

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Silgard, zawiesina do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce.  
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana).

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 dawka (0,5 ml) zawiera około:

Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 6	20 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 11	40 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 16	40 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 18	20 mikrogramów.

<sup>1</sup>wirus brodawczaka ludzkiego (ang. Human Papillomavirus) = HPV.

<sup>2</sup>białko L1 w postaci wirusopodobnych cząsteczek wytwarzanych w komórkach drożdży (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Szczep 1895)) technologią rekombinacji DNA.

<sup>3</sup>adsorbowane na adiuwancie, amorficznym hydroksyfosforanosiarczanie glinu (225 mikrogramów Al).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce.

Przed wstrząśnięciem Silgard może wyglądać jako klarowny płyn z białym osadem. Po dokładnym wstrząśnięciu, jest on białym, mętnym płynem.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Silgard jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia:

- zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV);
- brodawek zewnętrznych narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.

W celu uzyskania istotnych informacji dotyczących danych, na których oparto to wskazanie patrz punkty 4.4 i 5.1.

Zastosowanie szczepionki Silgard powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pierwszy cykl szczepień składa się z 3 oddzielnych 0,5 ml dawek, podawanych zgodnie z następującym schematem: 0, 2, 6 miesięcy.

Jeśli konieczny jest inny schemat szczepienia, druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku.

Nie ustalono, czy istnieje potrzeba podania dawki uzupełniającej.

Dzieci: Brak doświadczenia dotyczącego stosowania szczepionki Silgard u dzieci w wieku poniżej 9 lat (patrz punkt 5.1).

Szczepionkę należy podawać w formie zastrzyku domięśniowego. Preferowanym miejscem podania jest okolica mięśnia naramiennego górnej części ramienia lub górna, przednio-boczna część uda.

Szczepionki Silgard nie wolno wstrzykiwać do naczyń krwionośnych. Nie przeprowadzono badań dotyczących podania podskórnego ani śródskórnego. Te drogi podania nie są zalecane (patrz punkt 6.6).

Zalecane jest, aby osoby, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki Silgard, ukończyły cykl szczepień składający się z 3 dawek, stosując szczepionkę Silgard (patrz punkt 4.4).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Osoby, u których po podaniu dawki szczepionki Silgard wystąpiły objawy wskazujące na nadwrażliwość, nie powinny otrzymać kolejnych dawek szczepionki Silgard.

Należy przełożyć termin podania szczepionki Silgard u osób z ostrym przypadkiem choroby z wysoką gorączką. Jednakże obecność niewielkiego zakażenia, takiego jak łagodne zakażenie górnych dróg oddechowych lub niewielka gorączka, nie jest przeciwwskazaniem do uodpornienia.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Podjęcie decyzji o zaszczepieniu określonej kobiety należy wziąć pod uwagę ryzyko jej wcześniejszego kontaktu z HPV oraz potencjalne korzyści z jej zaszczepienia.

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zawsze zapewnić dostęp do właściwego leczenia na wypadek wystąpienia rzadkiej reakcji anafilaktycznej spowodowanej podaniem szczepionki.

Omdlenie (zemdlenie) może nastąpić po każdym szczepieniu, szczególnie u młodzieży i u młodych osób dorosłych. Po zaszczepieniu szczepionką Silgard występowało omdlenie, czasami związane z upadkiem (patrz punkt 4.8). Dlatego osoby zaszczepione powinny być uważnie obserwowane przez około 15 minut po podaniu szczepionki Silgard.

Podobnie jak w przypadku jakiegokolwiek szczepionki, zaszczepienie szczepionką Silgard może nie być skuteczną ochroną u wszystkich zaszczepionych.

Silgard będzie chronił wyłącznie przed chorobami, które wywoływane są przez HPV typu 6, 11, 16 i 18 oraz w ograniczonym zakresie przed chorobami wywołwanymi przez pewne, pokrewne typy HPV (patrz punkt 5.1). Z tego względu należy w dalszym ciągu stosować środki ostrożności przeciw chorobom przenoszonym drogą płciową.

Silgard przeznaczony jest wyłącznie do stosowania profilaktycznego i nie wpływa na aktywne zakażenia HPV ani na stwierdzone objawy kliniczne. Nie wykazano leczniczego działania szczepionki Silgard. Dlatego też szczepionka nie jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy, zmian dysplastycznych dużego stopnia szyjki macicy, sromu i pochwy czy brodawek narządów płciowych. Nie jest również przeznaczona do zapobiegania rozwojowi innych wykrytych zmian, związanych z wirusem HPV.

