

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Silgard, injekční suspenze.

Silgard, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.

Očkovací látka proti lidskému papilomaviru [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná).

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně:

Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 6 proteinum L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramů
Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 11 proteinum L1 <sup>2,3</sup>	40 mikrogramů
Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 16 proteinum L1 <sup>2,3</sup>	40 mikrogramů
Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 18 proteinum L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramů

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

<sup>2</sup>L1 protein ve formě viru podobných částic vyrobený v kvasinkách (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (kmen 1895)) rekombinantní DNA technologií.

<sup>3</sup>adsorbovaný na amorfním aluminium-hydroxyfosfát-sulfátu jako adjuvanci (0,225 miligramu Al).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Silgard, injekční suspenze.

Silgard, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.

Před protřepáním může přípravek Silgard vypadat jako čirá tekutina s bílou sraženinou. Po důkladném protřepání je to bílá, zakalená tekutina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Silgard je očkovací látka k použití od věku 9 let k prevenci:

- premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních), premaligních análních lézí, cervikálních karcinomů a análních karcinomů v příčinné souvislosti s jistými onkogenními typy lidského papilomaviru (HPV)
- bradavic genitálu (condyloma acuminata) v příčinné souvislosti se specifickými typy HPV.

Důležité informace o údajích podporujících tuto indikaci viz body 4.4 a 5.1.

Použití přípravku Silgard musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

*Jedinci ve věku 9 až 13 let včetně*

Přípravek Silgard lze podávat podle dvoudávkového schématu (0,5 ml v nultém a šestém měsíci) (viz bod 5.1).

Pokud se druhá dávka očkovací látky podá dříve než 6 měsíců po první dávce, je nutno vždy podat třetí dávku.

Alternativně lze přípravek Silgard podat podle třídávkového schématu (0,5 ml v nultém, druhém a šestém měsíci). Druhou dávku je nutno podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávku je nutno podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky musí být podány během období jednoho roku.

#### *Jedinci ve věku 14 let a starší*

Přípravek Silgard je nutno podat podle třídávkového schématu (0,5 ml v nultém, druhém a šestém měsíci).

Druhou dávku je nutno podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávku je nutno podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky musí být podány během období jednoho roku.

Podávání přípravku Silgard musí probíhat v souladu s oficiálními doporučeními.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Silgard u dětí mladších 9 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje (viz bod 5.1).

Doporučuje se, aby jedincům, jimž je podána první dávka přípravku Silgard, byly podány všechny tři dávky vakcinační řady přípravkem Silgard (viz bod 4.4).

Potřeba podání dávky přeočkování nebyla stanovena.

#### Způsob podání

Očkovací látku je nutno aplikovat intramuskulární injekcí. Preferovaným místem aplikace je oblast deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblast stehna.

Přípravek Silgard nesmí být aplikován intravaskulárně. Ani subkutánní, ani intradermální způsob aplikace nebyl studován. Tyto způsoby podání se nedoporučují (viz bod 6.6).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Jedinci, u nichž se po podání dávky přípravku Silgard objeví příznaky hypersenzitivity, nesmí další dávku přípravku Silgard dostat.

Podávání přípravku Silgard musí být odloženo u jedinců trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost lehké infekce, jako je lehká infekce horních cest dýchacích, nebo horečka nízkého stupně však nejsou kontraindikací pro imunizaci.

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

Při rozhodování o vakcinaci jednotlivce se musí vzít v potaz riziko, že již byl vystaven působení HPV, a potenciální přínos, který může z vakcinace mít.

Stejně jako u všech injekčních očkovacích látek musí být pro případ vzácných anafylaktických reakcí po aplikaci očkovací látky snadno k dispozici odpovídající léčebná opatření.

Po každém očkování, někdy i před ním, může v důsledku psychogenní reakce na vpich jehly dojít k synkopě (mdlobám), někdy s pádem, zejména u dospívajících jedinců. Při probírání se z mdlob se mohou objevit některé neurologické projevy, jako jsou přechodné poruchy vidění, parestézie, tonicko–klonické pohyby končetin. Očkování by proto měli být přibližně 15 minut po podání očkovací látky sledováni. Je potřeba zavést opatření proti úrazům v důsledku mdlob.

Stejně jako u jiných očkovacích látek nemusí očkování přípravkem Silgard zajistit ochranu všem očkovaným.

Přípravek Silgard rovněž poskytne ochranu pouze proti onemocněním, jejichž příčinou je HPV typu 6, 11, 16 a 18 a v omezeném rozsahu proti onemocněním, jejichž příčinou jsou některé příbuzné typy HPV (viz bod 5.1). Proto se i nadále musí používat vhodná opatření proti sexuálně přenosným onemocněním.

Přípravek Silgard je určen pouze k profylaktickým účelům a na aktivní infekce HPV nebo prokázané klinické onemocnění nemá žádný vliv. Neprokázalo se, že by měl přípravek Silgard terapeutický efekt. Očkovací látka proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu, cervikálních, vulválních a vaginálních dysplastických lézí vysokého stupně nebo genitálních bradavic. Není také určena k prevenci rozvoje jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV.

Přípravek Silgard nezabraňuje vzniku lézí navozených typem HPV, který je součástí očkovací látky, u jedinců v době vakcinace takovým typem již infikovaných (viz bod 5.1).

Při použití přípravku Silgard u dospělých žen je nutno vzít v úvahu prevalenci variability typu HPV v různých geografických oblastech.

Vakcinace nenahrazuje rutinní cervikální screening. Protože žádná očkovací látka není účinná na 100 % a přípravek Silgard nezajišťuje ochranu proti každému typu HPV ani proti již existující HPV infekci, zůstává rutinní cervikální screening kriticky důležitý a je nutné dodržovat místní doporučení.

Bezpečnost a imunogenita očkovací látky byly hodnoceny u jedinců ve věku od 7 do 12 let s prokázanou infekcí virem lidské imunodeficiencie (HIV) (viz bod 5.1). Jedinci se sníženou imunitní reakcí v důsledku buď silné imunosupresivní léčby, genetické poruchy nebo jiných příčin nemusí na očkovací látku zareagovat.

Tuto očkovací látku je nutno podávat opatrně jedincům s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání takovým jedincům může dojít ke krvácení.

V současnosti probíhají dlouhodobé ověřovací studie mající za cíl stanovit délku trvání ochrany (viz bod 5.1).

Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti, imunogenitě ani účinnosti, které by podporovaly záměnu přípravku Silgard za očkovací látky, které nechrání proti stejným typům HPV, v průběhu očkování. Proto je důležité se řídit tím, že pro celé dávkovací schéma má být předepisována jen jedna očkovací látka.

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

Jedinci, kteří dostali imunoglobulin nebo krevní deriváty během 6 měsíců před první dávkou očkovací látky, byli ve všech klinických studiích vyřazeni.

##### Použití spolu s dalšími očkovacími látkami

Při podání přípravku Silgard ve stejnou dobu (ale při podání očkovacích látek do různých injekčních míst) s očkovací látkou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nedošlo k zásahu do imunitní

odpovědi na HPV typy. Míra séroprotektce (poměrná část jedinců, kteří dosáhli séroprotektivních hladin protilátek proti HBs  $\geq 10$  mIU/ml) se nezměnila (96,5 % pro souběžné očkování a 97,5 % pro samostatné očkování proti hepatitidě B). Geometrické průměrné hodnoty titrů protilátek proti HBs byly nižší při současném podávání, nicméně klinická významnost tohoto zjištění není známa.

Přípravek Silgard lze podávat současně s kombinovanou posilovací (booster) očkovací látkou obsahující difterii (d) a tetanus (T) buď s pertusí [acelulární komponenta] (ap) a/nebo s poliomyelitis [inaktivovaná] (IPV) (očkovací látky dTap, dT-IPV, dTap-IPV) bez významné interference s protilátkovou odpovědí na kteroukoli ze složek kterékoli z vakcín. Ve skupině, kde byly očkovací látky podávány současně, byl však pozorován trend k nižším anti-HPV GMTs. Klinický význam tohoto pozorování není znám. To je založeno na výsledcích klinické studie, kde byla s první dávkou přípravku Silgard podána kombinovaná očkovací látka dTap-IPV (viz bod 4.8).

Současné podávání přípravku Silgard s jinými očkovacími látkami, než jsou očkovací látky uvedené výše, nebylo studováno.

