně*	Dvě dávky každá po 0,5 ml. Druhá dávka se podává mezi 5 a 13 měsíci po první dávce

od 15 let a starší	Tři dávky každá po 0,5 ml v 0, 1, 6 měsících**
--------------------	--

\*Pokud je druhá dávka vakcíny podána před 5. měsícem po první dávce, vždy má být podána třetí dávka.

\*\*Pokud je nutná flexibilita očkovacího schématu, druhá dávka může být podána mezi 1 a 2,5 měsíci po první dávce a třetí dávka mezi 5 a 12 měsíci po první dávce.

Potřeba podání posilovací dávky nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Doporučuje se, aby osoby, které dostanou jako první dávku vakcíny Cervarix, dokončily očkovací schéma rovněž vakcínou Cervarix (viz bod 4.4).

#### *Pediatrická populace (děti ve věku < 9 let)*

Cervarix se nedoporučuje podávat dětem mladším 9 let, protože pro tuto věkovou skupinu není dostatek údajů o bezpečnosti a imunogenicitě.

#### Způsob podání

Cervarix je určen k intramuskulární aplikaci do oblasti deltového svalu (viz body 4.4 a 4.5).

Cervarix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání vakcíny Cervarix nejsou k dispozici (viz bod 4.4).

Pokud je vakcína Cervarix podána současně s jinou vakcínou v injekční formě, vakcíny mají být vždy podány do jiných míst (viz bod 4.5).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.

Zvláště u dospívajících se může jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou objevit po nebo i před očkováním synkopa (mdloba). Ta je během zotavení spojena s různými neurologickými příznaky, jako jsou přechodné poruchy zraku, parestézie a tonicko-klonické křeče končetin. Proto je důležité, aby byla v případě mdlob učiněna opatření k zamezení zranění.

U jedinců s akutním závažným febrilním onemocněním má být podání vakcíny Cervarix odloženo. Avšak, méně závažná infekce, jako je nachlazení, není kontraindikací k imunizaci.

Tato vakcína nesmí být v žádném případě aplikována intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání vakcíny Cervarix nejsou k dispozici.

Stejně jako jiné vakcíny aplikované intramuskulárně, musí být i Cervarix podáván opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u takových osob dojít ke krvácení.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkováných jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi.

Cervarix bude chránit pouze proti nemocem způsobeným HPV typy 16 a 18 a v určitém rozsahu proti nemocem způsobeným určitými dalšími příbuznými onkogenními HPV typy (viz bod 5.1). Proto je nutné i nadále pokračovat ve vhodných opatřeních proti sexuálně přenosným nemocem.

Tato vakcína je určena pouze k profylaktickému podání a nemá žádný efekt na již aktivní HPV infekci nebo klinicky přítomné onemocnění. Neprokázano se, že by vakcína měla terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu nebo cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN). Rovněž není určena k prevenci progresu jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV nebo existujících HPV infekcí vyvolaných vakcinálními nebo nevakcinálními typy (viz bod 5.1 „Účinnost u žen s prokázanou HPV-16 nebo HPV-18 infekcí při vstupu do studie“).

Očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening. Vzhledem k tomu, že žádná vakcína není 100% účinná a vakcína Cervarix neposkytuje ochranu proti všem typům HPV ani proti již existujícím infekcím HPV, zůstává pravidelný cervikální screening kriticky důležitý a má se provádět v souladu s místními doporučeními.

Délka ochrany nebyla přesně stanovena. Čas podání a potřeba podání posilovací dávky (posilovacích dávek) nebyly stanoveny.

S výjimkou osob s asymptomatickou infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV), u kterých jsou dostupná omezená data o imunogenicitě (viz bod 5.1), nejsou žádné údaje o použití vakcíny Cervarix u osob se sníženou imunitní odpovědí, jako jsou pacienti podstupující imunosupresivní terapii. Stejně jako u jiných vakcín nemusí být u těchto jedinců dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

Nejsou žádné údaje o bezpečnosti, imunogenicitě nebo účinnosti, na jejichž základě by bylo možné podpořit vzájemnou zaměnitelnost vakcíny Cervarix s jinými vakcínami proti HPV.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Jedinci, kteří dostali imunoglobulin nebo krevní deriváty během 3 měsíců před podáním první dávky vakcíny, byli ze všech klinických studií vyřazeni.

##### Použití s jinými vakcínami

Cervarix může být současně podán s kombinovanou booster vakcínou obsahující difterii (d), tetanus (T) a pertusi [acelulární] (pa) s nebo bez inaktivované poliomyelity (IPV), (dTpa, dTpa-IPV vakcíny), bez klinicky relevantní interference s protilátkovou odpovědí na některou ze složek kterékoli z vakcín. Postupné podání kombinované vakcíny dTpa-IPV a následně jeden měsíc poté podané vakcíny Cervarix vedlo k vyvolání nižších anti-HPV-16 a anti-HPV-18 GMT ve srovnání se samotnou vakcínou Cervarix. Klinický význam tohoto pozorování není znám.

Cervarix může být současně podán s kombinovanou vakcínou proti hepatitidě A (inaktivovaná) a hepatitidě B (rDNA) (Twinrix) nebo s vakcínou proti hepatitidě B (rDNA) (Engerix B). Při současném podání vakcín Cervarix a Twinrix nebyla žádná klinicky relevantní interference protilátkové odpovědi na HPV a antigeny hepatitidy A prokázána. Střední průměr koncentrací protilátek anti-HBs byl při současném podání významně nižší, ale klinický význam tohoto pozorování není znám, protože míra séroprotektce se nezměnila. Podíl subjektů, které dosáhly anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml byl při současném podání 98,3 % a po podání samotné vakcíny Twinrix 100 %. Podobné výsledky byly pozorovány, když vakcína Cervarix byla podána současně s vakcínou Engerix B, kde dosáhlo anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml 97,9 % subjektů, a po podání samotné vakcíny Engerix B 100 %.