Silgard nie zapobiega wystąpieniu zmian wywołanych przez typy HPV zawarte w szczepionce u kobiet, które w momencie zaszczepienia były zakażone wirusem HPV tego typu (patrz punkt 5.1).

W przypadku stosowania szczepionki Silgard u kobiet dorosłych należy uwzględnić zmienność częstości występowania zakażeń danym typem HPV w różnych regionach geograficznych.

Szczepienie nie zastępuje rutynowych badań szyjki macicy. Ponieważ żadna szczepionka nie jest w 100% skuteczna, a Silgard nie zapewni ochrony przeciw każdemu typowi HPV ani przeciw istniejącym zakażeniom HPV, rutynowe badania przesiewowe szyjki macicy pozostają niezwykle ważne i powinny być prowadzone zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Brak danych, dotyczących stosowania szczepionki Silgard u osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną. U osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną, czy to w wyniku stosowania silnego leczenia immunosupresyjnego, wady genetycznej, zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub z innych przyczyn, może nie być odpowiedzi na szczepienie.

Szczepionkę należy stosować ostrożnie u osób z trombocytopenią lub innymi zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ po podaniu domięśniowym może u tych osób wystąpić krwawienie.

Czas trwania ochrony jest obecnie nieznan. Utrzymującą się skuteczność ochronną obserwowano w ciągu 4,5 lat po ukończeniu cyklu 3 dawek. Prowadzone są badania kontrolne dotyczące dłuższego okresu (patrz punkt 5.1).

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności lub skuteczności przemawiających za możliwością zastąpienia szczepionki Silgard innymi szczepionkami przeciw HPV.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

We wszystkich badaniach klinicznych, osoby, które otrzymały immunoglobuliny lub produkty krwipochodne w ciągu 6 miesięcy poprzedzających pierwszą dawkę szczepionki, zostały wykluczone.

##### *Stosowanie z innymi szczepionkami*

Podawanie szczepionki Silgard w tym samym czasie (ale w inne miejsca wstrzyknięcia, w przypadku szczepionek w zastrzykach) co szczepionki przeciw zapaleniu wątroby typu B (rekombinowanej) nie zakłócało odpowiedzi immunologicznej na typy wirusa HPV. Wskaźniki seroprotekcji (odsetek osób osiągających ochronny poziom przeciwciał przeciw HB >10 mIU/ml) nie uległy zmianie (96,5% dla szczepienia współistniejącego i 97,5% dla szczepionki tylko przeciw zapaleniu wątroby typu B). Wartości średnich geometrycznych miana przeciwciał przeciw HB były niższe w przypadku równoczesnego podania, lecz kliniczne znaczenie tego faktu nie jest znane.

Silgard może być podawany jednocześnie z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki przeciw błonicy (d), tężcowi (T) oraz krztuścowi [komponent bezkomórkowy] (ap) i (lub) poliomyelitis [inaktywowanej] (IPV) (szczepionki dTap, dT-IPV, dTap-IPV), bez istotnego wpływu na odpowiedź immunologiczną na jakikolwiek ze składników którejkolwiek szczepionki. Jednakże w grupie otrzymującej szczepionki jednocześnie, zaobserwowano tendencję do niskich wartości średnich geometrycznych miana przeciwciał (GMT) przeciw HPV. Nie ustalono znaczenia klinicznego tej obserwacji. Jest ona oparta na wynikach badania klinicznego, w którym skojarzona szczepionka dTap-IPV podawana była jednocześnie z pierwszą dawką szczepionki Silgard (patrz punkt 4.8).

Nie prowadzono badań, dotyczących jednoczesnego podawania szczepionki Silgard ze szczepionkami innymi niż wymienione powyżej.

## *Stosowanie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi*

W badaniach klinicznych 57,5 % kobiet w wieku 16 do 26 lat oraz 31,2 % kobiet w wieku 24 do 45 lat, które otrzymywały Silgard, stosowało hormonalne środki antykoncepcyjne podczas okresu szczepień. Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie miało wpływu na odpowiedź immunologiczną na Silgard.