#### Použití s hormonální antikoncepcí

V klinických studiích používalo v době vakcinace hormonální antikoncepci 57,5 % žen ve věku 16 až 26 let a 31,2 % žen ve věku 24 až 45 let, jimž byl podán přípravek Silgard. Nezdálo se, že by použití hormonální antikoncepce ovlivnilo imunitní odpověď na přípravek Silgard.

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

#### Těhotenství

Zvláštní studie s očkovací látkou u těhotných žen nebyly provedeny. Během vývojového programu 3 819 žen (očkovací látka = 1 894 oproti placebo = 1 925) uvedlo alespoň jedno těhotenství. V typech anomálií ani v podílech těhotenství s výskytem nežádoucích účinků nebyly žádné významné rozdíly mezi jedinci léčenými přípravkem Silgard a jedinci léčenými placebem. Tyto údaje získané na těhotných ženách (více než 1 000 exponovaných výstupů) nenaznačují žádnou malformační ani fetoneonatalní toxicitu.

Údaje o podávání přípravku Silgard v průběhu těhotenství neprokázaly žádný bezpečnostní signál. Tyto údaje však nejsou dostatečné pro doporučení používání přípravku Silgard v průběhu těhotenství. Očkování je nutno odložit na dobu po ukončení těhotenství.

#### Kojení

U kojících matek, jimž byl během vakcinačního období v klinických studiích podán přípravek Silgard nebo placebo, byl podíl výskytu nežádoucích reakcí u matek a kojených dětí u vakcinované a placebové skupiny srovnatelný. Navíc byla vakcinační imunogenita srovnatelná u kojících matek a u žen, které v době aplikace očkovací látky nekojily.

Přípravek Silgard lze tedy podávat během kojení.

#### Fertilita

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky pokud jde o reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na samčí plodnost (viz bod 5.3).

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

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### A. Souhrn bezpečnostního profilu

V 7 klinických studiích (6 kontrolovaných placebem) byl jedincům podáván přípravek Silgard nebo placebo v den zařazení a pak přibližně za 2 a za 6 měsíců. Několik jedinců (0,2 %) ukončilo studii pro nežádoucí účinky. Bezpečnost byla ve studiích hodnocena buď v celé hodnocené populaci (6 studií) nebo v předem definované podskupině (jedna studie) hodnocené populace dohledem ve formě očkovacích kartiček (vaccination report card, VRC) po dobu 14 dnů po každé injekci přípravku Silgard nebo placebo. Pomocí těchto kartiček bylo sledováno 10 088 jedinců (6 995 žen ve věku 9 až 45 let a 3 093 mužů ve věku 9 až 26 let v době zařazení), jimž byl aplikován přípravek Silgard, a 7 995 jedinců (5 692 žen a 2 303 mužů), kteří dostali placebo.

Nejčastějšími pozorovanými nežádoucími účinky byly reakce v místě injekce (77,1 % očkovaných během 5 dnů po kterékoli očkovací návštěvě) a bolest hlavy (16,6 % očkovaných). Tyto nežádoucí účinky byly obvykle mírné nebo středně závažné.

### B. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

#### Klinické studie

Dále uvedená tabulka 1 udává nežádoucí reakce v souvislosti s aplikací očkovací látky, které byly pozorovány u příjemců přípravku Silgard s frekvencí alespoň 1,0 % a s četností vyšší než u jedinců, kteří dostávali placebo. Jsou seřazeny na základě hlediska četnosti podle následující zvyklosti:

[Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ )]

#### Zkušenosti po uvedení na trh

Dále uvedená tabulka 1 rovněž zahrnuje další nežádoucí účinky, které byly spontánně hlášeny po celosvětovém uvedení přípravku Silgard na trh. Jelikož jsou tyto účinky hlášeny dobrovolně z populace nejisté velikosti, není vždy možné spolehlivě odhadnout jejich četnost ani stanovit příčinnou souvislost s expozicí očkovací látky. Proto je četnost těchto nežádoucích účinků kvalifikována jako "není známo".

Tabulka 1: Nežádoucí účinky po podání přípravku Silgard v klinických hodnoceních a v peregistračním sledování

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí příhody
Infekce a infestace	Není známo	Celulitida v místě aplikace injekce*
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Idiopatická trombocytopenická purpura*, lymfadenopatie*
Poruchy imunitního systému	Není známo	Hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí*
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Není známo	Akutní diseminovaná encefalomyelitida*, závrat <sup>1</sup> *, Guillain-Barrého syndrom*, synkopa, někdy doprovázená tonicko-klonickými pohyby*
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea
	Není známo	Zvracení*

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí příhody
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Bolest v končetinách
	Není známo	Artralgie*, myalgie*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	V místě injekce: erytém, bolest, otok
	Časté	Pyrexie V místě injekce: hematom, svědění
	Není známo	Astenie*, zimnice*, únava*, celkový pocit nemoci*

\* Nežádoucí účinky po uvedení na trh (četnost nelze z dostupných údajů určit).

<sup>1</sup> Během klinických studií byla závrat' pozorována jako častý nežádoucí účinek u žen. U mužů nebyla závrat' pozorována u příjemců očkovací látky s vyšší četností, než u příjemců placeba.

Navíc byly v klinických studiích pozorovány nežádoucí reakce s frekvencemi nižšími než 1 %, které byly zkoušejícím posouzeny jako související s očkovací látkou nebo placebem.

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Velmi vzácné: bronchospasmus.

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Vzácné: kopřivka.

Devět případů (0,06 %) kopřivky bylo hlášeno ve skupině léčené přípravkem Silgard a 20 případů (0,15 %) bylo pozorováno ve skupině dostávající placebo s adjuvans.

V klinických studiích hlásili jedinci v populaci, která sledovala bezpečnost, jakékoli nové zdravotní okolnosti v průběhu dalšího sledování. Z 15 706 jedinců dostávajících přípravek Silgard a 13 617 jedinců dostávajících placebo, bylo hlášeno 39 případů nespecifické artritidy/artropatie, 24 případů ve skupině léčené přípravkem Silgard a 15 ve skupině s placebem.

V klinické studii u 843 zdravých dospívajících mužů a žen ve věku 11 až 17 let se prokázalo, že při podání první dávky přípravku Silgard současně s kombinovanou posilovací (booster) očkovací látkou proti difterii, tetanu, pertusi [acelulární komponenta] a poliomyelitidě [inaktivovaná] došlo k častějšímu výskytu otoku v místě injekce a bolesti hlavy. Pozorované rozdíly byly < 10 % a u většiny jedinců hodnocení byly nežádoucí účinky hlášeny jako mírné až středně závažné intenzity.

#### 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**

Byly hlášeny případy podání vyšších než doporučených dávek přípravku Silgard.

Obecně byl profil nežádoucích účinků uváděný při předávkování srovnatelný s doporučenými jednotlivými dávkami přípravku Silgard.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: virová vakcína, ATC kód: J07BM01

## *Mechanismus účinku*

Přípravek Silgard je adjuvovaná neinfekční rekombinantní kvadrivalentní očkovací látka připravená z vysoce čištěných, viru podobných částic (virus-like particles, VLPs) velkého kapsidového proteinu L1 HPV typu 6, 11, 16 a 18. VLPs neobsahují virovou DNA, nemohou infikovat buňky, množit se nebo způsobovat onemocnění. HPV jsou nakažlivé pouze pro lidi, ale studie na zvířatech s podobnými papilomaviry naznačují, že účinnost očkovací látky s L1 VLP je zprostředkována rozvojem humorální imunitní odpovědi.

Odhaduje se, že HPV 16 a HPV 18 jsou odpovědné za přibližně 70 % cervikálních karcinomů a 75 až 80 % análních karcinomů; 80 % adenokarcinomů in situ (AIS); 45–70 % cervikálních intraepiteliálních neoplazií vysokého stupně (CIN 2/3); 25 % cervikálních intraepiteliálních neoplazií nízkého stupně (CIN 1); přibližně 70 % vulválních (VIN 2/3) a vaginálních (VaIN 2/3) intraepiteliálních neoplazií vysokého stupně související s HPV a 80 % análních intraepiteliálních neoplazií vysokého stupně (AIN 2/3) souvisejících s HPV. HPV 6 a 11 jsou odpovědné za přibližně 90 % genitálních bradavic a za 10 % cervikální intraepiteliální neoplazie nízkého stupně (CIN 1). CIN 3 a AIS jsou přijaty jako bezprostřední prekurzory invazivního cervikálního karcinomu.

