

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Silgard[®], injekční suspenze.

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně:

Papillomaviri humani ¹ typus 6 proteinum L1 ^{2,3}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typus 11 proteinum L1 ^{2,3}	40 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typus 16 proteinum L1 ^{2,3}	40 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typus 18 proteinum L1 ^{2,3}	20 mikrogramů

¹lidský papilomavirus = HPV

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

³adsorbovaný na amorfním aluminium-hydroxyfosfát-sulfátu jako adjuvanci (225 mikrogramů Al).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.

Před protřepáním může přípravek Silgard vypadat jako čirá tekutina s bílou usazeninou.

Po důkladném protřepání je to bílá, zakalená tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Silgard je vakcína k použití od věku 9 let k prevenci:

- premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních) a cervikálního karcinomu 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

Základní vakcinační řada sestává ze 3 samostatných 0,5ml dávek podaných podle následujícího schématu: 0, 2, 6 měsíců.

Pokud je nezbytné alternativní očkovací schéma, druhá dávka musí být podána nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka musí být podána nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky musí být podány během období jednoho roku.

Potřeba podání dávky přeočkování nebyla stanovena.

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

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

Způsob podání

Vakcínu 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 vakcín musí být pro případ vzácných anafylaktických reakcí po aplikaci vakcíny snadno k dispozici odpovídající léčebná opatření.

Synkopa (mdloba) může následovat po jakékoli vakcinaci, zejména u dospívajících jedinců a mladých dospělých. Synkopa, někdy spojená s pádem a/nebo toniccko-klonickým pohyby, se objevila i po vakcinaci vakcínou Silgard (viz bod 4.8). Očkování by proto měli být přibližně 15 minut po podání vakcíny Silgard pečlivě sledováni.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí přípravkem Silgard zajistit ochrana všem očkovaným.

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

Silgard je určen pouze k profylaktickým účelům a na aktivní infekce HPV nebo prokázanou klinickou chorobu nemá žádný vliv. Neprokázano se, že by měl přípravek Silgard terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu, análního karcinomu, cervikálních, vulválních a vaginálních dysplastických lézí vysokého stupně nebo genitálních bradavic. Není také určena k prevenci rozvoje jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV.

Silgard nezabraňuje vzniku lézí navozených typem HPV, který je součástí vakcíny, 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 vakcína 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.

Nejsou žádné údaje o použití přípravku Silgard u jedinců se sníženou imunitní reakcí. Jedinci se sníženou imunitní reakcí, ať již v důsledku silné imunosupresivní léčby, genetické poruchy, infekce virem lidské imunodeficiency (Human Immunodeficiency Virus, HIV) nebo jiných příčin, nemusí na vakcínu zareagovat.

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

Délka ochrany není v současnosti známa. Trvalá účinnost ochrany byla pozorována po dobu 4,5 roku po dokončení 3-dávkové série. Dlouhodobější ověřovací studie probíhají (viz bod 5.1).

Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti, imunogenicitě ani účinnosti, které by podporovaly zaměnitelnost přípravku Silgard s jinými vakcínami proti HPV.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Použití spolu s dalšími vakcínami

Při podání přípravku Silgard ve stejnou dobu (ale při podání vakcín do různých injekčních míst) s vakcínou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nedošlo k zásahu do imunitní odpovědi na HPV typy. Míra séroprotektivity (poměrná část jedinců, kteří dosáhli séroprotektivních hladin protilátek proti HBs ≥ 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) vakcínou obsahující diftérii (d) a tetanus (T) buď s pertusí [acelulární komponenta] (ap) a/nebo s poliomyelitis [inaktivovaná] (IPV) (vakcíny dTap, dT-IPV, dTap-IPV) bez významné interference s protilátkovou odpovědí na kteroukoli ze složek kterékoli z vakcín. Ve skupině, kde byly vakcíny podávány současně, byl však pozorován trend k nižším anti-HPV GMTs. Klinický význam tohoto pozorování není znám. To je založeno na výsledcích klinického hodnocení, kde byla s první dávkou přípravku Silgard podána kombinovaná vakcína dTap-IPV (viz bod 4.8).

Současné podávání přípravku Silgard s jinými vakcínami, než jsou vakcíny 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 vakcínou u těhotných žen nebyly provedeny. Během vývojového programu 3 819 žen (vakcína = 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 imunogenicitu srovnatelná u kojících matek a u žen, které v době aplikace vakcíny 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 bolesti hlavy (16,6 % očkovaných). Tyto nežádoucí účinky byly obvykle mírné nebo středně závažné.

B. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Klinická hodnocení

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

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

Zkušenosti po uvedení na trh

Dále uvedená tabulka 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 vakcíně. Proto je četnost těchto nežádoucích účinků kvalifikována jako "není známo".