### **4.6 Ciąża i laktacja**

Nie prowadzono specyficznych badań szczepionki z udziałem kobiet ciężarnych. Podczas klinicznego programu rozwojowego 3 819 kobiet (szczepionka = 1 894 vs. placebo = 1 925) zgłosiło zajście w ciążę co najmniej jeden raz. Nie było znaczących różnic w rodzajach wad lub odsetku ciąż, w których wystąpiły działania niepożądane, u osób otrzymujących Silgard i placebo.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Dane dotyczące szczepionki Silgard podawanej w okresie ciąży nie wykazały jakiegokolwiek działania związanego z bezpieczeństwem stosowania. Jednak dane te są niewystarczające, aby polecić stosowanie szczepionki Silgard w okresie ciąży. Z tego względu należy przełożyć termin szczepienia do czasu zakończenia ciąży.

U matek karmiących piersią, którym podano Silgard lub placebo podczas okresu szczepień w ramach badań klinicznych częstość występowania działań niepożądanych u matki i niemowlęcia karmionego piersią była porównywalna w grupach zaszczepionych i placebo. Ponadto, immunogenność była porównywalna u matek karmiących piersią i u kobiet, które podczas podania szczepionki nie karmiły piersią.

Silgard może być więc podawany kobietom karmiącym piersią.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

### **4.8 Działania niepożądane**

W 6 badaniach klinicznych (5 kontrolowanych placebo) osobom badanym podawano Silgard lub placebo w dniu włączenia do badania oraz około 2 i 6 miesięcy później. Niewielka liczba osób (0,2 %) wycofała się z badania z powodu działań niepożądanych. Bezpieczeństwo oceniano albo wśród całej populacji, poddanej badaniom (5 badań), lub też u określonej wcześniej (jedno badanie) części populacji przy użyciu karty szczepień (ang. vaccination report card, VRC) w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni po każdym wstrzyknięciu szczepionki Silgard lub placebo. Używając karty szczepień, monitorowano 8 068 osób (6 996 osób płci żeńskiej w wieku 9 do 45 lat i 1 072 osób płci męskiej w wieku 9 do 15 lat w chwili włączenia do badania), które otrzymały szczepionkę Silgard i 5 966 osób, które otrzymały placebo.

Wśród zaszczepionych szczepionką Silgard obserwowano występowanie następujących działań niepożądanych, z częstością co najmniej 1,0% a także z większą częstością niż obserwowaną wśród otrzymujących placebo. Sklasyfikowane są one według częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją:

[Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); Często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), łącznie z pojedynczymi przypadkami]

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:*

Często: ból kończyn.

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*

Bardzo często: gorączka.

Bardzo często: W miejscu wstrzyknięcia: rumień, ból, obrzęk.

Często: W miejscu wstrzyknięcia: siniak, świąd.

Dodatkowo w badaniach klinicznych działania niepożądane ocenione przez badacza jako związane ze szczepionką lub placebo obserwowano z częstościami mniejszymi niż 1%:

*Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:*

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli.

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Rzadko: pokrzywka.

Dziewięć przypadków (0,07%) pokrzywki odnotowano w grupie stosującej Silgard a 16 przypadków (0,14%) obserwowano w grupie placebo zawierającego adiuwant.

W badaniach klinicznych, podczas obserwacji prowadzonych do 4 lat, u osób w populacji badanej pod względem bezpieczeństwa odnotowywano pewne nowe uwarunkowania medyczne. Wśród 13 686 osób, które otrzymały Silgard i 11 588 osób, które otrzymały placebo, odnotowano 38 przypadków niespecyficznego zapalenia stawów lub artropatii, 24 w grupie stosujących Silgard i 14 w grupie placebo.

W badaniu klinicznym z udziałem 843 zdrowych, młodych mężczyzn i kobiet w wieku 11-17 lat jednoczesne podanie pierwszej dawki szczepionki Silgard z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi [komponent bezkomórkowy] oraz poliomyelitis [inaktywowanej] wykazało większą częstość występowania obrzęku w miejscu wstrzyknięcia oraz bólu głowy, zgłaszanych po jednoczesnym podaniu. Obserwowane różnice wynosiły < 10 % i u większości osób działania niepożądane zgłaszano jako łagodne do umiarkowanych pod względem nasilenia.