Termín "premaligní genitální léze" v bodě 4.1 odpovídá termínům cervikální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (CIN 2/3), vulvální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (VIN 2/3) a vaginální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (VaIN 2/3).

Termín „premaligní anální léze“ v části 4.1 odpovídá anální intraepiteliální neoplazii vysokého stupně (AIN 2/3).

Tato indikace je založena na průkazu účinnosti přípravku Silgard u žen ve věku 16 až 45 let a u mužů ve věku 16 až 26 let a na průkazu imunogenity přípravku Silgard u dětí ve věku 9 až 15 let a dospívajících.

## *Klinické studie*

### Účinnost u žen ve věku 16 až 26 let

Účinnost přípravku Silgard byla hodnocena u žen ve věku 16 až 26 let ve 4 placebem kontrolovaných, dvojité slepých randomizovaných klinických studiích fáze II a III, zahrnujících celkem 20 541 žen, které byly zařazeny a vakcinovány bez předchozího screeningu na infekci HPV.

Primární kritéria hodnocení účinnosti zahrnovala vulvální a vaginální léze (genitální bradavice, VIN, VaIN) a CIN všech stupňů a cervikální karcinomy vyvolané HPV typu 6, 11, 16 nebo 18 (protokol 013, FUTURE I), CIN 2/3 a AIS a cervikální karcinomy vyvolané HPV typu 16 nebo 18 (protokol 015, FUTURE II), přetrvávající infekce a onemocnění vyvolané HPV typu 6, 11, 16 nebo 18 (protokol 007) a přetrvávající infekce vyvolané HPV typu 16 (protokol 005). Primární analýzy účinnosti zaměřené na typy HPV obsažené v očkovací látce (HPV typu 6, 11, 16 a 18) byly provedeny u populace pacientů, kteří dodrželi protokol studie (per-protocol efficacy – PPE) (tj. všechny 3 dávky podány během jednoho roku po zařazení, žádné velké odchylky od protokolu a naivita vůči relevantním typům HPV od doby před podáním 1. dávky do uplynutí jednoho měsíce od podání 3. dávky (7. měsíc)).

Jsou předloženy výsledky hodnocení účinnosti z kombinované analýzy protokolů studie. Účinnost u CIN 2/3 nebo AIS související s HPV 16/18 je založena na údajích z protokolů 005 (pouze kritéria účinnosti související s HPV 16), 007, 013 a 015. Účinnost u všech ostatních kritérií účinnosti je založena na protokolech 007, 013 a 015. Medián trvání následného pozorování u těchto studií byl 4,0; 3,0; 3,0 a 3,0 roku pro protokol 005, protokol 007, protokol 013 a protokol 015, v uvedeném pořadí. Medián trvání následného pozorování u kombinovaných protokolů (005, 007, 013 a 015) byl 3,6 roku. Výsledky jednotlivých studií podporují výsledky z kombinované analýzy. Přípravek Silgard byl

účinný proti onemocnění HPV způsobenému každým ze čtyř vakcinačních typů HPV. Na konci studie byli jedinci zařazení do dvou studií fáze III (protokol–013 a protokol–015) následně pozorováni po dobu až 4 let (medián 3,7 roku).

Cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN) stupně 2/3 (střední až vysoký stupeň dysplazie) a adenokarcinom in situ (AIS) byly v klinických studiích použity jako zástupný klinický ukazatel pro cervikální karcinom.

V dlouhodobém prodloužení studie podle Protokolu 015 bylo sledováno 2 084 žen, jež byly v době očkování přípravkem Silgard v základní studii ve věku 16 až 23 let. V PPE populaci nebyly během přibližně 12 let pozorovány žádné případy onemocnění způsobených HPV (CIN vysokého stupně související s typy HPV 6, 11, 16 nebo 18). V této studii bylo statisticky prokázáno trvání ochrany po dobu přibližně 10 let.

#### Účinnost u žen, které nepřišly do kontaktu s příslušnými HPV typy použitými v očkovací látce

Účinnost se začala měřit po návštěvě v 7. měsíci. Celkově 73 % hodnocených žen nepřišlo v době zařazení do kontaktu (PCR negativní a séronegativní) s ani jedním ze 4 typů HPV.

Výsledky hodnocení účinnosti u relevantních kritérií účinnosti analyzovaných 2 roky po zařazení do studie a na konci studie (medián trvání následného pozorování = 3,6 roku) v populaci pacientů, kteří dodrželi protokol, jsou uvedeny v Tabulce 2.

V doplňkové analýze byla účinnost přípravku Silgard vyhodnocena proti CIN 3 a AIS souvisejícími s HPV 16/18.

*Tabulka 2: Analýza účinnosti přípravku Silgard proti cervikálním lézím vysokého stupně v PPE populaci*

	Silgard	Placebo	% účinnosti po 2 letech (95% CI)	Silgard	Placebo	% účinnosti *** na konci studie (95% CI)
	Počet případů	Počet případů		Počet případů	Počet případů	
	Počet jedinců*	Počet jedinců*		Počet jedinců*	Počet jedinců*	
<b>CIN 2/3 nebo AIS související s HPV 16/18</b>	0 8 487	53 8 460	100,0 (92,9–100,0)	2** 8 493	112 8 464	98,2 (93,5–99,8)
<b>CIN 3 související s HPV 16/18</b>	0 8 487	29 8 460	100 (86,5–100,0)	2** 8 493	64 8 464	96,9 (88,4–99,6)
<b>AIS související s HPV 16/18</b>	0 8 487	6 8 460	100 (14,8–100,0)	0 8 493	7 8 464	100 (30,6–100,0)

\*Počet jedinců alespoň s jednou následnou návštěvou po 7. měsíci

\*\*Na základě virologických důkazů je pravděpodobné, že první případ CIN 3 u pacientky chronicky infikované HPV 52 je v příčinné souvislosti s HPV 52. Pouze u 1 z 11 vzorků byl zjištěn HPV 16 (ve 32,5 měsíci), přičemž v tkáni získané při konizaci elektrickou kličkou (LEEP – Loop Electro-Excision Procedure) nebyl detekován. Ve druhém případě CIN 3 pozorovaném u pacientky infikované HPV 51 1. den (ve 2 z 9 vzorků) byl v biotickém materiálu získaném v 51. měsíci detekován (v 1 z 9 vzorků) HPV 16 a ve 3 z 9 vzorků byl v 52. měsíci ve tkáni získané při konizaci elektrickou kličkou detekován HPV 56.

\*\*\*Pacientky byly sledovány po dobu až 4 let (medián 3,6 roku).

Poznámka: bodové odhady a intervaly spolehlivosti (konfidenční interval) jsou upraveny na osobo-čas doby následného sledování.



Na konci studie a v kombinovaných protokolech,

- účinnost přípravku Silgard proti CIN 1 související s HPV typu 6, 11, 16, 18 byla 95,9 % (95% CI: 91,4–98,4),
- účinnost přípravku Silgard proti CIN (1, 2, 3) nebo AIS související s HPV typu 6, 11, 16, 18 byla 96,0 % (95% CI: 92,3–98,2),
- účinnost přípravku Silgard proti VIN 2/3 a VaIN 2/3 související s HPV typu 6, 11, 16, 18 byla 100 % (95% CI: 67,2–100), respektive 100 % (95% CI: 55,4–100),
- účinnost přípravku Silgard proti genitálním bradavicím souvisejícím s HPV typu 6, 11, 16, 18 byla 99,0 % (95% CI: 96,2–99,9).

V protokolu 012 účinnost přípravku Silgard proti infekci přetrvávající 6 měsíců dle definice [vzorky pozitivní při dvou nebo více po sobě jdoucích návštěvách, mezi kterými je odstup 6 měsíců ( $\pm$  1 měsíc) nebo delší] ve vztahu k HPV 16 byla 98,7 % (95% CI: 95,1–99,8), respektive 100,0 % (95% CI: 93,2–100,0) u HPV 18, po následném pozorování po dobu až 4 let (střední hodnota sledování 3,6 roku). V případě infekce přetrvávající 12 měsíců dle definice byla účinnost proti HPV 16 100,0 % (95% CI: 93,9–100,0), respektive 100,0 % (95% CI: 79,9–100,0) u HPV 18.