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

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
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 Není známo	Bolesti hlavy Točení hlavy ¹ *, Guillain-Barrého syndrom*, synkopa, někdy doprovázená tonicko-klonickými pohyby*
Gastrointestinální poruchy	Časté Není známo	Nauzea Zvracení*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté Není známo	Bolesti v končetinách Artralgie*, myalgie*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté Časté Není známo	V místě injekce: erytém, bolest, otok Pyrexie V místě injekce: hematoma, svědění Astenie*, zimnice*, únava*, celkový pocit nemoci*

* Poregistrační nežádoucí účinky (četnost nelze z dostupných údajů určit).

¹ Během klinických hodnocení bylo točení hlavy pozorováno jako častý nežádoucí účinek u žen. U mužů nebylo točení hlavy pozorováno u příjemců vakcíny 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 vakcínou nebo placebem.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Velmi vzácné: bronchospasmus.

Poruchy kůže a podkožní tkáň:

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) vakcínou proti diftérii, 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.

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 vakcína připravená z vysoce čistěných, viru podobných částic (virus-like particles, VLPs) velkého kapsidového proteinu L1 HPV typů 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 vakcíny s L1 VLP je zprostředkována rozvojem humorální imunitní odpovědi.

Odhaduje se, že HPV 16 a HPV 18 jsou odpovědné za přibližně 70 % cervikálních karcinomů; 80 % adenokarcinomů in situ (AIS); 45–70 % cervikální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (CIN 2/3); 25 % cervikální intraepiteliální neoplazie nízkého stupně (CIN 1); přibližně 70 % vulvální (VIN 2/3) a vaginální (VaIN 2/3) intraepiteliální neoplazie vysokého stupně související 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).

Tato indikace je založena na průkazu účinnosti vakcíny Silgard u žen ve věku 16 až 45 let a u mužů ve věku 16 až 26 let a na průkazu imunogenicity vakcíny 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 typů 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).

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 způsobené každým ze čtyř vakcinačních typů HPV. Na konci studie byly jedinci zařazení do dvou studií fáze III (protokol-013 a protokol-015) následně pozorovány 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.

Účinnost u žen, které nepřišly do kontaktu s příslušným(i) HPV typem(typy), na které je vakcína zaměřena

Primární analýzy účinnosti, s ohledem na vakcíny typů HPV (HPV 6, 11, 16 a 18), byly provedeny u populace pacientů, kteří dodrželi protokol studie (per-protocol efficacy – PPE) (tj. všechny 3 vakcinace během 1 roku od zařazení, bez závažnějšího odklonu od protokolu a před 1. dávkou a až po dobu 1 měsíce po 3. dávce (7. měsíc) bez kontaktu s příslušným(i) typem(typy) HPV. 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)
	<u>Počet případů</u> Počet jedinců hodnocení *	<u>Počet případů</u> Počet jedinců hodnocení *		<u>Počet případů</u> Počet jedinců hodnocení *	<u>Počet případů</u> Počet jedinců hodnocení *	
CIN 2/3 nebo AIS související s HPV 16/18	0 8 487	53 8 460	100,0 (92,9–100,0)	2** 8 493	112 8 464	98,2 (93,5–99,8)
CIN 3 související s HPV 16/18	0 8 487	29 8 460	100 (86,5–100,0)	2** 8 493	64 8 464	96,9 (88,4–99,6)
AIS související s HPV 16/18	0 8 487	6 8 460	100 (14,8–100,0)	0 8 493	7 8 464	100 (30,6–100,0)

*Počet jedinců hodnocení 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 bioptickém 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 HPV56.

***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 typů 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 typů 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 typů 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 typů 6, 11, 16, 18 byla 99,0 % (95% CI: 96,2–99,9).

V protokolu 012 účinnost vakcíny Silgard proti infekci přetrvávající 6 měsíců dle definice [vzorky pozitivní při dvou nebo více po sobě jdoucích návštěvách, mezi kterými je odstup 6 měsíců (± 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 u žen s prokázanou infekcí HPV typů 6, 11, 16 nebo 18 nebo onemocněním 1. den

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 vakcína zaměřena, byly chráněny před klinickým onemocněním způsobeným zbývajícími HPV typy, na které je vakcína zaměřena.

Účinnost u žen s předchozí infekcí nebo chorobou zapříčiněnou HPV typů 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 hodnocení *	Počet jedinců hodnocení *		Počet jedinců hodnocení *	Počet jedinců hodnocení *	
CIN 2/3 nebo AIS související s HPV 16 nebo HPV 18	122 9 831	201 9 896	39,0 (23,3– 51,7)	146 9 836	303 9 904	51,8 (41,1– 60,7)
CIN 3 související s HPV 16/18	83 9 831	127 9 896	34,3 (12,7– 50,8)	103 9 836	191 9 904	46,0 (31,0– 57,9)
AIS související s HPV 16/18	5 9 831	11 9 896	54,3 (< 0–87,6)	6 9 836	15 9 904	60,0 (< 0–87,3)

*Počet jedinců hodnocení 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 vakcína zaměřena, zůstala účinnost vakcíny vysoká. U žen s abnormálním Pap testem k 1. dni, které již 1. den byly infikovány příslušnými typy HPV, nebyla účinnost vakcíny zjištěna.