Pokud je Cervarix podán současně s jinou injekční vakcínou, musí být vakcíny aplikovány do různých míst.

##### Použití s hormonální antikoncepcí

V klinických studiích používalo přibližně 60 % žen, kterým byl podán Cervarix, hormonální antikoncepci. Není důkaz, že by použití hormonální antikoncepce mělo vliv na účinnost vakcíny Cervarix.

#### Použití se systémovými imunosupresivními léčivými přípravky

Viz bod 4.4.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Speciální studie zabývající se vakcinací těhotných žen nebyly provedeny. Data u těhotných žen shromážděná v rámci těhotenských registrů, epidemiologických studií a neúmyslné expozice v průběhu klinických studií jsou nedostatečná k učinění závěru, zda očkování vakcínou Cervarix ovlivňuje riziko nežádoucích výsledků těhotenství, včetně spontánního potratu. Avšak během klinického vývojového programu bylo hlášeno celkem 10 476 případů těhotenství včetně 5 387 žen, kterým byl podán Cervarix. Celkově byly poměry srovnatelného průběhu těhotenství (například normální průběh porodu, atypický průběh porodu včetně vrozených anomálií, předčasný porod a spontánní potrat) ve všech skupinách podobné.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu, graviditu, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Preventivně je vhodné vyhnout se použití vakcíny Cervarix v období těhotenství. Ženám, které jsou těhotné nebo se snaží otěhotnět, se doporučuje odložit nebo přerušit očkování až do ukončení těhotenství.

#### Kojení

Účinek na kojené děti, jejichž matkám byla podávána vakcína Cervarix, nebyl v klinických studiích hodnocen.

Očkování vakcínou Cervarix během kojení by se mělo provádět jen tehdy, pokud možné výhody očkování převáží možná rizika.

#### Fertilita

Data týkající se fertility nejsou dostupná.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Avšak, některé z účinků zmíněných v bodě 4.8 „Nežádoucí účinky“ mohou dočasně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### **Přehled bezpečnostního profilu**

V klinických studiích, do nichž byly zahrnuty dívky a ženy ve věku 10 až 72 let (v době zařazení bylo 79,2 % z nich ve věku 10 až 25 let), byl Cervarix aplikován 16 142 ženám, zatímco v kontrolní skupině bylo 13 811 žen. U těchto subjektů byly po celou dobu studie sledovány závažné nežádoucí účinky. V předem definované podskupině subjektů (Cervarix = 8 130 oproti kontrolní skupině = 5 786) byly nežádoucí účinky sledovány po dobu 30 dní po podání injekce. Ve dvou klinických studiích, které zahrnovaly muže ve věku od 10 do 18 let, obdrželo 2 617 mužů vakcínu Cervarix a probíhalo u nich následné sledování s aktivním monitoringem bezpečnosti.

Nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným po podání vakcíny byla bolest v místě vpichu, která se vyskytla v 78 % všech dávek. Většina těchto reakcí, které netrvaly dlouho, měla mírný až středně závažný průběh.

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky považované přinejmenším za možná související s vakcinací byly roztrženy podle četnosti výskytu.

Četnost je vyjádřena následovně:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ );

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ );

Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ).

Třídy orgánových systémů	Četnost výskytu	Nežádoucí účinky
<b>Klinické studie</b>		
Infekce a infestace	Méně časté	Infekce horních cest dýchacích
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať
Gastrointestinální poruchy	Časté	Gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmu a bolesti břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Myalgie
	Časté	Arthralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté:	Reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otoku; únavy
	Časté	Horečka ( $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ )
	Méně časté	Jiné reakce v místě vpichu, jako je indurace, lokální parestézie
<b>Postmarketingová data</b>		
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo*	Lymfadenopatie
Poruchy imunitního systému	Není známo*	Alergické reakce (včetně anafylaktických a anafylaktoidních reakcí), angioedém
Poruchy nervového systému	Není známo*	Synkopa nebo vasovagální odpovědi na injekční podání, někdy doprovázené tonicko-klonickými křečemi (viz bod 4.4)

\*Protože tyto příhody byly hlášeny spontánně, není možné spolehlivě určit jejich četnost.

V klinických studiích při srovnání osob s dřívější nebo současnou infekcí HPV s osobami negativními vůči DNA onkogenních HPV nebo séronegativními vůči protilátkám proti HPV-16 a HPV-18 byl pozorován podobný bezpečnostní profil.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

#### 4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny, vakcíny proti papilomaviru, ATC kód: J07BM02

#### Mechanismus účinku

Cervarix je adjuvovaná neinfekční rekombinantní vakcína připravená z vysoce purifikovaných, viru podobných částic (virus-like particles, VLPs) hlavního kapsidového L1 proteinu onkogenních HPV typů 16 a 18. Protože VLPs neobsahují žádnou virovou DNA, nemohou infikovat buňky, množit se nebo vyvolat onemocnění. Studie na zvířatech ukázaly, že účinnost L1 VLP vakcín je z velké části zprostředkována rozvojem humorální imunitní odpovědi.

Odhaduje se, že HPV-16 a HPV-18 jsou zodpovědné za přibližně 70 % cervikálních karcinomů, 90 % análních karcinomů, 70 % vulválních a vaginálních intraepiteliálních neoplazií vysokého stupně souvisejících s HPV a 78 % análních intraepiteliálních neoplazií (AIN 2/3) vysokého stupně souvisejících s HPV.

Další onkogenní typy HPV mohou rovněž způsobit ano-genitální karcinomy (přibližně 30 %). HPV 45, -31 a -33 jsou 3 nejčastější nevakcinální HPV typy identifikované u dlaždicobuněčného cervikálního karcinomu (12,1 %) a adenokarcinomu (8,5 %).