#### Účinnost 1. den u žen s prokázanou infekcí nebo onemocněním HPV typu 6, 11, 16 nebo 18

Nejsou žádné důkazy o ochraně před onemocněním vyvolaným vakcinačními typy HPV, na které byly ženy první den PCR pozitivní. Ženy, které již byly před očkováním infikovány jedním nebo více HPV typy, na které je očkovací látka zaměřena, byly chráněny před klinickým onemocněním způsobeným zbývajícími HPV typy, na které je očkovací látka zaměřena.

#### Účinnost u žen s předchozí infekcí nebo onemocněním způsobeným HPV typu 6, 11, 16 nebo 18 nebo bez nich

Modifikovaná populace podle původního léčebného záměru (intention to treat, ITT) zahrnovala ženy bez ohledu na výchozí HPV stav 1. den, kterým byla podána alespoň jedna vakcinační dávka a u kterých bylo počítání případů zahájeno 1 měsíc po 1. dávce. Tato populace se blíží celkové populaci žen s ohledem na výskyt infekce nebo onemocnění HPV při zařazení. Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 3.

Tabulka 3: Účinnost přípravku Silgard při cervikálních lézích vysokého stupně v modifikované ITT populaci zahrnující ženy bez ohledu na výchozí HPV stav

	Silgard	Placebo	% účinnosti** po 2 letech (95 % CI)	Silgard	Placebo	% účinnosti** na konci studie (95 % CI)
	Počet případů	Počet případů		Počet případů	Počet případů	
	Počet jedinců*	Počet jedinců*		Počet jedinců*	Počet jedinců*	
<b>CIN 2/3 nebo AIS související s HPV 16 nebo HPV 18</b>	122 9 831	201 9 896	39,0 (23,3–51,7)	146 9 836	303 9 904	51,8 (41,1–60,7)
<b>CIN 3 související s HPV 16/18</b>	83 9 831	127 9 896	34,3 (12,7–50,8)	103 9 836	191 9 904	46,0 (31,0–57,9)
<b>AIS související s HPV 16/18</b>	5 9 831	11 9 896	54,3 (< 0–87,6)	6 9 836	15 9 904	60,0 (<0–87,3)

\*Počet jedinců alespoň s jednou následnou návštěvou po 30 dnech po 1. dni

\*\*Procento účinnosti je vypočítáno z kombinovaných protokolů. Účinnost u CIN 2/3 nebo AIS souvisejících s HPV 16/18 je založena na údajích z protokolů 005 (pouze kritéria hodnocení související s 16), 007, 013 a 015. Pacientky byly sledovány po dobu až 4 let (medián 3,6 roku).

Poznámka: bodové odhady a intervaly spolehlivosti (konfidenční interval) jsou upraveny na osobo-čas doby následného sledování.

V kombinovaných protokolech na konci studie byla účinnost proti VIN 2/3 související s HPV typy 6, 11, 16, 18 73,3 % (95% CI: 40,3–89,4), proti VaIN 2/3 související s HPV typy 6, 11, 16, 18 byla 85,7 % (95% CI: 37,6–98,4) a proti genitálním bradavicím souvisejícím s HPV typy 6, 11, 16, 18 byla 80,3 % (95% CI: 73,9–85,3).

Celkem 12 % kombinované studované populace mělo abnormální Pap test ukazující na CIN 1. den. U žen s abnormálním Pap testem 1. den, které k 1. dni nepřišly do kontaktu s příslušnými typy HPV, na které je očkovací látka zaměřena, zůstala účinnost očkovací látky vysoká. U žen s abnormálním Pap testem k 1. dni, které již 1. den byly infikovány příslušnými typy HPV, nebyla účinnost očkovací látky zjištěna.

#### Ochrana proti celkové zátěži cervikálními onemocněními způsobenými HPV u žen ve věku 16 až 26 let

Bylo vyhodnoceno působení přípravku Silgard proti celkovému riziku cervikálního onemocnění způsobeného HPV (tj. onemocnění způsobené jakýmkoli typem HPV), přičemž se začalo 30 dní po první dávce u 17 599 subjektů zařazených do dvou studií účinnosti fáze III (protokoly 013 a 015). Mezi ženami, které nebyly dosud 14 běžným typům HPV vystaveny a které měly 1. den negativní Pap test, snížilo podání přípravku Silgard na konci studie incidenci CIN 2/3 nebo AIS způsobených vakcinačními nebo nevakcinačními typy HPV o 42,7 % (95% CI: 23,7–57,3) a genitálních bradavic o 82,8 % (95% CI: 74,3–88,8).

V modifikované ITT populaci byly přínosy očkovací látky s ohledem na celkovou incidenci CIN 2/3 nebo AIS (způsobených kterýmkoli typem HPV) a genitálních bradavic mnohem nižší, přičemž snížení představovalo 18,4 % (95% CI: 7,0–28,4), respektive 62,5 % (95% CI: 54,0–69,5), protože přípravek Silgard nemá vliv na průběh infekcí nebo onemocnění, které jsou při zahájení vakcinace již přítomny.

## Vliv na postupy definitivní cervikální léčby

Na 18 150 jedincích zařazených v protokolu 007, protokolech 013 a 015 bylo vyhodnoceno působení přípravku Silgard na četnost postupů definitivní cervikální léčby bez ohledu na kauzální typy HPV. V populaci, která se dosud s HPV nesečkala (nesečkala se se 14 běžnými typy HPV a měla negativní Pap test v 1. dnu), snižoval na konci studie přípravek Silgard podíl žen, které se podrobily postupu definitivní cervikální léčby (konizace elektrickou kličkou (Loop Electro-Excision Procedure) nebo konizace studeným nožem (Cold-Knife Conization)) o 41,9 % (95% CI: 27,7–53,5). V populaci podle původního léčebného záměru bylo odpovídající snížení 23,9 % (95% CI: 15,2–31,7).

## Zkřížená ochrana

Účinnost přípravku Silgard proti CIN (jakéhokoli stupně) a CIN 2/3 nebo AIS způsobeným 10 typy HPV neobsaženými v očkovací látce (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), které jsou strukturně příbuzné k HPV 16 nebo HPV 18, byla vyhodnocena v databázi kombinované účinnosti fáze III (N = 17 599) po následném pozorování s mediánem doby 3,7 roku (na konci studie). Byla měřena účinnost proti kritériím onemocnění způsobenými předem definovanými kombinacemi typů HPV neobsažených v očkovací látce. Studie nebyly navrženy k vyhodnocení účinnosti proti onemocněním způsobeným jednotlivými typy HPV.

Primární analýza byla provedena u typově specifických populací, které vyžadovaly, aby ženy byly negativní na analyzované typy, ale které mohly být pozitivní na jiné typy HPV (96 % celkové populace). Primární časová analýza po 3 letech neukázala statistickou významnost pro předem specifikovaná kritéria hodnocení. Výsledky konečné závěrečné studie pro kombinovanou incidenci CIN 2/3 nebo AIS v této populaci po následném pozorování po mediánu doby 3,7 let jsou uvedeny v Tabulce 4. Pro kombinovaná kritéria hodnocení byla statisticky významná účinnost proti onemocněním prokázána proti typům HPV fylogeneticky příbuzným s HPV 16 (zejména HPV 31), zatímco nebyla zjištěna statisticky významná účinnost pro typy HPV fylogeneticky příbuzné s HPV 18 (včetně HPV 45). Pro 10 jednotlivých typů HPV byla statisticky významná účinnost pozorována pouze pro HPV 31.

*Tabulka 4: Výsledky CIN 2/3 nebo AIS u jedinců bez dosavadního výskytu typově specifikovaného HPV<sup>†</sup> (výsledky na konci studie)*

Bez dosavadního výskytu $\geq 1$ typu HPV				
Složené kritérium účinnosti	Silgard	Placebo	% účinnosti	95% interval spolehlivosti
	případy	případy		
(HPV 31/45) <sup>‡</sup>	34	60	43,2 %	12,1–63,9
(HPV31/33/45/52/58) <sup>§</sup>	111	150	25,8 %	4,6–42,5
10 typů HPV proti kterým není očkovací látka zaměřena <sup>  </sup>	162	211	23,0 %	5,1–37,7
Typy příbuzné HPV 16 (druhy A9)	111	157	29,1 %	9,1–44,9
HPV 31	23	52	55,6 %	26,2–74,1 <sup>†</sup>
HPV 33	29	36	19,1 %	<0–52,1 <sup>†</sup>
HPV 35	13	15	13,0 %	<0–61,9 <sup>†</sup>
HPV 52	44	52	14,7 %	<0–44,2 <sup>†</sup>
HPV 58	24	35	31,5 %	<0–61,0 <sup>†</sup>
Typy příbuzné HPV 18 (druhy A7)	34	46	25,9 %	<0–53,9
HPV 39	15	24	37,5 %	<0–69,5 <sup>†</sup>
HPV 45	11	11	0,0 %	<0–60,7 <sup>†</sup>
HPV 59	9	15	39,9 %	<0–76,8 <sup>†</sup>

Bez dosavadního výskytu $\geq 1$ typu HPV				
Složené kritérium účinnosti	Silgard	Placebo	% účinnosti	95% interval spolehlivosti
	případy	případy		
Druhy A5 (HPV 51)	34	41	16,3 %	<0–48,5 <sup>†</sup>
Druhy A6 (HPV 56)	34	30	-13,7 %	<0–32,5 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> Studie nebyly navrženy k vyhodnocení účinnosti proti onemocněním způsobeným jednotlivými typy HPV.