Ochrana proti celkové zátěži cervikálními chorobami zapříčiněnými 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 hodnocení 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 zapříčiněných 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 vakcíny s ohledem na celkovou incidenci CIN 2/3 nebo AIS (zapříčiněných 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 hodnocení 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 ve vakcíně (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 choroby zapříčiněné předem definovanými kombinacemi typů HPV neobsažených ve vakcíně. Studie nebyly navrženy k vyhodnocení účinnosti proti chorobám zapříčiněným 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 medián doby 3,7 let jsou uvedeny v Tabulce 4. Pro kombinovaná kritéria hodnocení byla statisticky významná účinnost proti onemocnění 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[†] (výsledky na konci studie)

Bez dosavadního výskytu ≥ 1 typu HPV

Složené kritérium účinnosti	Silgard Případy	Placebo případy	% účinnosti	95% interval spolehlivosti
(HPV 31/45) [‡]	34	60	43,2 %	12,1–63,9
(HPV31/33/45/52/58) [§]	111	150	25,8 %	4,6–42,5
10 typů HPV proti kterým není vakcína zaměřena	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 [†]
HPV 33	29	36	19,1 %	<0–52,1 [†]
HPV 35	13	15	13,0 %	<0–61,9 [†]
HPV 52	44	52	14,7 %	<0–44,2 [†]
HPV 58	24	35	31,5 %	<0–61,0 [†]
Typy příbuzné HPV 18 (druhy A7)	34	46	25,9 %	<0–53,9
HPV 39	15	24	37,5 %	<0–69,5 [†]
HPV 45	11	11	0,0 %	<0–60,7 [†]
HPV 59	9	15	39,9 %	<0–76,8 [†]
Druhy A5 (HPV 51)	34	41	16,3 %	<0–48,5 [†]
Druhy A6 (HPV 56)	34	30	-13,7 %	<0–32,5 [†]

[†] Studie nebyly navrženy k vyhodnocení účinnosti proti chorobě zapříčiněné jednotlivými typy HPV.

[‡] Účinnost byla založena na snížení počtu CIN 2/3 nebo AIS souvisejících s HPV 31

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

^{||} Zahrnuje typy HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 a 59 ve vakcině 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.

Účinnost u žen, které nepřišly do kontaktu s příslušným(i) HPV typem(typy), na které je vakcína zaměřena

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 1 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 chorobou v důsledku HPV 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 vakcíny a u kterých bylo počítání případů zahájeno 1. den. Tato populace se při zařazení do studie blíží obecné populaci žen pokud jde o prevalenci infekce HPV nebo choroby.

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 ve vakcíně (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 ve vakcíně (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 kontrolovaném, dvojitě zaslepeném, randomizovaném klinickém hodnocení fáze III (Protokol 020), které zahrnovalo 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 (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 styku s relevantními HPV typy použitými ve vakcíně

Primární analýzy účinnosti ohledně typů HPV použitých ve vakcíně (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 ve vakcíně 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 hodnoceních 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	1394	3	1404	32	90,6 (70,1, 98,2)
Bradavice genitálu	1394	3	1404	28	89,3 (65,3, 97,9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	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.

Výsledky sledující účinnost s ohledem na kritéria hodnocení choroby řiti analyzované na konci studie (medián trvání následného pozorování = 2,15 roku) v populaci MSM proti AIN 2/3 související s HPV 6, 11, 16 nebo 18 byl 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).

Účinnost u mužů s předchozí infekcí nebo chorobou způsobenou HPV 6, 11, 16 nebo 18 nebo bez nich

Populace celého analyzovaného souboru (Full Analysis Set – FAS) (rovněž označovaná jako populace ITT) 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 blíží celkové populaci mužů, pokud jde o prevalenci infekce HPV nebo choroby způsobené HPV při zařazení.

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 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 chorob způsobených 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 klinického hodnocení 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 ve vakcíně o 81,5 % (95% CI: 58,0, 93,0). V populaci celého analyzovaného souboru (Full Analysis Set - FAS) byl přínos vakcíny 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 choroby, 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).

Imunogenicita

Vyšetření na měření imunitní odpovědi

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

Imunogenicita přípravku Silgard byla hodnocena u 20 132 (Silgard n = 10 723; placebo n = 9 409) dívek a žen ve věku 9 až 26 let, 5 417 chlapců a mužů (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 (Silgard n = 1 911, placebo n = 1 908).

Pro určení imunogenicity každého typu, na který je vakcína 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 zjištěna u 99,8 %, 99,8 %, 99,8 % a 99,5 % jedinců, kteří dostali přípravek Silgard, v uvedeném pořadí. V klinickém hodnocení 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 klinickém hodnocení 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 vakcínou. Kromě toho zůstaly během dlouhodobého sledování ve studiích fáze III hladiny protilátek proti HPV (GMTs) u očkováných jedinců stejné nebo vyšší než sérová hranice (viz dále v *Perzistence imunitní odpovědi na přípravek Silgard v klinických hodnoceních*).