Termín „premaligní ano-genitální léze“ v bodě 4.1 odpovídá cervikální intraepiteliální neoplazii vysokého stupně (CIN2/3), vulvální intraepiteliální neoplazii vysokého stupně (VIN2/3), vaginální intraepiteliální neoplazii vysokého stupně (VaIN 2/3) a anální intraepiteliální neoplazii vysokého stupně (AIN 2/3).

#### Klinické studie

##### Klinická účinnost u žen ve věku 15 až 25 let

Účinnost vakcíny Cervarix byla hodnocena ve dvou kontrolovaných, dvojité zaslepených randomizovaných klinických studiích fáze II a III, které zahrnovaly celkem 19 778 žen ve věku 15 až 25 let.

Klinická studie fáze II (studie 001/007) zahrnovala pouze ženy, které:

- měly negativní testy na onkogenní HPV DNA typu 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a 68;
- byly séronegativní na HPV-16 a HPV-18 a
- měly normální cytologii.

Primárním endpointem účinnosti byla incidentní infekce HPV-16 a/nebo HPV-18. Jako přídatný endpoint účinnosti byla hodnocena 12 měsíců přetrvávající infekce.

Klinická studie fáze III (studie 008) zahrnovala ženy bez předchozího screeningu na přítomnost HPV infekce, tj. bez ohledu na vstupní cytologii a HPV sérologický a DNA status.

Primárním endpointem účinnosti byl CIN2+ spojený s HPV-16 a/nebo HPV-18 (HPV-16/18).

Cervikální intraepiteliální neoplazie (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) stupně 2 a 3 (CIN 2/3) a cervikální adenokarcinom in situ (AIS) byly v klinických studiích použity jako zástupné ukazatele cervikálního karcinomu.

Sekundární endpointy zahrnovaly 6 a 12 měsíců přetrvávající infekce.

Infekce přetrvávající alespoň 6 měsíců se rovněž ukázala jako významný zástupný ukazatel cervikálního karcinomu u žen ve věku 15 až 25 let.

##### Profylaktická účinnost proti infekci HPV-16/18 u populace, která se dosud nesetkala s onkogenními HPV typy

Ženy (N = 1 113) byly očkovány ve studii 001, účinnost byla hodnocena až po dobu 27 měsíců. Předem definovaná podskupina žen (N = 776) očkovaných ve studii 001 byla dále sledována ve studii 007 po dobu 6,4 roku (přibližně 77 měsíců) po podání první dávky (střední doba sledování byla 5,9 let). V kontrolní skupině se vyskytlo pět případů 12 měsíců přetrvávající infekce HPV-16/18 (4 HPV-16; 1 HPV-18) a v očkované skupině se ve studii 001 vyskytnul jeden případ HPV-16. Ve studii 007 byla 100% účinnost vakcíny Cervarix proti 12 měsíců přetrvávající infekci HPV-16/18 (95% CI: 80,5; 100). Vyskytlo se šestnáct případů přetrvávající infekce HPV-16 a pět případů přetrvávající infekce HPV-18; všechny případy byly v kontrolní skupině.

Ve studii HPV-023 byly subjekty z brazilské kohorty (N = 437) studie 001/007 sledovány v průměru 8,9 let (standardní odchylka 0,4 roku) po první dávce. Ve studii HPV-023 nebyly při ukončení studie v očkované skupině žádné případy infekce nebo případy histopatologických lézí souvisejících s HPV-16 nebo HPV-18. Ve skupině s placebem byly 4 případy 6 měsíců přetrvávající infekce a 1 případ 12 měsíců přetrvávající infekce. Studie nebyla určena k prokázání rozdílu mezi očkovanou skupinou a skupinou s placebem z hlediska těchto endpointů studie.

#### Profylaktická účinnost proti HPV-16/18 u žen, které se dosud nesetkaly s HPV-16 a/nebo HPV-18

Primární analýzy účinnosti byly ve studii HPV-008 provedeny v kohortě očkované podle protokolu (ATP kohorta: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny a byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 pro HPV typ posuzovaný v analýze). Tato kohorta zahrnovala ženy s normální cytologií nebo nízkým stupněm cytologických změn (low grade cytology) při vstupu do studie a vyloučila pouze ženy se závažným stupněm cytologických změn (high-grade cytology) (0,5 % celkové populace). Případy se započítávaly do ATP kohorty počínaje dnem 1 po 3. dávce vakcíny.

Celkem 74 % žen zařazených do studie se dosud nesetkalo s HPV-16 ani HPV-18 (tj. DNA negativní a séronegativní při vstupu do studie).

Byly provedeny dvě analýzy ve studii HPV-008. Analýza spouštěcí události, byla provedena v ATP kohortě, jakmile bylo dosaženo 36 případů CIN2+ asociovaných s HPV-16/18. Druhá analýza byla provedena na konci studie.

Účinnost vakcíny proti CIN2+ jako primárnímu endpointu na konci studie je shrnuta v tabulce 1. V doplňkové analýze byla účinnost vakcíny Cervarix hodnocena proti CIN3+ lézím asociovaným s HPV-16/18.

**Tabulka 1: Účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně (high-grade léze) asociovaným s HPV-16/18 (ATP kohorta)**

Endpoint HPV-16/18	ATP kohorta <sup>(1)</sup>		
	Analýza na konci studie <sup>(3)</sup>		
	Cervarix (N = 7 338)	Kontrola (N = 7 305)	% účinnosti (95% CI)
	n <sup>(2)</sup>	n	
CIN2+	5	97	94,9 % (87,7; 98,4)
CIN3+	2	24	91,7 % (66,6; 99,1)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině  
n = počet případů

<sup>(1)</sup> ATP: zahrnuje ženy, které obdržely 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 k příslušnému typu HPV (HPV-16 nebo HPV-18)

<sup>(2)</sup> včetně 4 případů CIN2+ a 2 případů CIN3+, u kterých byl v lézi identifikován jiný onkogenní HPV typ společně s HPV-16 nebo HPV-18. Tyto případy byly vyřazeny z analýzy, při které se přiřazoval HPV typ k dané lézi (type assignment analýzy) (viz sekce pod tabulkou).