<sup>‡</sup> Účinnost byla založena na snížení počtu CIN 2/3 nebo AIS souvisejících s HPV 31

<sup>§</sup> Účinnost byla založena na snížení počtu CIN 2/3 nebo AIS souvisejících s HPV 31, 33, 52 a 58

<sup>||</sup> Zahrnuje typy HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 a 59 v očkovací látce neobsažené, které byly identifikovány stanovením.

### Účinnost u žen ve věku 24 až 45 let

Účinnost přípravku Silgard u žen ve věku 24 až 45 let byla hodnocena v jedné placebem kontrolované, dvojitě zaslepené, randomizované studii fáze III (Protokol 019, FUTURE III) zahrnující celkem 3 817 žen, které byly zařazeny a vakcinovány bez předcházejícího screeningu na přítomnost infekce HPV.

Primární kritéria hodnocení zahrnovala kombinovanou incidenci přetrvávající infekce související s HPV 6, 11, 16 nebo 18 a kombinovanou incidenci přetrvávající infekce související s HPV 16 nebo HPV 18 (6měsíční definice), genitálních bradavic, vulválních a vaginálních lézí, CIN jakéhokoli stupně, AIS a cervikálních karcinomů. Medián trvání následného pozorování byl v této studii 4 roky.

V dlouhodobém prodloužení studie podle Protokolu 019 bylo sledováno 685 žen, jež byly v době očkování přípravkem Silgard v základní studii ve věku 24 až 45 let. V PPE populaci nebyly během 10,2 roku (medián doby následného sledování byl 9,2 roku) pozorovány žádné případy onemocnění způsobených HPV (CIN jakéhokoli stupně a genitální bradavice související s typy HPV 6, 11, 16 nebo 18).

### Účinnost u žen, které nepřišly do kontaktu s příslušnými HPV typy použitými v očkovací látce

Primární analýzy účinnosti byly provedeny u populace pacientů, kteří dodrželi protokol studie (per-protocol efficacy – PPE) (tj. všechny 3 vakcinace do jednoho roku po zařazení, žádné velké odchylky od protokolu a žádný kontakt s relevantním(i) typem(typy) HPV před první dávkou a jeden měsíc po třetí dávce (7. měsíc)). Měření účinnosti bylo zahájeno po návštěvě v 7. měsíci. Celkově bylo při zařazení do studie 67 % jedinců bez kontaktu se všemi 4 typy HPV (PCR negativní a séronegativní).

Účinnost přípravku Silgard proti kombinované incidenci přetrvávající infekce související s HPV 6, 11, 16 nebo 18, genitálních bradavic, vulválních a vaginálních lézí, CIN jakéhokoli stupně, AIS a cervikálních karcinomů byla 88,7 % (95% CI: 78,1-94,8).

Účinnost přípravku Silgard proti kombinované incidenci přetrvávající infekce související s HPV 16 nebo 18, genitálních bradavic, vulválních a vaginálních lézí, CIN jakéhokoli stupně, AIS a cervikálních karcinomů byla 84,7 % (95% CI: 67,5-93,7).

### Účinnost u žen s předchozí infekcí nebo onemocněním způsobeným HPV typy 6, 11, 16 nebo 18 nebo bez nich

Populace úplného analyzovaného souboru (Full Analysis Set population) (rovněž označovaná jako populace ITT) zahrnovala ženy bez ohledu na výchozí stav HPV k 1. dni, které dostaly alespoň jednu dávku očkovací látky a u kterých bylo počítání případů zahájeno 1. den. Tato populace se při zařazení do studie blíží obecné populaci žen pokud jde o prevalenci HPV infekce nebo onemocnění.

Účinnost přípravku Silgard proti kombinované incidenci přetrvávající infekce související s HPV 6, 11, 16 nebo 18, genitálních bradavic, vulválních a vaginálních lézí, CIN jakéhokoli stupně, AIS a cervikálních karcinomů byla 47,2 % (95% CI: 33,5-58,2).

U přípravku Silgard proti kombinované incidenci přetrvávající infekce související s HPV 16, nebo 18, genitálních bradavic, vulválních a vaginálních lézí, CIN jakéhokoli stupně, AIS a cervikálních karcinomů byla účinnost 41,6 % (95% CI: 24,3-55,2).

Účinnost u žen (16 až 45 let) s prokázanou předchozí infekcí HPV typu obsaženého v očkovací látce (séropozitivní), který na začátku vakcinace již nebyl detekovatelný (PCR negativní)

V post – hoc analýzách jedinců (kteří obdrželi nejméně jednu vakcinaci) s prokázanou dřívější infekcí HPV typu obsaženého v očkovací látce (séropozitivní), který na začátku vakcinace již nebyl detekovatelný (PCR negativní), byla účinnost přípravku Silgard proti CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3, genitálním bradavicím u žen ve věku 16–26 let souvisejícím s HPV typu 6, 11, 16 a 18 při prevenci stavů v důsledku recidivy stejného typu HPV 100 % (95% CI: 62,8-100,0; 0 vs. 12 případů [n = 2 572 ze studií s mladými ženami]). Účinnost byla 68,2 % (95% CI: 17,9-89,5; 6 vs. 20 případů [n = 832 z kombinovaných studií s mladými a staršími ženami]) proti přetrvávající infekci související s HPV typu 16 a 18 u žen ve věku 16 až 45 let.

Účinnost u mužů ve věku 16 až 26 let

Účinnost byla hodnocena proti bradavicím zevního genitálu HPV 6, 11, 16, 18, penilní/perineální/perianální intraepiteliální neoplazii (PIN) stupňů 1/2/3 a přetrvávající infekci.

Účinnost přípravku Silgard u mužů ve věku 16 až 26 let byla hodnocena v 1 placebem kontrolované, dvojitě zaslepené, randomizované klinické studii fáze III (Protokol 020), která zahrnovala 4 055 mužů, kteří byli zahrnuti a očkovaní bez předchozího screeningu na přítomnost infekce HPV. Medián trvání následného pozorování byl 2,9 roku.

Účinnost proti anální intraepiteliální neoplazii (AIN stupňů 1/2/3) a análního karcinomu a intraanální přetrvávající infekci byla vyhodnocena na podsouboru 598 mužů (přípravek Silgard = 299; placebo = 299) v protokolu Protocol 020, kteří sami sebe označili za osoby mající pohlavní styk s muži (populace MSM).

Populace MSM je v porovnání s obecnou populací více ohrožena anální infekcí HPV; předpokládá se, že absolutní přínos očkování s ohledem na prevenci rakoviny řiti je u obecné populace velmi nízký.

HIV infekce byla kritériem pro nezařazení (viz také bod 4.4).

Účinnost u mužů, kteří nepřišli do kontaktu s příslušnými HPV typy použitými v očkovací látce

Primární analýzy účinnosti ohledně typů HPV použitých v očkovací látce (HPV 6, 11, 16, 18) byly provedeny na populaci, která dokončila studii dle protokolu (tj. všechna 3 očkování během 1 roku od zařazení, žádné velké odchylky a žádný předchozí kontakt s HPV typů použitých v očkovací látce před 1. dávkou a 1 měsíc po 3. dávce (7. měsíc)). Měření účinnosti bylo zahájeno po návštěvě v 7. měsíci. Celkově bylo v době zařazení 83 % mužů (87 % heterosexuálních subjektů a 61 % subjektů MSM = muži, kteří měli sex s muži) bez kontaktu se všemi 4 typy HPV (PCR negativní a séronegativní).