Interpolace účinku přípravku Silgard od žen k dívkám

Klinická studie (protokol 016) srovnávala imunogenicitu přípravku Silgard u 10- až 15letých dívek s 16- až 23letými ženami. Ve vakcinované skupině dosáhla séropozitivita na všechny sérotypy vakcíny 99,1 až 100 % do 1 měsíce po 3. dávce.

Tabulka 6 srovnává GMTs protilátek proti HPV typů 6, 11, 16 a 18 u 9- až 15letých dívek s 16- až 26letými ženami 1 měsíc po 3. dávce.

Tabulka 6: interpolace imunogenicity mezi 9- až 15letými dívkami a 16- až 26letými ženami (per-protokolová populace) založené na titru měřeném cLIA

	Dívky ve věku 9 až 15 let (protokoly 016 a 018)		Ženy ve věku 16 až 26 let (protokoly 013 a 015)	
	n	GMT (95% CI)	N	GMT (95% CI)
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 9- až 15letých dívek nebyly nižší než odpovědi proti HPV u 16- až 26letých žen, 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 9- až 15letých dívek je odvozena na základě interpolace imunogenicity.

Interpolace účinnosti přípravku Silgard z mužů na chlapce

Tři klinická hodnocení (Protokoly 016, 018 a 020) byla použita k porovnání imunogenicity 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 ve vakcíně.

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 imunogenicity mezi 9- až 15letými chlapci 16- až 26letými muži (per-protokolová populace) založené na titru měřeném cLIA

	Chlapci ve věku 9 až 15 let		Muži ve věku 16 až 26 let	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
HPV 6	884	1038 (964,1117)	1093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1387 (1299,1481)	1093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6057 (5601,6549)	1136	2 403 (2243, 2575)
HPV 18	887	1357 (1249,1475)	1175	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.

Imunogenicity souvisela s věkem, přičemž hladiny protilátek proti HPV v 7. měsíci byly u mladších jedinců významně vyšší.

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

Perzistence imunitní odpovědi na přípravek Silgard v klinických hodnoceních

U žen ve věku 16 až 26 let byla nejdelší doba následného pozorování imunogenicity v protokolu 007, kde byly nejvyšší hodnoty GMT protilátek proti HPV typům 6, 11, 16, 18 pozorovány 7. měsíc. Hodnoty GMT poté klesaly až do 24. měsíce a následně se nejméně do 60. měsíce stabilizovaly. Přesná doba trvání imunity po 3dávkové sérii nebyla stanovena.

Ve studiích fáze III na ženách ve věku 16 až 26 let bylo na konci studie 90 %, 95 %, 98 % a 60 % jedinců z populace imunogenicity dle protokolu, kteří dostali přípravek Silgard, anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 séropozitivní při stanovení metodou cLIA, v uvedeném pořadí.

Ve studii fáze III na ženách ve věku 24 až 45 let bylo, po mediánu doby následného pozorování 4,0 roku, 91,5 %, 92,0 %, 97,4 % a 47,9 % žen, kterým byl podán přípravek Silgard v populaci imunogenicity podle protokolu séropozitivních anti-HPV 6, anti-HPV 11 anti-HPV 16 a anti-HPV 18 při stanovení metodou cLIA, v uvedeném pořadí.

Ve studii fáze III u mužů ve věku 16 až 26 let po mediánu doby následného pozorování 2,9 roku bylo 88,9 %, 94,0 %, 97,9 % respektive 57,1 % jedinců, kterým byl podán přípravek Silgard v populaci sledující imunogenicitu dle protokolu séropozitivních na anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 stanovené metodou cLIA.

Při dlouhodobém sledování žen ve věku 16 až 45 let a u mužů ve věku 16 až 26 let byli jedinci séronegativní na anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 stanovené metodou cLIA, na konci studie, stále chráněni proti klinickému onemocnění.

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 vakcína 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.

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 typů 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 samecům 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 vakcínou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
L-histidin
Polysorbát 80
Boritan sodný
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 uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C–8°C).

Chraňte před mrazem. Uchovávejte lahvičku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

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.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vakcína se musí použít ve stavu, v jakém byla dodána; není ji nutno nijak ředit ani rozpouštět. Je třeba použít celou doporučenou dávku vakcíny.

Před upotřebením dobře protřepejte. Aby se vakcína udržela ve formě suspenze, je třeba ji těsně před aplikací důkladně protřepat.

Parenterálně podávané léčivé přípravky je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat kvůli drobným částicím hmoty a změně barvy, pokud jsou přítomny částice nebo se objeví změna barvy, vakcínu zlikvidujte.

Použití jednodávkové injekční lahvičky

Natáhněte 0,5ml dávku vakcíny z jednodávkové injekční lahvičky za použití sterilní jehly a stříkačky bez konzervačních přísad, antiseptik a detergentů. Po propíchnutí jednodávkové injekční lahvičky je nutno nataženou vakcínu okamžitě aplikovat a injekční lahvičku je třeba zlikvidovat.