<sup>(3)</sup> průměrná doba sledování byla 40 měsíců po 3. dávce

V analýze spouštěcích událostí byla účinnost 92,9 % (96,1% CI: 79,9; 98,3) proti CIN2+ a 80 % (96,1% CI: 0,3; 98,1) proti CIN3+. Navíc byla demonstrována statisticky významná účinnost vakcíny proti CIN2+ individuálně spojená s HPV-16 a HPV-18.

Dále byly zkoumány případy s mnohočetnými HPV typy, kde se hodnotily HPV typy za pomoci PCR (polymerázové řetězové reakce) v alespoň jednom ze dvou předcházejících cytologických vzorků. Cílem bylo provést k již detekovaným HPV typům v lézi tzv. typově specifickou analýzu, aby se rozpoznaly HPV typy, které jsou s největší pravděpodobností zodpovědné za lézi. Tato dodatečná „post-hoc“ analýza vyloučila případy (ve vakcinované skupině i v kontrolní skupině), které neměly kauzální souvislost s HPV-16 nebo HPV-18 infekcemi získanými v průběhu klinické studie. Na základě této typově specifické „post-hoc“ analýzy se vyskytl 1 případ CIN2+ ve skupině očkované ve srovnání s 92 případy v kontrolní skupině [účinnost 98,9 % (95% CI: 93,8; 100)] a žádný případ CIN3+ ve skupině očkovaných ve srovnání s 22 případy v kontrolní skupině [účinnost 100 % (95% CI: 81,8; 100)] na konci studie.

V analýze spouštěcích událostí byla v ATP kohortě pozorována účinnost vakcíny proti CIN1 související s HPV-16/18 94,1 % (96,1% CI: 83,4; 98,5). Účinnost vakcíny ve stejné kohortě proti CIN1+ souvisejících s HPV-16/18 byla 91,7 % (96,1% CI: 82,4; 96,7). V analýze na konci studie byla v ATP kohortě účinnost vakcíny proti CIN1 související s HPV-16/18 92,8 % (95% CI: 87,1; 96,4).

V analýze na konci studie byly v ATP kohortě související s HPV-16 nebo HPV-18 pozorovány 2 případy VIN2+ nebo VaIN2+ ve skupině, která obdržela vakcínu a 7 případů v kontrolní skupině. Studie nebyla určena k prokázání rozdílu mezi očkovanou skupinou a skupinou kontrolní z hlediska těchto endpointů studie.

Účinnost vakcíny v ATP kohortě proti virologickým endpointům (6 a 12 měsíců přetrvávající infekce) asociovaným s HPV-16/18 na konci studie je shrnuta v tabulce 2.

**Tabulka 2: Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům souvisejícím s HPV-16/18 (ATP kohorta)**

Endpoint HPV-16/18	ATP kohorta <sup>(1)</sup>		
	Analýza na konci studie <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 7 338)	Kontrola (N = 7 305)	% účinnosti (95% CI)
	n/N	n/N	
<b>6 měsíců přetrvávající infekce</b>	35/7 182	588/7 137	94,3 % (92,0; 96,1)
<b>12 měsíců přetrvávající infekce</b>	26/7 082	354/7 038	92,9 % (89,4; 95,4)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině  
n = počet případů  
<sup>(1)</sup> ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séro negativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 k příslušnému typu HPV (HPV-16 nebo HPV-18)  
<sup>(2)</sup> průměrná doba sledování byla 40 měsíců po 3. dávce

V analýze spouštěcích událostí byly výsledky účinnosti 94,3 % (96,1% CI: 91,5; 96,3) proti 6 měsíců přetrvávající infekci a 91,4 % (96,1% CI: 89,4; 95,4) proti 12 měsíců přetrvávající infekci.

Účinnost proti HPV typu 16 a 18 u žen s prokázanou infekcí HPV-16 nebo HPV-18 při vstupu do studie.

Nebyl žádný důkaz o ochraně před onemocněním vyvolaným HPV typy, na které byly subjekty při vstupu do studie HPV DNA pozitivní. Nicméně jedinci, kteří již byli před očkováním infikováni jedním z typů HPV obsažených ve vakcíně (HPV DNA pozitivní), byli chráněni před klinickým onemocněním způsobeným zbývajícími typy HPV.

Účinnost proti HPV typu 16 a 18 u žen s nebo bez předchozí infekce nebo onemocnění.



Celková očkováná kohorta (total vaccinated cohort, TVC) zahrnovala všechny subjekty, které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny, bez ohledu na jejich HPV DNA status, cytologii a sérologický status na počátku studie. Tato kohorta zahrnovala ženy s nebo bez současné a/nebo předchozí infekce HPV. Případy se započítávaly do TVC kohorty počínaje dnem 1 po první dávce vakcíny. Odhadovaná účinnost je u TVC nižší, kohorta zahrnuje ženy již s existující infekcí/lézemi, u kterých se neočekává, že by byly ovlivněny očkováním vakcínou Cervarix. TVC se může přibližovat obecné populaci žen ve věkovém rozmezí 15 – 25 let.

Účinnost vakcíny v TVC kohortě proti cervikálním lézím vysokého stupně souvisejícím s HPV-16/18, na konci studie je shrnuta v tabulce 3.