Jako zástupný marker análního karcinomu byla v klinických studiích použita anální intraepiteliální neoplazie (AIN) stupně 2/3 (středně těžká dysplazie až dysplazie vysokého stupně).

Výsledky sledující účinnost s ohledem na relevantní kritéria hodnocení analyzované na konci studie (medián trvání následného pozorování = 2,4 roku) v populaci léčené dle protokolu jsou uvedeny v Tabulce 5. Účinnost proti PIN stupňů 1/2/3 nebyla prokázána.

Tabulka 5: Účinnost přípravku Silgard proti lézím zevního genitálu v populaci PPE\* mužů ve věku 16 až 26 let

Kritérium hodnocení	Silgard		Placebo		% účinnosti (95% CI)
	N	Počet případů	N	Počet případů	
Léze vnějších genitálií související s HPV 6/11/16/18					
Léze vnějších genitálií	1 394	3	1 404	32	90,6 (70,1, 98,2)
Bradavice genitálu	1 394	3	1 404	28	89,3 (65,3, 97,9)
PIN 1/2/3	1 394	0	1 404	4	100,0 (-52,1, 100,0)

\*Jednotlivci v populaci PPE dostali všechna 3 očkování během 1 roku od zařazení, nebyly u nich žádné větší odchylky od protokolu a s relevantním/i typem/typy HPV se před 1. dávkou až do 1 měsíce po 3. dávce (7. měsíc) nesetkali.

V analýze análních lézí u populace MSM na konci studie (medián trvání následného pozorování = 2,15 roku) byl preventivní účinek proti AIN 2/3 související s HPV 6, 11, 16 nebo 18 74,9 % (95% CI 8,8, 95,4; 3/194 versus 13/208) a proti AIN 2/3 související s HPV 16 nebo 18 byl 86,6 % (95% CI 0,0, 99,7; 1/194 versus 8/208).

Trvání ochrany proti análnímu karcinomu není v současnosti známo. V dlouhodobém prodloužení studie podle Protokolu 020 bylo sledováno 918 mužů, kteří byli v době očkování přípravkem Silgard v základní studii ve věku 16 až 26 let. V PPE populaci nebyly během 9,6 roku (medián doby následného sledování byl 8,5 roku) pozorovány žádné případy genitálních bradavic souvisejících s HPV typu 6/11, lézí vnějších genitálií vyvolaných typy HPV 6/11/16/18 nebo anální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně související s HPV typy 6/11/16/18 u mužů, kteří měli sex s muži.

#### Účinnost u mužů s předchozí infekcí nebo onemocněním způsobeným HPV typu 6, 11, 16 nebo 18 nebo bez nich

Populace celého analyzovaného souboru (Full Analysis Set – FAS) zahrnovala muže bez ohledu na výchozí status HPV 1. den, kterým bylo podáno alespoň jedno očkování a u kterých začalo počítání případů 1. den. Tato populace se při zařazení do studie blíží celkové populaci mužů, pokud jde o prevalenci HPV infekce nebo onemocnění.

Účinnost přípravku Silgard proti bradavicím zevního genitálu způsobeným HPV 6, 11, 16, 18 byla 68,1 % (95% CI: 48,8, 79,3).

Účinnost přípravku Silgard proti AIN stupňů 2/3 souvisejícímu s HPV 6, 11, 16 nebo 18 a AIN stupňů 2/3 souvisejícímu s HPV 16 nebo 18 v podstudii MSM byla 54,2 % (95% CI: 18,0, 75,3; 18/275 versus 39/276), respektive 57,5 % (95% CI: -1,8, 83,9; 8/275 versus 19/276).

#### Ochrana proti celkové zátěži onemocněními způsobenými HPV u mužů ve věku 16 až 26 let

Vliv přípravku Silgard na celkové riziko lézí zevního genitálu byl vyhodnocen po první dávce u 2 545 jedinců zařazených do klinické studie účinnosti fáze III (Protokol 020). U mužů, kteří nepřišli do styku se 14 běžnými typy HPV snížilo podání přípravku Silgard incidenci lézí zevního genitálu způsobených typy HPV obsaženými i neobsaženými v očkovací látce o 81,5 % (95% CI: 58,0, 93,0). V populaci celého analyzovaného souboru (Full Analysis Set – FAS) byl přínos očkovací látky s ohledem na celkovou incidenci lézí zevního genitálu nižší, při snížení o 59,3 % (95% CI: 40,0, 72,9), jelikož

přípravek Silgard nemá vliv na průběh infekcí nebo onemocnění, které jsou přítomny při zahájení očkování.

#### Vliv na biopsii a procedury definitivní léčby

Vliv přípravku Silgard na počty biopsií a léčbu lézí zevního genitálu bez ohledu na příčinnou souvislost s typy HPV byl vyhodnocen na 2 545 jedincích zařazených do Protokolu 020. U populace, která se nesetkala s HPV (nesetkala se se 14 běžnými typy HPV) snížil na konci studie přípravek Silgard podíl mužů s biopsií o 54,2 % (95% CI: 28,3, 71,4) a léčených o 47,7 % (95% CI: 18,4, 67,1). V populaci FAS bylo odpovídající snížení 45,7 % (95% CI: 29,0, 58,7) a 38,1 % (95% CI: 19,4, 52,6).

#### *Imunogenita*

##### Vyšetření na měření imunitní odpovědi

Pro HPV očkovací látky nebyla zjištěna žádná minimální hladina protilátek spojená s ochranou.

Imunogenita přípravku Silgard byla hodnocena u 20 132 (přípravek Silgard n = 10 723; placebo n = 9 409) dívek a žen ve věku 9 až 26 let, 5 417 chlapců a mužů (přípravek Silgard n = 3 109; placebo n = 2 308) ve věku od 9 do 26 let a 3 819 žen ve věku 24 až 45 let (přípravek Silgard n = 1 911, placebo n = 1 908).

Pro určení imunogenity každého typu, na který je očkovací látka zaměřena, byla použita typově specifická imunologická vyšetření, kompetitivní imunologická vyšetření na bázi Luminexu (cLIA), s typově specifickými standardy. Toto vyšetření měří protilátky proti jedinému neutralizujícímu epitopu pro každý jednotlivý typ HPV.

##### Imunitní odpovědi na přípravek Silgard 1 měsíc po třetí dávce

V klinických studiích byla u žen ve věku 16 až 26 let 1 měsíc po 3. dávce zjištěna séropozitivita proti HPV 6, HPV 11, HPV 16 a HPV 18 u 99,8 %, 99,8 %, 99,8 % a 99,5 % jedinců, kteří dostali přípravek Silgard, v uvedeném pořadí. V klinické studii na ženách ve věku 24 až 45 let se 1 měsíc po třetí dávce séropozitivita proti HPV 6, HPV 11, HPV 16 a HPV 18 objevila u 98,4 %, 98,1 %, 98,8 % respektive u 97,4 % jedinců, kterým byl podán přípravek Silgard. V klinické studii u mužů ve věku 16 až 26 let se 1 měsíc po třetí dávce stalo 98,9 %, 99,2 %, 98,8 %, respektive 97,4 % jedinců léčených přípravkem Silgard séropozitivními proti HPV 6, HPV 11, HPV 16 a HPV 18. Přípravek Silgard zajistil 1 měsíc po 3. dávce vysoké geometrické průměrné hodnoty titru (Geometric Mean Titers, GMTs) protilátek proti HPV ve všech vyšetřovaných věkových skupinách.

Jak se u žen ve věku 24 až 45 let (Protokol 019) očekávalo, byly pozorované titry protilátek nižší než titry pozorované u žen ve věku 16 až 26 let.

Hladiny protilátek proti HPV u žen dostávajících placebo, které se zbavily HPV infekce (séropozitivní a PCR negativní), byly podstatně nižší než hladiny indukované očkovací látkou. Kromě toho zůstaly během dlouhodobého sledování ve studiích fáze III hladiny protilátek proti HPV (GMTs) u očkovaných jedinců stejné nebo vyšší než sérová hranice (viz dále v *Perzistence imunitní odpovědi na přípravek Silgard*).

##### Interpolace účinku přípravku Silgard od žen k dívkám

Klinická studie (protokol 016) srovnávala imunogenitu přípravku Silgard u dívek ve věku 10 až 15 let s ženami ve věku 16 až 23 let. V očkované skupině dosáhla séropozitivita na všechny sérotypy očkovací látky 99,1 až 100 % do 1 měsíce po 3. dávce.