Likvidace

Všechny nepoužitý přípravek 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)

EU/1/06/358/001

EU/1/06/358/002

EU/1/06/358/018

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20. září 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU: 19/12/2011

Podrobné informace o této vakcíně jsou dostupné na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Silgard[®], injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.
Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná).

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně:

Papillomaviri humani ¹ typus 6 proteinum L1 ^{2,3}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typus 11 proteinum L1 ^{2,3}	40 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typus 16 proteinum L1 ^{2,3}	40 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typus 18 proteinum L1 ^{2,3}	20 mikrogramů

¹lidský papilomavirus = HPV

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

³adsorbovaný na amorfním aluminium-hydroxyfosfát-sulfátu jako adjuvanci (225 mikrogramů Al).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Silgard je vakcína k použití od věku 9 let k prevenci:

- premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních) a cervikálního karcinomu 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

Základní vakcinační řada sestává ze 3 samostatných 0,5ml dávek podaných podle následujícího schématu: 0, 2, 6 měsíců.

Pokud je nezbytné alternativní očkovací schéma, druhá dávka musí být podána nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka musí být podána nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky musí být podány během období jednoho roku.

Potřeba podání dávky přeočkování nebyla stanovena.

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

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

Způsob podání

Vakcínu 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 vakcín musí být pro případ vzácných anafylaktických reakcí po aplikaci vakcíny snadno k dispozici odpovídající léčebná opatření.

Synkopa (mdloba) může následovat po jakékoli vakcinaci, zejména u dospívajících jedinců a mladých dospělých. Synkopa, někdy spojená s pádem a/nebo toniccko-klonickým pohyby, se objevila i po vakcinaci vakcínou Silgard (viz bod 4.8). Očkování by proto měli být přibližně 15 minut po podání vakcíny Silgard pečlivě sledováni.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí přípravkem Silgard zajistit ochrana všem očkovaným.

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

Silgard je určen pouze k profylaktickým účelům a na aktivní infekce HPV nebo prokázanou klinickou chorobu nemá žádný vliv. Neprokázano se, že by měl přípravek Silgard terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu, análního karcinomu, cervikálních, vulválních a vaginálních dysplastických lézí vysokého stupně nebo genitálních bradavic. Není také určena k prevenci rozvoje jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV.

Silgard nezabraňuje vzniku lézí navozených typem HPV, který je součástí vakcíny, 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 vakcína 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.

Nejsou žádné údaje o použití přípravku Silgard u jedinců se sníženou imunitní reakcí. Jedinci se sníženou imunitní reakcí, ať již v důsledku silné imunosupresivní léčby, genetické poruchy, infekce virem lidské imunodeficiency (Human Immunodeficiency Virus, HIV) nebo jiných příčin, nemusí na vakcínu zareagovat.

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

Délka ochrany není v současnosti známa. Trvalá účinnost ochrany byla pozorována po dobu 4,5 roku po dokončení 3-dávkové série. Dlouhodobější ověřovací studie probíhají (viz bod 5.1).

Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti, imunogenicitě ani účinnosti, které by podporovaly zaměnitelnost přípravku Silgard s jinými vakcínami proti HPV.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Použití spolu s dalšími vakcínami

Při podání přípravku Silgard ve stejnou dobu (ale při podání vakcín do různých injekčních míst) s vakcínou 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 ≥ 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) vakcínou obsahující diftérii (d) a tetanus (T) buď s pertusí [acelulární komponenta] (ap) a/nebo s poliomyelitis [inaktivovaná] (IPV) (vakcíny dTap, dT-IPV, dTap-IPV) bez významné interference s protilátkovou odpovědí na kteroukoli ze složek kterékoli z vakcín. Ve skupině, kde byly vakcíny podávány současně, byl však pozorován trend k nižším anti-HPV GMTs. Klinický význam tohoto pozorování není znám. To je založeno na výsledcích klinického hodnocení, kde byla s první dávkou přípravku Silgard podána kombinovaná vakcína dTap-IPV (viz bod 4.8).

Současné podávání přípravku Silgard s jinými vakcínami, než jsou vakcíny 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 Fertalita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Zvláštní studie s vakcínou u těhotných žen nebyly provedeny. Během vývojového programu 3 819 žen (vakcína = 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 imunogenicita srovnatelná u kojících matek a u žen, které v době aplikace vakcíny 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 bolesti hlavy (16,6 % očkovaných). Tyto nežádoucí účinky byly obvykle mírné nebo středně závažné.

B. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Klinická hodnocení

Dále uvedená tabulka udává nežádoucí reakce v souvislosti s aplikací vakcíny, které byly pozorovány u příjemců přípravku Silgard s frekvencí alespoň 1,0 % a s četností vyšší než u jedinců, kteří dostávaly 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 ($< 1/10\ 000$)]

Zkušební po uvedení na trh

Dále uvedená tabulka 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 vakcíně. Proto je četnost těchto nežádoucích účinků kvalifikována jako "není známo".