**Tabulka 3: Účinnost očkování proti cervikálním lézím vysokého stupně (high-grade) souvisejícím s HPV-16/18 (TVC)**

Endpoint HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analýza na konci studie <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 8 694)	Kontrola (N = 8 708)	% účinnosti (95% CI)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7 % (49,6; 69,5)
CIN3+	51	94	45,7 % (22,9; 62,2)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině  
n = počet případů  
<sup>(1)</sup> TVC: zahrnuje všechny očkové subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu do studie. Tato kohorta zahrnuje ženy s již existující infekcí/lézemi.  
<sup>(2)</sup> průměrná doba sledování byla 44 měsíců po 1. dávce

Účinnost vakcíny v TVC kohortě proti virologickým endpointům (6 a 12 měsíců přetrvávající infekce) asociovaným s HPV-16/18 na konci studie je shrnuta v tabulce 4:

**Tabulka 4: Účinnost vakcíny proti virologickým endpointům souvisejícím s HPV-16/18 (TVC)**

Endpoint HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analýza na konci studie <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Kontrola	% účinnosti (95% CI)
	n/N	n/N	
6 měsíců přetrvávající infekce	504/8 863	1 227/8 870	60,9 % (56,6; 64,8)
12 měsíců přetrvávající infekce	335/8 648	767/8 671	57,5 % (51,7; 62,8)

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině  
n = počet případů  
<sup>(1)</sup> TVC: zahrnuje všechny očkové subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu do studie.  
<sup>(2)</sup> průměrná doba sledování byla 44 měsíců po 1. dávce

#### Celkový dopad očkování na cervikální HPV onemocnění

Ve studii HPV-008 byla incidence cervikálních lézí vysokého stupně srovnávána mezi skupinou, která obdržela placebo, a očkovanou skupinou bez ohledu na typ HPV DNA v lézi. V kohortě TVC a TVC-naivní byla účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně hodnocena na konci studie (tabulka 5).

TVC-naivní kohorta je podmnožinou TVC kohorty a zahrnuje ženy s normální cytologií a ženy, které byly HPV DNA negativní pro 14 onkogenních HPV typů a séronegativní na HPV-16 a HPV-18 při vstupu do studie.

**Tabulka 5: Účinnost vakcíny proti cervikálním lézím vysokého stupně bez ohledu na HPV DNA typ v lézi**

	Analýza na konci studie <sup>(3)</sup>				
	Cervarix		Kontrola		% účinnosti (95% CI)
	N	případy	N	případy	
<b>CIN2+</b>					
TVC-naivní <sup>(1)</sup>	5 466	61	5 452	172	64,9 % (52,7; 74,2)
TVC <sup>(2)</sup>	8 694	287	8 708	428	33,1 % (22,2; 42,6)
<b>CIN3+</b>					
TVC-naivní <sup>(1)</sup>	5 466	3	5 452	44	93,2 % (78,9; 98,7)
TVC <sup>(2)</sup>	8 694	86	8 708	158	45,6 % (28,8; 58,7)
N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině					
<sup>(1)</sup> TVC-naivní: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny), které měly normální cytologii a které byly při vstupu HPV DNA negativní na 14 onkogenních typů HPV a séronegativní na HPV-16 a HPV-18.					
<sup>(2)</sup> TVC: zahrnuje všechny očkované subjekty (které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny) bez ohledu na HPV DNA status, cytologii a sérologický status při vstupu.					
<sup>(3)</sup> průměrná doba sledování byla 44 měsíců po 1. dávce					

V analýze na konci studie Cervarix snižoval nutnost definitivních terapeutických zákroků na čípku děložním (včetně klíčkové elektrochirurgické excize [LEEP], konizace studeným nožem a laserových zákroků) o 70,2 % (95% CI: 57,8; 79,3) u TVC-naivní populace a o 33,2 % (95% CI: 20,8; 43,7) u TVC.

#### Zkřížená protektivní účinnost

Zkřížená protektivní účinnost vakcíny Cervarix proti histopatologickým a virologickým endpointům (perzistentní infekce) byla hodnocena ve studii HPV-008 pro 12 nevakcinálních onkogenních HPV typů. Studie nebyla určena k vyhodnocení účinnosti proti onemocněním způsobeným jednotlivými HPV typy. Analýza účinnosti proti primárnímu endpointu nebyla přesně interpretovatelná z důvodu mnohočetných ko-infekcí v CIN2+ lézích. Na rozdíl od histopatologických endpointů, virologické endpointy byly mnohočetnými infekcemi ovlivněny méně.

U typů HPV-31, 33 a 45 byla prokázána konzistentní zkřížená protektivita proti 6 měsíců přetrvávající infekci a CIN2+ lézím, což byly endpointy ve všech studovaných kohortách.

Účinnost vakcíny na konci studie proti 6 měsíců přetrvávající infekci a CIN 2+ lézím asociovaným s jednotlivými nevakcinálními onkogenními HPV typy je shrnuta v tabulce 6 (ATP kohorta).

**Tabulka 6: Účinnost vakcíny u nevakcinálních onkogenních HPV typů**

HPV typ	ATP <sup>(1)</sup>					
	6 měsíců přetrvávající infekce			CIN2+		
	Cervarix	Kontrola	% účinnosti (95% CI)	Cervarix	Kontrola	% účinnosti (95% CI)
	n	n		n	n	
<b>Typy příbuzné s HPV-16 (A9 druhy)</b>						
HPV-31	58	247	76,8 % (69,0; 82,9)	5	40	87,5 % (68,3; 96,1)
HPV-33	65	117	44,8 % (24,6; 59,9)	13	41	68,3 % (39,7; 84,4)
HPV-35	67	56	-19,8 % (< 0; 17,2)	3	8	62,5 % (< 0; 93,6)
HPV-52	346	374	8,3 % (< 0; 21,0)	24	33	27,6 % (< 0; 59,1)
HPV-58	144	122	-18,3 % (< 0; 7,7)	15	21	28,5 % (< 0; 65,7)