*Doświadczenie po wprowadzeniu szczepionki do obrotu*

*Po wprowadzeniu do obrotu szczepionki Silgard działania niepożądane były zgłaszane spontanicznie i nie są wymienione powyżej.*

Ponieważ były to działania zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieokreślonej wielkości, nie można w sposób wiarygodny oszacować częstości ich występowania lub ustalić, dla wszystkich przypadków, związku przyczynowego ze stosowaniem szczepionki.

*Zaburzenia krwi i układu chłonnego:* idiopatyczna plamica małopłytkowa, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.

*Zaburzenia układu immunologicznego:* reakcje nadwrażliwości w tym reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne.

*Zaburzenia układu nerwowego:* zespół Guillain-Barré, zawroty głowy, ból głowy, omdlenie, któremu czasami towarzyszą ruchy toniczno-kloniczne.

*Zaburzenia żołądka i jelit:* nudności, wymioty.

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* ból stawów, ból mięśni.

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* osłabienie, dreszcze, zmęczenie, złe samopoczucie.

## 4.9 Przedawkowanie

Istnieją doniesienia o podaniu szczepionki Silgard w dawkach większych niż zalecane. Zwykle profil działań niepożądanych zgłaszanych w przypadku przedawkowania był porównywalny do tego po podaniu zalecanych pojedynczych dawek szczepionki Silgard.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciwwirusowa, kod ATC: J07BM01

#### *Mechanizm działania*

Silgard jest zawierającą adiuwant, niezakaźną, rekombinowaną, czterowalentną szczepionką otrzymaną z wysokooczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek (ang. virus-like particles; VLP) głównego białka L1 kapsydu wirusów HPV typu 6, 11, 16 i 18. Wirusopodobne cząsteczki nie zawierają wirusowego DNA, dlatego nie mają zdolności zakażenia komórek, namnażania się ani wywoływania choroby. HPV zakaża tylko ludzi, lecz badania na zwierzętach dotyczące analogicznych papillomawirusów sugerują, że skuteczność szczepionek opartych na L1 VLP jest związana z rozwojem immunologicznej odpowiedzi humoralnej.

Szacuje się, że HPV 16 i HPV 18 odpowiedzialne są za około 70% przypadków raka szyjki macicy, 80% przypadków raka gruczołowego in situ (AIS); 45-70% przypadków śródnałonkowej neoplazji szyjki macicy dużego stopnia (CIN 2/3); 25% przypadków śródnałonkowej neoplazji szyjki macicy małego stopnia (CIN 1); około 70% przypadków śródnałonkowej neoplazji sromu dużego stopnia (VIN 2/3) oraz śródnałonkowej neoplazji pochwy dużego stopnia (VaIN 2/3) związanych z zakażeniem HPV. HPV 6 i 11 odpowiedzialne są za około 90% przypadków brodawek narządów płciowych oraz 10% przypadków śródnałonkowej neoplazji szyjki macicy małego stopnia (CIN 1). Przyjęto, że CIN 3 i AIS to bezpośrednie zmiany prekursorowe inwazyjnego raka szyjki macicy.

Określenie „zmiany przednowotworowe narządów płciowych” występujące w punkcie 4.1. odpowiada śródnałonkowej neoplazji szyjki macicy dużego stopnia (CIN 2/3), śródnałonkowej neoplazji sromu dużego stopnia (VIN 2/3) oraz śródnałonkowej neoplazji pochwy dużego stopnia (VaIN 2/3).

Wskazania do stosowania opierają się na danych wykazujących skuteczność szczepionki Silgard u kobiet w wieku 16 do 45 lat oraz na danych wykazujących immunogenność szczepionki Silgard u dzieci i młodzieży w wieku 9 do 15 lat.

#### *Badania kliniczne*

#### **Skuteczność u kobiet w wieku 16 do 26 lat**

Skuteczność szczepionki Silgard u kobiet w wieku 16 do 26 lat oceniana była w 4 badaniach klinicznych fazy II i III z randomizacją, podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo, obejmujących w sumie 20 541 kobiet, które włączono do badań i zaszczepiono bez wcześniejszego badania przesiewowego na obecność zakażenia HPV.

Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały związane z HPV 6, 11, 16 lub 18 zmiany sromu i pochwy (brodawki narządów płciowych, VIN, VaIN) oraz CIN dowolnego stopnia i przypadki raka szyjki macicy (Protokół 013, Future I), związane z HPV 16 lub 18 zmiany typu CIN 2/3 i AIS oraz przypadki raka szyjki macicy (Protokół 015, FUTURE II), przewlekłe zakażenie i choroba związane z HPV 6, 11, 16 lub 18 (Protokół 007) oraz przewlekłe zakażenie związane z HPV 16 (Protokół 005).