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

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
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 Není známo	Bolesti hlavy Točení hlavy ¹ *, Guillain-Barrého syndrom*, synkopa, někdy doprovázená tonicko-klonickými pohyby*
Gastrointestinální poruchy	Časté Není známo	Nauzea Zvracení*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté Není známo	Bolesti v končetinách Artralgie*, myalgie*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté Časté Není známo	V místě injekce: erytém, bolest, otok Pyrexie V místě injekce: hematom, svědění Astenie*, zimnice*, únava*, celkový pocit nemoci*

* Poregistrační nežádoucí účinky (četnost nelze z dostupných údajů určit).

¹ Během klinických hodnocení bylo točení hlavy pozorováno jako častý nežádoucí účinek u žen. U mužů nebylo točení hlavy pozorováno u příjemců vakcíny 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 vakcínou nebo placebem.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Velmi vzácné: bronchospasmus.

Poruchy kůže a podkožní tkáň:

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) vakcínou proti diftérii, 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.

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 vakcína připravená z vysoce čistěných, viru podobných částic (virus-like particles, VLPs) velkého kapsidového proteinu L1 HPV typů 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 vakcíny s L1 VLP je zprostředkována rozvojem humorální imunitní odpovědi.

Odhaduje se, že HPV 16 a HPV 18 jsou odpovědné za přibližně 70 % cervikálních karcinomů; 80 % adenokarcinomů in situ (AIS); 45–70 % cervikální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (CIN 2/3); 25 % cervikální intraepiteliální neoplazie nízkého stupně (CIN 1); přibližně 70 % vulvální (VIN 2/3) a vaginální (VaIN 2/3) intraepiteliální neoplazie vysokého stupně související 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).

Tato indikace je založena na průkazu účinnosti vakcíny Silgard u žen ve věku 16 až 45 let a u mužů ve věku 16 až 26 let a na průkazu imunogenicity vakcíny 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 typů 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).

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 způsobené každým ze čtyř vakcinačních typů HPV. Na konci studie byly jedinci zařazení do dvou studií fáze III (protokol-013 a protokol-015) následně pozorovány 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.

Účinnost u žen, které nepřišly do kontaktu s příslušným(i) HPV typem(typy), na které je vakcína zaměřena

Primární analýzy účinnosti, s ohledem na vakcíny typů HPV (HPV 6, 11, 16 a 18), byly provedeny u populace pacientů, kteří dodrželi protokol studie (per-protocol efficacy – PPE) (tj. všechny 3 vakcinace během 1 roku od zařazení, bez závažnějšího odklonu od protokolu a před 1. dávkou a až po dobu 1 měsíce po 3. dávce (7. měsíc) bez kontaktu s příslušným(i) typem(typy) HPV). 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 jedinců hodnocení *	Počet případů Počet jedinců hodnocení *		Počet případů Počet jedinců hodnocení *	Počet případů Počet jedinců hodnocení *	
CIN 2/3 nebo AIS související s HPV 16/18	0 8 487	53 8 460	100,0 (92,9–100,0)	2** 8 493	112 8 464	98,2 (93,5–99,8)
CIN 3 související s HPV 16/18	0 8 487	29 8 460	100 (86,5–100,0)	2** 8 493	64 8 464	96,9 (88,4–99,6)
AIS související s HPV 16/18	0 8 487	6 8 460	100 (14,8–100,0)	0 8 493	7 8 464	100 (30,6–100,0)

*Počet jedinců hodnocení 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 bioptickém 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 HPV56.

***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 typů 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 typů 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 typů 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 typů 6, 11, 16, 18 byla 99,0 % (95% CI: 96,2–99,9).

V protokolu 012 účinnost vakcíny Silgard proti infekci přetrvávající 6 měsíců dle definice [vzorky pozitivní při dvou nebo více po sobě jdoucích návštěvách, mezi kterými je odstup 6 měsíců (± 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 u žen s prokázanou infekcí HPV typů 6, 11, 16 nebo 18 nebo onemocněním 1. den

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 vakcína zaměřena, byly chráněny před klinickým onemocněním způsobeným zbývajícími HPV typy, na které je vakcína zaměřena.

Účinnost u žen s předchozí infekcí nebo chorobou zapříčiněnou HPV typů 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 hodnocení *	Počet jedinců hodnocení *		Počet jedinců hodnocení *	Počet jedinců hodnocení *	
CIN 2/3 nebo AIS související s HPV 16 nebo HPV 18	122 9 831	201 9 896	39,0 (23,3–51,7)	146 9 836	303 9 904	51,8 (41,1–60,7)
CIN 3 související s HPV 16/18	83 9 831	127 9 896	34,3 (12,7–50,8)	103 9 836	191 9 904	46,0 (31,0–57,9)
AIS související s HPV 16/18	5 9 831	11 9 896	54,3 (< 0–87,6)	6 9 836	15 9 904	60,0 (< 0–87,3)

*Počet jedinců hodnocení 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 vakcína zaměřena, zůstala účinnost vakcíny vysoká. U žen s abnormálním Pap testem k 1. dni, které již 1. den byly infikovány příslušnými typy HPV, nebyla účinnost vakcíny zjištěna.