<b>Typy příbuzné s HPV-18 (A7 druhy)</b>						
HPV-39	175	184	4,8 % (< 0; 23,1)	4	16	74,9 % (22,3; 93,9)
HPV-45	24	90	73,6 % (58,1; 83,9)	2	11	81,9 % (17,0; 98,1)
HPV-59	73	68	-7,5 % (< 0; 23,8)	1	5	80,0 % (< 0; 99,6)
HPV-68	165	169	2,6 % (< 0; 21,9)	11	15	26,8 % (< 0; 69,6)
<b>Další typy</b>						
HPV-51	349	416	16,6 % (3,6; 27,9)	21	46	54,4 % (22,0; 74,2)
HPV-56	226	215	-5,3 % (< 0; 13,1)	7	13	46,1 % (< 0; 81,8)
HPV-66	211	215	2,3 % (< 0; 19,6)	7	16	56,4 % (< 0; 84,8)

n = počet případů

<sup>(1)</sup> ATP: zahrnuje ženy, které dostaly 3 dávky vakcíny, byly DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 a DNA negativní v měsíci 6 pro příslušný HPV typ.

Byly spočítány limity intervalu spolehlivosti týkající se účinnosti vakcíny. Pokud se objevuje hodnota 0, tj. dolní hranice CI < 0, účinnost není považována za statistický významnou.

Účinnost proti CIN3 byla prokázána pouze pro HPV-31, a ochrana proti AIS nebyla doložena pro žádný z HPV typů.

#### Klinická účinnost u žen ve věku 26 let a starších

Účinnost vakcíny Cervarix byla posouzena ve dvojité zaslepené, randomizované klinické studii fáze III (HPV-015) tak, že zahrnovala celkové množství 5 778 žen ve věku 26 – 72 let (medián: 37,0 let). Studie byla provedena v Severní Americe, Latinské Americe, Asii a Evropě. Finální analýza byla provedena při ukončení studie 7 let po 1. vakcinaci.

Primárním endpointem byla kombinace virologického a histopatologického ukazatele: šestiměsíční perzistence infekce související s HPV 16/18 a/nebo CIN1+. Primární analýzy účinnosti byly provedeny v ATP skupině a TVC skupině, které zahrnovaly podskupinu až 15 % žen s anamnézou infekce související s HPV nebo s onemocněním (definováno jako dvou nebo více po sobě jdoucích abnormálních stěrů, abnormálních kolposkopií nebo biopsií nebo léčba děložního hrdla po abnormálních stěrech nebo kolposkopických nálezech). Zahrnutí této podskupiny dovolilo posouzení profylaktické účinnosti v populaci, která pravděpodobně odrážela situaci v reálném světě, protože dospělé ženy jsou věkovou skupinou, na kterou je obecně zacílen cervikální screening.

Účinnost vakcíny po vyhodnocení studie je shrnuta v následující tabulce.

Neexistuje žádný důkaz o tom, zda je prevence přetrvávající infekce, která trvá po dobu alespoň 6 měsíců, odpovídajícím zástupným ukazatelem prevence rakoviny děložního hrdla u žen ve věku 26 let a starších.

**Tabulka 7 - Účinnost vakcíny na závěr studie ve studii HPV-015**

Endpoint	ATP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	Cervarix n/N	Kontrola n/N	% Účinnost (96,2% CI)	Cervarix n/N	Kontrola n/N	% Účinnost (96,2% CI)
<b>HPV-16/18</b>						
6M PI a/nebo CIN1+	7/1852	71/1818	90,5 % (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8 % (43,8; 67,0)
6M PI	6/1815	67/1786	91,4 % (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60 % (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7 % (<0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8 % (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8 % (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3 % (51,4; 78,5)
6M PI u subjektů séropozitivních pouze při vstupu do studie	3/851	13/837	78 % (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7 % (6,3; 60,4)
<b>Zkřížená protektivní účinnost</b>						
HPV-31 6MPI	10/2073	29/2090	65,8 % (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29 % (<0; 52,5)
HPV-45 6MPI	9/2106	30/2088	70,7 % (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9 % (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78,4 % (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7 % (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78,7 % (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1 % (32,7; 84,1)
N = počet subjektů v každé skupině N = počet subjektů hlášených alespoň s jednou událostí v každé skupině 6M PI = 6 měsíců přetrvávající infekce CI = Interval spolehlivosti ASC-US = atypické buňky (abnormální cytologie) <sup>(1)</sup> 3 dávky vakcíny, DNA negativní a séronegativní v měsíci 0 (není-li uvedeno) a DNA negativní v měsíci 6 pro odpovídající HPV typ (HPV-16 a/nebo HPV-18) <sup>(2)</sup> alespoň jedna dávka vakcíny, bez ohledu na HPV DNA a sérologický status (není-li uvedeno) v měsíci 0 včetně 15 % subjektů s předchozí anamnézou HPV onemocnění/infekce						

Účinnost proti  $\geq$  ASC-US (abnormální cytologie) spojená s onkogenními nevakcinálními typy byla 37,2% (96,2% CI [21,3; 50,1]) (ATP).

Účinnost proti CIN1+ bez ohledu na typ HPV detekovaný v lézi byla 22,9% (96,2% CI [4,8; 37,7]) (TVC).

Neexistuje důkaz o ochraně proti onemocnění vyvolaném HPV u subjektů ve věku 25 let a starších, kteří byli při vstupu do studie DNA pozitivní a/nebo měli abnormální cytologii.

### Imunogenicitá

#### Imunitní odpověď po základním očkovacím schématu vakcínou Cervarix

Pro HPV vakcíny nebyla v souvislosti s ochranou proti CIN stupně 2 nebo 3 nebo proti přetrvávající infekci spojené s typy HPV obsaženými ve vakcíně určena žádná minimální hladina protilátek.