Tabulka 6 srovnává GMTs protilátek proti HPV typu 6, 11, 16 a 18 udívek ve věku 9 až 15 let s ženami ve věku 16 až 26 let 1 měsíc po 3. dávce.

*Tabulka 6: Interpolace imunogenity mezi dívkami ve věku 9 až 15 let a ženami ve věku 16 až 26 let (per-protokolová populace) založené na titru měřeném cLIA*

	<b>Dívky ve věku 9 až 15 let (protokoly 016 a 018)</b>		<b>Ženy ve věku 16 až 26 let (protokoly 013 a 015)</b>	
	<b>n</b>	<b>GMT (95% CI)</b>	<b>n</b>	<b>GMT (95% CI)</b>
HPV 6	915	929 (874–987)	2 631	543 (526–560)
HPV 11	915	1 303 (1 223–1 388)	2 655	762 (735–789)
HPV 16	913	4 909 (4 548–5 300)	2 570	2 294 (2 185–2 408)
HPV 18	920	1 040 (965–1 120)	2 796	462 (444–480)

GMT – geometrická střední hodnota titru (Geometric mean titre) v mMU/ml (mMU = milli-Merck units)

Odpovědi proti HPV v 7. měsíci u dívek ve věku 9 až 15 let nebyly nižší než odpovědi proti HPV u žen ve věku 16 až 26 let, pro které byla účinnost stanovena ve studiích fáze III. Imunogenita byla závislá na věku, přičemž v 7. měsíci byly hladiny protilátek proti HPV významně vyšší u mladších jedinců ve věku pod 12 let než u jedinců starších.

Účinnost přípravku Silgard u dívek ve věku 9 až 15 let je odvozena na základě interpolace imunogenity.

V dlouhodobém prodloužení studie podle Protokolu 018 bylo sledováno 369 dívek, jež byly v době očkování přípravkem Silgard v základní studii ve věku 9 až 15 let. V PPE populaci nebyly během 10,7 roku (medián doby následného sledování byl 10,0 roku) pozorovány žádné případy onemocnění způsobených HPV (CIN jakéhokoli stupně a genitální bradavice související s typy HPV 6, 11, 16 nebo 18).

#### Interpolace účinnosti přípravku Silgard z mužů na chlapce

Tři klinické studie (Protokoly 016, 018 a 020) byly použity k porovnání imunogenity přípravku Silgard u chlapců ve věku 9 až 15 let s muži ve věku 16 až 26 let. V očkované skupině se 1 měsíc po třetí dávce 97,4 až 99,9 % stalo séropozitivními na všechny sérotypy obsažené v očkovací látce.

Tabulka 7 porovnává 1 měsíc po třetí dávce protilátky proti HPV 6, 11, 16 a 18 GMTs u chlapců ve věku 9 až 15 let s údaji pro muže ve věku 16 až 26 let.

*Tabulka 7: Interpolace imunogenity mezi chlapci ve věku 9 až 15 let a muži ve věku 16 až 26 let (per-protokolová populace) založené na titru měřeném cLIA*

	<b>Chlapci ve věku 9 až 15 let</b>		<b>Muži ve věku 16 až 26 let</b>	
	<b>n</b>	<b>GMT (95% CI)</b>	<b>n</b>	<b>GMT (95% CI)</b>
HPV 6	884	1 038 (964–1 117)	1 093	448 (419–479)
HPV 11	885	1 387 (1 299–1 481)	1 093	624 (588–662)
HPV 16	882	6 057 (5 601–6 549)	1 136	2 403 (2 243–2 575)
HPV 18	887	1 357 (1 249–1 475)	1 175	403 (375–433)

GMT – geometrická střední hodnota titru (Geometric mean titre) v mMU/ml (mMU = milli-Merck units)

Odpovědi proti HPV v 7. měsíci u chlapců ve věku 9 až 15 let nebyly horší než odpovědi proti HPV u mužů ve věku 16 až 26 let, pro něž byla stanovena účinnost ve studiích fáze III. Imunogenita souvisela s věkem, přičemž hladiny protilátek proti HPV v 7. měsíci byly u mladších jedinců významně vyšší.



Na základě interpolace imunogenity se dovozuje účinnost přípravku Silgard u chlapců ve věku 9 až 15 let.

V dlouhodobém prodloužení studie podle Protokolu 018 bylo sledováno 326 chlapců, kteří byli v době očkování přípravkem Silgard v základní studii ve věku 9 až 15 let. V PPE populaci nebyly během 10,6 roku (medián doby následného sledování byl 9,9 roku) pozorovány žádné případy onemocnění způsobených HPV (léze vnějších genitálií související s typy HPV 6, 11, 16 nebo 18).

#### Perzistence imunitní odpovědi na přípravek Silgard

Podsoubor jedinců zařazených do studií fáze III byl dlouhodobě následně pozorován s ohledem na bezpečnost, imunogenitu a účinnost. K vyhodnocení perzistence imunitní odpovědi se vedle cLIA použilo i imunologické vyšetření celkového IgG na bázi Luminexu (IgG LIA).

U všech populací (ženy 9 až 45 let, muži 9 až 26 let) byla maxima geometrických průměrných hodnot titrů anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 stanovená pomocí cLIA pozorována v 7. měsíci. Poté geometrické průměrné hodnoty titrů klesaly až do 24. až 48. měsíce a následně se obecně stabilizovaly. Přesná doba trvání imunity po třídávkových sériích nebyla stanovena a v současnosti se studuje.

Dívky a chlapci očkování přípravkem Silgard ve věku 9 až 15 let v základní studii podle Protokolu 018 byli sledováni v prodloužení studie. V závislosti na typu HPV bylo 10 let po očkování séropozitivních 60 až 96 % subjektů při stanovení pomocí cLIA, respektive 78 až 98 % subjektů při stanovení pomocí IgG LIA (viz Tabulka 8).

*Tabulka 8: Údaje o dlouhodobé imunogenitě (per-protokolová populace) založené na procentu séropozitivních subjektů, měřeno pomocí cLIA a IgG LIA (Protokol 018) po 10 letech u dívek a chlapců ve věku 9 až 15 let*

	cLIA		IgG LIA	
	n	% séropozitivních subjektů	n	% séropozitivních subjektů
HPV 6	409	89 %	430	93 %
HPV 11	409	89 %	430	90 %
HPV 16	403	96 %	426	98 %
HPV 18	408	60 %	429	78 %

Ženy očkované přípravkem Silgard ve věku 16 až 23 let v základní studii podle Protokolu 015 budou v prodloužení studie sledovány až po dobu 14 let. 9 let po očkování bylo podle stanovení pomocí cLIA 94 % anti-HPV6 séropozitivních, 96 % anti-HPV 11 séropozitivních, 99 % anti-HPV 16 séropozitivních a 60 % anti-HPV 18 séropozitivních, respektive 98 % anti-HPV6 séropozitivních, 96 % anti-HPV 11 séropozitivních, 100 % anti-HPV 16 séropozitivních a 91 % anti-HPV 18 séropozitivních při stanovení pomocí IgG LIA.

Ženy očkované přípravkem Silgard ve věku 24 až 45 let v základní studii podle Protokolu 019 byly v prodloužení studie sledovány až po dobu 10 let. 10 let po očkování bylo podle stanovení pomocí cLIA 79 % anti-HPV 6 séropozitivních, 85 % anti-HPV 11 séropozitivních, 94 % anti-HPV 16 séropozitivních a 36 % anti-HPV 18 séropozitivních, respektive 86 % anti-HPV 6 séropozitivních, 79 % anti-HPV 11 séropozitivních, 100 % anti-HPV 16 séropozitivních a 83 % anti-HPV 18 séropozitivních při stanovení pomocí IgG LIA.

Muži očkování přípravkem Silgard ve věku 16 až 26 let v základní studii podle Protokolu 020 budou v prodloužení studie sledováni po dobu až 10 let. 6 let po očkování bylo podle stanovení pomocí cLIA 84 % anti-HPV6 séropozitivních, 87% anti-HPV 11 séropozitivních, 97 % anti-HPV 16

séropozitivních a 48 % anti-HPV 18 séropozitivních, respektive 89 % anti-HPV6 séropozitivních, 86 % anti-HPV 11 séropozitivních, 100 % anti-HPV 16 séropozitivních a 82 % anti-HPV 18 séropozitivních při stanovení pomocí IgG LIA.