Ochrana proti celkové zátěži cervikálními chorobami zapříčiněnými 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 hodnocení 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 zapříčiněných 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 vakcíny s ohledem na celkovou incidenci CIN 2/3 nebo AIS (zapříčiněných 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 hodnocení 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 ve vakcíně (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 choroby zapříčiněné předem definovanými kombinacemi typů HPV neobsažených ve vakcíně. Studie nebyly navrženy k vyhodnocení účinnosti proti chorobám zapříčiněným 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 medián doby 3,7 let jsou uvedeny v Tabulce 4. Pro kombinovaná kritéria hodnocení byla statisticky významná účinnost proti onemocnění 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[†] (výsledky na konci studie)

Bez dosavadního výskytu ≥ 1 typu HPV

Složené kritérium účinnosti	Silgard	Placebo	%	95%
	případy	případy	účinnosti	interval spolehlivosti
(HPV 31/45) [‡]	34	60	43,2 %	12,1–63,9
(HPV31/33/45/52/58) [§]	111	150	25,8 %	4,6–42,5
10 typů HPV proti kterým není vakcína zaměřena	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 [†]
HPV 33	29	36	19,1 %	<0–52,1 [†]
HPV 35	13	15	13,0 %	<0–61,9 [†]
HPV 52	44	52	14,7 %	<0–44,2 [†]
HPV 58	24	35	31,5 %	<0–61,0 [†]
Typy příbuzné HPV 18 (druhy A7)	34	46	25,9 %	<0–53,9
HPV 39	15	24	37,5 %	<0–69,5 [†]
HPV 45	11	11	0,0 %	<0–60,7 [†]
HPV 59	9	15	39,9 %	<0–76,8 [†]
Druhy A5 (HPV 51)	34	41	16,3 %	<0–48,5 [†]
Druhy A6 (HPV 56)	34	30	-13,7 %	<0–32,5 [†]

[†] Studie nebyly navrženy k vyhodnocení účinnosti proti chorobě zapříčiněné jednotlivými typy HPV.

[‡] Účinnost byla založena na snížení počtu CIN 2/3 nebo AIS souvisejících s HPV 31

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

^{||} Zahrnuje typy HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 a 59 ve vakcíně 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.

Účinnost u žen, které nepřišly do kontaktu s příslušným(i) HPV typem(typy), na které je vakcína zaměřena

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 1 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 chorobou v důsledku HPV 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 vakcíny a u kterých bylo počítání případů zahájeno 1. den. Tato populace se při zařazení do studie blíží obecné populaci žen pokud jde o prevalenci infekce HPV nebo choroby.

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 ve vakcíně (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 ve vakcíně (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 kontrolovaném, dvojitě zaslepeném, randomizovaném klinickém hodnocení fáze III (Protokol 020), které zahrnovalo 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 (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 styku s relevantními HPV typy použitými ve vakcíně

Primární analýzy účinnosti ohledně typů HPV použitých ve vakcíně (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 ve vakcíně 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 hodnoceních 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	1394	3	1404	32	90,6 (70,1, 98,2)
Bradavice genitálu	1394	3	1404	28	89,3 (65,3, 97,9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	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.

Výsledky sledující účinnost s ohledem na kritéria hodnocení choroby řiti analyzované na konci studie (medián trvání následného pozorování = 2,15 roku) v populaci MSM proti AIN 2/3 související s HPV 6, 11, 16 nebo 18 byl 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).

Účinnost u mužů s předchozí infekcí nebo chorobou způsobenou HPV 6, 11, 16 nebo 18 nebo bez nich

Populace celého analyzovaného souboru (Full Analysis Set – FAS) (rovněž označovaná jako populace ITT) 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 blíží celkové populaci mužů, pokud jde o prevalenci infekce HPV nebo choroby způsobené HPV při zařazení.

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 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 chorob způsobených 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 klinického hodnocení 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 ve vakcíně o 81,5 % (95% CI: 58,0, 93,0). V populaci celého analyzovaného souboru (Full Analysis Set - FAS) byl přínos vakcíny 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 choroby, 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).

Imunogenicita

Vyšetření na měření imunitní odpovědi

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

Imunogenicita přípravku Silgard byla hodnocena u 20 132 (Silgard n = 10 723; placebo n = 9 409) dívek a žen ve věku 9 až 26 let, 5 417 chlapců a mužů (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 (Silgard n = 1 911, placebo n = 1 908).

Pro určení imunogenicity každého typu, na který je vakcína 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 zjištěna u 99,8 %, 99,8 %, 99,8 % a 99,5 % jedinců, kteří dostali přípravek Silgard, v uvedeném pořadí. V klinickém hodnocení 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 klinickém hodnocení 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 vakcínou. Kromě toho zůstaly během dlouhodobého sledování ve studiích fáze III hladiny protilátek proti HPV (GMTs) u očkováných jedinců stejné nebo vyšší než sérová hranice (viz dále v *Peristence imunitní odpovědi na přípravek Silgard v klinických hodnoceních*).