Protilátková odpověď vůči HPV-16 a HPV-18 byla měřena přímo za použití typově specifického ELISA testu (verze 2, MedImmune methodology, modifikováno firmou GSK), který koreluje s pseudovirionovým neutralizačním testem (PBNA).

Imunogenicitá indukovaná třemi dávkami vakcíny Cervarix byla hodnocena u 5 465 žen ve věku od 9 do 55 let a u více než 800 mužů ve věku 10 až 18 let.

V klinických studiích došlo jeden měsíc po třetí dávce u více než 99 % původně séronegativních subjektů k sérokonverzi u obou HPV typů 16 a 18. Vakcínou indukované IgG geometrické střední titry (GMT) protilátek byly zřetelně nad titry protilátek pozorovanými u žen, které byly předtím infikované, ale u kterých došlo k vyčištění HPV infekce (přirozená infekce). Původně séropozitivní a séronegativní subjekty dosáhly po očkování podobných titrů.

#### Přetrvávání imunitní odpovědi po očkování vakcínou Cervarix

Ve studii 001/007 zahrnující ženy, kterým bylo v době očkování 15 až 25 let, byla po dobu až 76 měsíců po očkování první dávkou hodnocena imunitní odpověď proti HPV-16 a HPV-18. Ve studii 023 (podstudie 001/007) byla imunitní odpověď nepřetržitě hodnocena až do 113 měsíců. 92 subjektů ve skupině očkovaných mělo údaje imunogenicity [M107-M113] v intervalu po očkování první dávkou se střední dobou sledování 8,9 let. 100 % (95% CI: 96,1; 100) žen zůstalo séropozitivních pro HPV-16 a HPV-18 v testu ELISA.

Vakcínou indukované IgG geometrické střední titry protilátek (GMT) dosahovaly u obou typů HPV-16 a HPV-18 vrcholu v 7. měsíci a potom klesaly a dosáhly svého plateau od 18. měsíce až do intervalu [M107-M113]. GMT měřené testem ELISA byly u obou typů HPV-16 a HPV-18 stále ještě nejméně 10krát vyšší než ELISA GMT pozorované u žen, u kterých došlo k zotavení po přirozené HPV infekci.

Ve studii 008 byla imunogenita až do měsíce 48 podobná odpovědi pozorované ve studii 001. Podobný profil kinetiky byl pozorován u neutralizačních protilátek.

V jiné klinické studii (studie 014) provedené u žen ve věku 15 až 55 let došlo po třetí dávce (v 7. měsíci) u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18. Hodnoty GMT však byly u žen starších než 25 let nižší. 470 subjektů (142 ve věku 15-25 let, 172 ve věku 26-45 let a 156 ve věku 46-55 let), které dokončily studii HPV-014 a obdržely 3 dávkové schéma, byli v prodloužené studii HPV-060 sledování po dobu až 10 let. Deset let po podání první dávky bylo 100 % subjektů ve věkové skupině 15-25 let, 99,2 % ve věkové skupině 26-45 let a 96,3 % ve věkové skupině 46-55 let stále séropozitivních na HPV-16 a 99,2 %, 93,7 % a 83,8 % na HPV-18. Ve všech věkových skupinách, zůstaly GMT titry alespoň 5krát až 32krát u HPV-16 a 3krát až 14krát u HPV-18 nad těmito titry přítomnými u žen, které se zbavily přirozené infekce, pro oba antigeny.

#### Důkaz anamnestické (imunitní paměť) odpovědi

Ve studii 024 (podskupina studie 001/007) byla podána provokační dávka vakcíny Cervarix 65 subjektům v průměrném intervalu 6,8 let po podání první dávky vakcíny. Byla pozorována anamnestická imunitní odpověď pro HPV-16 a HPV-18 (vyšetřeno testem ELISA) jeden týden a jeden měsíc po provokační dávce. GMT jeden měsíc po provokační dávce převyšovaly tyto pozorované hodnoty v porovnání s jedním měsícem po základním 3dávkovém očkovacím schématu.

#### Překlenutí účinku vakcíny Cervarix od mladých dospělých žen k dospívajícím

V souhrnných analýzách (HPV-029,-30 & -48), došlo u dívek ve věku 9 let k 99,7% sérokonverzi na typ HPV 16 a 100% sérokonverzi na typ HPV 18 a hlavně došlo k sérokonverzi po třetí dávce (v 7. měsíci) s GMT nejméně 1,4krát a 2,4krát vyšší v porovnání s dívkami ve věku 10 až 14 let a dospívajících a ženami 15 až 25 let.

Ve dvou klinických studiích (HPV-012 & -013) provedených u dívek ve věku 10 až 14 let došlo po třetí dávce (v 7. měsíci) u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18 s GMT nejméně 2krát vyššími v porovnání se ženami ve věku 15 až 25 let.

V klinických studiích (HPV-070 a HPV-048) provedených u dívek ve věku 9 až 14 let, které obdržely 2dávkové očkovací schéma (měsíc 0, 6 nebo měsíc 0, 12) a u mladých žen ve věku 15 – 25 let, které obdržely vakcínu Cervarix podle standardního schématu měsíc 0, 1, 6, došlo jeden měsíc po druhé dávce u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18. Imunitní odpověď po 2 dávkách u dívek ve věku 9 až 14 let byla non-inferiorní k odpovědi po 3. dávce u žen ve věku 15 až 25 let.

Na základě těchto údajů o imunogenicitě je odvozována účinnost vakcíny Cervarix pro věk 9 až 14 let.

#### Trvání imunitní odpovědi u žen ve věku 26 let a starších

Ve fázi III studie (HPV-015) u žen ve věku 26 let a starších všechny subjekty sérokonvertovaly jeden měsíc po třetí dávce. V 84. měsíci, tj. 78 měsíců po ukončení celkového očkovacího schématu, 99,3 % a 95,9 % na začátku séronegativních žen zůstalo séropozitivních pro anti-HPV-16 a anti-HPV-18 protilátky. Všechny v úvodu séropozitivní ženy zůstaly séropozitivní pro oba typy anti-HPV-16 a anti-HPV-18 protilátek. Titry protilátek dosáhly vrcholu v 7. měsíci, pak postupně klesaly až do 18. měsíce, kdy se ustálily do hodnot přítomných až do 84. měsíce.