V těchto studiích jedinci, kteří byli séronegativní na anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 při stanovení pomocí cLIA, byli stále chráněni proti klinickému onemocnění po následném pozorování trvajícím 9 let u žen ve věku 16 až 23 let, 10 let u žen ve věku 24 až 45 let a 6 let u mužů ve věku 16 až 26 let.

#### Důkaz anamnestické (imunitní paměť) odpovědi

Důkaz anamnestické odpovědi se objevil u vakcinovaných žen, které byly před očkováním séropozitivní na příslušný typ (příslušné typy) HPV, na který (které) je očkovací látka zaměřena. Navíc se u podskupiny očkovanych žen, které dostaly provokační dávku přípravku Silgard 5 let po začátku vakcinace, projevila rychlá a silná anamnestická odpověď, která převyšovala hodnoty GMT protilátek proti HPV pozorované 1 měsíc po dávce 3.

#### Subjekty infikované HIV

U 126 subjektů infikovaných HIV ve věku od 7 do 12 let (z nichž 96 byl podán přípravek Silgard) byla provedena akademická studie dokumentující bezpečnost a imunogenitu přípravku Silgard. Sérokonverze proti všem čtyřem antigenům se objevila u více než devadesáti šesti procent subjektů. GMT byly o trochu nižší než GMT hlášené v jiných studiích u subjektů stejného věku neinfikovaných HIV. Klinická relevance nižší odpovědi není známa. Bezpečnostní profil byl podobný jako u subjektů neinfikovaných HIV z jiných studií. Procento CD4 nebo plasmatické hladiny RNA viru lidské imunodeficiency nebyly vakcinací ovlivněny.

#### Imunitní odpověď na přípravek Silgard při dvoudávkovém schématu u jedinců ve věku 9 až 13 let

Klinická studie prokázala, že u dívek, které dostaly 2 dávky HPV očkovací látky s odstupem 6 měsíců, nebyla jeden měsíc po poslední dávce protilátková odpověď na 4 typy HPV horší, než protilátková odpověď u mladých žen, kterým byly podány v průběhu 6 měsíců 3 dávky očkovací látky.

Po 7 měsících nebyla u populace léčené podle protokolu imunitní odpověď u dívek ve věku 9 až 13 let (n=241), které dostaly 2 dávky přípravku Silgard (v nultém a šestém měsíci), horší a numericky byla silnější, než imunitní odpověď u žen ve věku 16 až 26 let (n=246), které dostaly 3 dávky přípravku Silgard (v nultém, druhém a šestém měsíci).

Po 36 měsících následného pozorování stále nebyla GMT u dívek (2 dávky, n=86) horší, než GMT u žen (3dávky, n=86), pokud jde o všechny 4 typy HPV.

Ve stejné studii byla u dívek ve věku 9 až 13 let imunitní odpověď po dvoudávkovém schématu numericky nižší, než po schématu třídávkovém (n=248 po 7 měsících; n=82 po 36 měsících). Klinická relevance těchto zjištění není známa.

Trvání ochrany po dvoudávkovém schématu podávání přípravku Silgard nebylo hodnoceno.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Neuplatňuje se.

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

Studie toxicity po jediné a opakované dávce a studie místní snášenlivosti neprokázaly žádné zvláštní nebezpečí pro člověka.

Po jedné nebo opakovaných intramuskulárně aplikovaných injekcích indukoval přípravek Silgard specifické odpovědi protilátek proti HPV typu 6, 11, 16 a 18 u březích samic potkanů. Protilátky proti všem čtyřem typům HPV se na potomky přenesly během březosti a snad i během laktace. Ve vztahu k léčbě se neobjevily žádné účinky na vývojové znaky, chování, reprodukční schopnost nebo plodnost potomků.

Přípravek Silgard podaný samcům potkanů v plné lidské dávce (120 mikrogramů celkového proteinu) neměl žádný vliv na reprodukční výkonnost, včetně fertility, počtu a motility spermií, přičemž nebyly zjištěny žádné velké nebo histomorfologické změny testes a žádné účinky na hmotnost testes související s očkovací látkou.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný  
Histidin  
Polysorbát 80  
Dekahydrát tetraboritanu sodného  
Voda na injekci

Adjuvans viz bod 2.

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Silgard, injekční suspenze:

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

Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Silgard musí být po vyjmutí z lednice podán co nejdříve je to možné.

Údaje ze stabilitních studií ukazují, že složky očkovací látky jsou stabilní po dobu 72 hodin, pokud jsou skladovány při teplotách od 8 °C do 42 °C. Po uplynutí této doby musí být přípravek Silgard použit nebo zlikvidován. Tyto informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky v případě dočasného teplotního výkyvu.

Silgard, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce:

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

Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Silgard musí být po vyjmutí z lednice podán co nejdříve je to možné.

Údaje ze stabilitních studií ukazují, že složky očkovací látky jsou stabilní po dobu 72 hodin, pokud jsou skladovány při teplotách od 8 °C do 42 °C. Po uplynutí této doby musí být přípravek Silgard použit nebo zlikvidován. Tyto informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky v případě dočasného teplotního výkyvu.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

### Silgard, injekční suspenze:

0,5 ml suspenze v injekční lahvičce (sklo) se zátkou (chlorbutylelastomer potažený přípravkem FluroTec nebo teflonem) a odtrhávacím plastovým krytem (hliníkový pertl) v balení po 1, 10 nebo 20 kusech.

### Silgard, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce:

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo) s pístovou zátkou (silikonizovaný brombutylelastomer potažený přípravkem FluroTec nebo nepotažený chlorbutylelastomer) a na hrotu s víčkem (brombutyl) bez jehly nebo s jednou nebo se dvěma jehlami – balení po 1, 10 nebo 20 kusech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

### Silgard, injekční suspenze:

- Přípravek Silgard může před protřepáním vypadat jako čirá tekutina s bílou sraženinou.
- Před použitím dobře protřepejte, aby vznikla suspenze. Po důkladném protřepání je tekutina bílá, zakalená.
- Před podáním suspenzi vizuálně zkontrolujte kvůli výskytu pevných částic a změně barvy. Pokud jsou přítomny částice nebo se objeví změna barvy, očkovací látku zlikvidujte.
- Natáhněte 0,5ml dávku očkovací látky z jednodávkové injekční lahvičky za použití sterilní jehly a stříkačky.
- Okamžitě aplikujte intramuskulární (i.m.) injekcí, přednostně do deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblasti stehna.
- Očkovací látka se musí použít ve stavu, v jakém byla dodána. Má se použít celá doporučená dávka očkovací látky.

Veškerá nepoužitá očkovací látka nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### Silgard, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce:

- Přípravek Silgard může před protřepáním vypadat jako čirá tekutina s bílou sraženinou.
- Před použitím předplněnou stříkačku dobře protřepejte, aby vznikla suspenze. Po důkladném protřepání je tekutina bílá, zakalená.
- Před podáním suspenzi vizuálně zkontrolujte kvůli výskytu pevných částic a změně barvy. Pokud jsou přítomny částice nebo se objeví změna barvy, očkovací látku zlikvidujte.
- V balení jsou k dispozici 2 injekční jehly rozdílné délky, vyberte injekční jehlu vhodnou k intramuskulární (i.m.) aplikaci podle velikosti pacienta a podle jeho tělesné hmotnosti.

- Připevněte jehlu otočením ve směru hodinových ručiček, dokud není jehla bezpečně připojena na injekční stříkačce. Podejte celou dávku podle standardního postupu.
- Okamžitě aplikujte intramuskulární (i.m.) injekcí, přednostně do deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblasti stehna.
- Očkovací látka se musí použít ve stavu, v jakém byla dodána. Má se použít celá doporučená dávka očkovací látky.

Veškerá nepoužitá očkovací látka nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

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

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road  
Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Silgard, injekční suspenze:

EU/1/06/358/001  
EU/1/06/358/002  
EU/1/06/358/018

Silgard, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce:

EU/1/06/358/003  
EU/1/06/358/004  
EU/1/06/358/005  
EU/1/06/358/006  
EU/1/06/358/007  
EU/1/06/358/008  
EU/1/06/358/019  
EU/1/06/358/020  
EU/1/06/358/021

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

Datum první registrace: 20. září 2006  
Datum posledního prodloužení registrace: 15. září 2011

## **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>.