Interpolace účinku přípravku Silgard od žen k dívkám

Klinická studie (protokol 016) srovnávala imunogenicitu přípravku Silgard u 10- až 15letých dívek s 16- až 23letými ženami. Ve vakcinované skupině dosáhla séropozitivita na všechny sérotypy vakcíny 99,1 až 100 % do 1 měsíce po 3. dávce.

Tabulka 6 srovnává GMTs protilátek proti HPV typů 6, 11, 16 a 18 u 9- až 15letých dívek s 16- až 26letými ženami 1 měsíc po 3. dávce.

Tabulka 6: interpolace imunogenicity mezi 9- až 15letými dívkami a 16- až 26letými ženami (per-protokolová populace) založené na titru měřeném cLIA

	Dívky ve věku 9 až 15 let (protokoly 016 a 018)		Ženy ve věku 16 až 26 let (protokoly 013 a 015)	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
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 9- až 15letých dívek nebyly nižší než odpovědi proti HPV u 16- až 26letých žen, pro které byla účinnost stanovena ve studiích fáze III. Imunogenicity 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 9- až 15letých dívek je odvozena na základě interpolace imunogenicity.

Interpolace účinnosti přípravku Silgard z mužů na chlapce

Tři klinická hodnocení (Protokoly 016, 018 a 020) byla použita k porovnání imunogenicity 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 ve vakcíně.

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 imunogenicity mezi 9- až 15letými chlapci 16- až 26letými muži (per-protokolová populace) založené na titru měřeném cLIA

	Chlapci ve věku 9 až 15 let		Muži ve věku 16 až 26 let	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
HPV 6	884	1038 (964,1117)	1093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1387 (1299,1481)	1093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6057 (5601,6549)	1136	2 403 (2243, 2575)
HPV 18	887	1357 (1249,1475)	1175	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.

Imunogenicitu souvisela s věkem, přičemž hladiny protilátek proti HPV v 7. měsíci byly u mladších jedinců významně vyšší.

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

Perzistence imunitní odpovědi na přípravek Silgard v klinických hodnoceních

U žen ve věku 16 až 26 let byla nejdelší doba následného pozorování imunogenicity v protokolu 007, kde byly nejvyšší hodnoty GMT protilátek proti HPV typům 6, 11, 16, 18 pozorovány 7. měsíc. Hodnoty GMT poté klesaly až do 24. měsíce a následně se nejméně do 60. měsíce stabilizovaly. Přesná doba trvání imunity po 3dávkové sérii nebyla stanovena.

Ve studiích fáze III na ženách ve věku 16 až 26 let bylo na konci studie 90 %, 95 %, 98 % a 60 % jedinců z populace imunogenicity dle protokolu, kteří dostali přípravek Silgard, anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 séropozitivní při stanovení metodou cLIA, v uvedeném pořadí.

Ve studii fáze III na ženách ve věku 24 až 45 let bylo, po mediánu doby následného pozorování 4,0 roku, 91,5 %, 92,0 %, 97,4 % a 47,9 % žen, kterým byl podán přípravek Silgard v populaci imunogenicity podle protokolu séropozitivních anti-HPV 6, anti-HPV 11 anti-HPV 16 a anti-HPV 18 při stanovení metodou cLIA, v uvedeném pořadí.

Ve studii fáze III u mužů ve věku 16 až 26 let po mediánu doby následného pozorování 2,9 roku bylo 88,9 %, 94,0 %, 97,9 % respektive 57,1 % jedinců, kterým byl podán přípravek Silgard v populaci sledující imunogenicitu dle protokolu séropozitivních na anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 stanovené metodou cLIA.

Při dlouhodobém sledování žen ve věku 16 až 45 let a u mužů ve věku 16 až 26 let byli jedinci séronegativní na anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 stanovené metodou cLIA, na konci studie, stále chráněni proti klinickému onemocnění.

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 vakcína 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.

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 typů 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 samecům 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 vakcínou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
L-histidin
Polysorbát 80
Boritan sodný
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 uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 C–8°C).

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo) s pístovou zátkou (silikonizovaný brombutylelastomer potažený přípravkem Fluroec 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

- Přípravek Silgard je k dispozici v předplněné injekční stříkačce připravené k použití jako intramuskulární injekce (i.m.), přednostně do deltového svalu horní paže.
- Jestliže jsou v balení k dispozici 2 injekční jehly rozdílné délky, vyberte injekční jehlu vhodnou k provedení i.m. aplikace v závislosti na výšce a hmotnosti pacienta.
- Parenterálně podávané léčivé přípravky je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat kvůli drobným částicím hmoty a změně barvy. Pokud jsou přítomny částice nebo se objeví změna barvy, přípravek zlikvidujte. Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Použití předplněné injekční stříkačky

Před použitím dobře protřepejte. Nasadte jehlu otáčením ve směru hodinových ručiček, dokud jehla bezpečně nedrží na injekční stříkačce. Podejte celou dávku podle standardního postupu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

20. září 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU: 19/12/2011

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