#### Imunogenicitu u mužů ve věku 10 až 18 let

Imunogenicitu mužů byla posuzována ve 2 klinických studiích HPV-011 (N=173) a HPV-040 (N=556). Data ukázala srovnatelnou imunogenicitu u mužů a žen. Ve studii HPV-011, sérokonverze všech jedinců u obou HPV-16 a 18 a hladiny GMT byly non-inferiorní k těm, které byly pozorovány u žen ve věku 15 až 25 let ve studii HPV-012.

#### Překlenutí klinické účinnosti proti análním lézím a karcinomům

Nebyla provedena žádná studie účinnosti proti análním premaligním lézím s vakcínou Cervarix. Nicméně, studie provedené u dívek ve věku 9 až 14 let (studie HPV-071) a u žen ve věku 18 až 45 let (studie HPV-010) shodně prokázaly vyšší imunitní odpověď u vakcíny Cervarix než u komparátoru, u kterého jsou data k účinnosti proti análním premaligním lézím přesvědčivá a s prokázanou ochranou.

#### Imunogenicitu u žen infikovaných HIV virem

V klinické studii HPV-020, která byla provedena v Jižní Africe, bylo 22 HIV neinfikovaných a 42 HIV infikovaných jedinců (WHO klinické stadium 1; ATP kohorta pro imunogenicitu) očkováno vakcínou Cervarix. Jeden měsíc po třetí dávce (7. měsíc) byli všichni jedinci při použití ELISA assay séropozitivní pro oba typy HPV 16 a 18 a séropozitivita na oba typy HPV 16 a 18 byla setrvalá až do 12. měsíce. Hodnoty GMT byly u HIV infikované skupiny nižší (bez překrývání 95% intervalu spolehlivosti). Klinická významnost tohoto pozorování je nejasná. Funkční protilátky nebyly stanoveny. Nejsou dostupné údaje o ochraně proti perzistentní infekci nebo prekancerózním lézím u HIV infikovaných žen.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Není relevantní.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxicity, toxicity po opakovaném podávání, místní snášenlivosti, vlivu na fertilitu, embryofetální a postnatální toxicitu (až do konce období laktace) neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Sérologické údaje naznačují, že anti-HPV-16 a anti-HPV-18 protilátky prostupují u potkanů v období laktace do mléka. Není však známo, jestli vakcínou indukované protilátky prostupují do lidského mléka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný (NaCl)

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O)

Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

## 6.2 Inkompatibility

Protože chybějí studie kompatibility, nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

## 6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Po vyjmutí z chladničky by měla být vakcína Cervarix podána co nejdříve.

Nicméně, stabilita při uchovávání mimo chladničku byla prokázána po dobu až 3 dnů při teplotě 8 °C až 25 °C nebo až 1 den při teplotě 25 °C až 37 °C. Není-li vakcína použita do konce tohoto období, má být zlikvidována.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pístovou zátkou (butylpryž) s jehlami nebo bez jehel.

Velikosti balení jsou 1 a 10 předplněných injekčních stříkaček s nebo bez jehel.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při uchovávání se ve stříkačce s vakcínou může vytvořit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny.

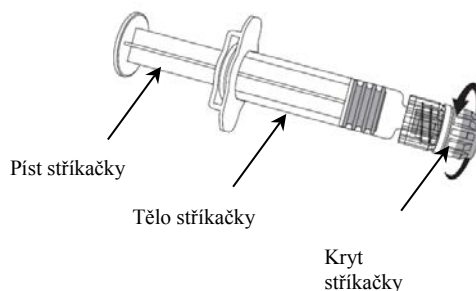
Před aplikací musí být obsah stříkačky před i po protřepání vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje jakékoli cizí částice a/nebo jestli nemá změněný vzhled.

Je-li patrná jakákoliv změna vzhledu, je třeba vakcínu vyřadit.

Vakcína musí být před aplikací řádně protřepána.

### Pokyny k podávání vakcíny předplněnou injekční stříkačkou

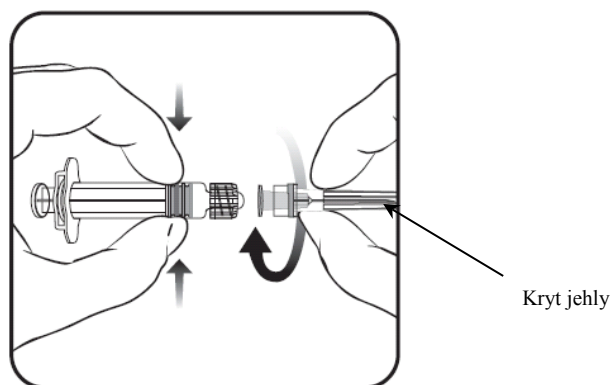
1. V jedné ruce držte **tělo** stříkačky (aniž byste ji drželi za píst) a kryt stříkačky odšroubujte otáčením proti směru hodinových ručiček.



2. Jehlu ke stříkačce připevníte tak, že budete jehlou nasazenou na stříkačku

otáčet po směru hodinových ručiček,  
dokud se nezamkne.

3. Pak odstraňte ochranný kryt jehly,  
což může jít někdy poněkud ztuhá.



4. Aplikujte vakcínu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Belgie

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/419/004  
EU/1/07/419/005  
EU/1/07/419/006  
EU/1/07/419/007  
EU/1/07/419/008  
EU/1/07/419/009

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20.září 2007.  
Datum posledního prodloužení registrace: 17.září 2012.

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.