Przedstawiono wyniki oceny skuteczności dla połączonej analizy protokołów badań. Ocena skuteczności ochrony przed rozwojem związanych z zakażeniem HPV 16/18 zmian typu CIN 2/3 lub AIS oparto na danych uzyskanych w protokołach 005 (tylko punkty końcowe dotyczące typu 16), 007, 013 i 015. Ocena skuteczności dla wszystkich pozostałych punktów końcowych oparto na protokołach 007, 013 i 015. Mediana okresu obserwacji dla tych badań wynosiła odpowiednio 4,0; 3,0; 3,0 oraz 3,0 lata dla Protokołu 005, Protokołu 007, Protokołu 013 oraz Protokołu 015. Mediana okresu obserwacji dla protokołów łączonych (005, 007, 013 i 015) wynosiła 3,6 lat. Wyniki poszczególnych badań potwierdzają wyniki analizy łączonej. Szczepionka Silgard skutecznie chroniła przed rozwojem chorób związanych z zakażeniem HPV, wywoływanych przez każdy z czterech zawartych w szczepionce typów HPV. Osoby włączone na końcu badania do dwóch badań fazy-III (Protokół-013 oraz Protokół-015) były poddane obserwacji przez okres do 4 lat (mediana 3,7 lat).

W badaniach klinicznych jako marker zastępczy dla raka szyjki macicy wykorzystano śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy (CIN) stopnia 2/3 (dysplazja średniego do dużego stopnia) oraz raka gruczołowego in situ (AIS).

Skuteczność u kobiet, u których nie wykryto obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV zawartych w szczepionce.

Podstawowe analizy skuteczności w odniesieniu do typów HPV zawartych w szczepionce (HPV 6, 11, 16 i 18), przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania (PPE) (tj. wszystkie 3 dawki szczepionki w ciągu 1. roku od momentu włączenia do badania, brak większych odstępstw od protokołu i brak obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV przed przyjęciem 1. dawki ani w ciągu 1. miesiąca po podaniu 3. dawki (miesiąc 7.)). Pomiar skuteczności rozpoczęto po wizycie w 7. miesiącu. Łącznie, w momencie włączenia do badania, u 73% kobiet nie wykryto obecności żadnego z 4 typów HPV (ujemny wynik badania PCR i seronegatywność).

Wyniki oceny skuteczności dla odpowiednich punktów końcowych analizowanych po 2 latach od włączenia do badania oraz na końcu badania (mediana czasu trwania obserwacji = 3,6 lat) w populacji zgodnej z protokołem badania podano w Tabeli 1.

W analizie uzupełniającej oceniano skuteczność szczepionki Silgard przeciw CIN 3 i AIS związanym z zakażeniem HPV 16/18.

**Tabela 1: Analiza skuteczności szczepionki Silgard przeciw rozwojowi zmian szyjki macicy dużego stopnia w populacji PPE**

	Silgard	Placebo	% Skuteczność po 2 latach (95% CI)	Silgard	Placebo	% Skuteczność*** na końcu badania (95% CI)
	<u>Liczba przypadków</u> Liczba osób*	<u>Liczba przypadków</u> Liczba osób*		<u>Liczba przypadków</u> Liczba osób*	<u>Liczba przypadków</u> Liczba osób*	
<b>CIN 2/3 lub AIS związane z HPV 16/18</b>	0 8487	53 8460	100,0 (92,9; 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5; 99,8)
<b>CIN 3 związana z HPV 16/18</b>	0 8487	29 8460	100 (86,5; 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4; 99,6)

	Silgard	Placebo	% Skuteczność po 2 latach (95% CI)	Silgard	Placebo	% Skuteczność*** na końcu badania (95% CI)
	Liczba przypadków	Liczba przypadków		Liczba przypadków	Liczba przypadków	
	Liczba osób*	Liczba osób*		Liczba osób*	Liczba osób*	
<b>AIS związany z HPV 16/18</b>	0 8487	6 8460	100 (14,8; 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6; 100,0)

\* Liczba osób z co najmniej jedną wizytą kontrolną po 7. miesiącu.

\*\* Na podstawie dowodów wirusologicznych można przypuszczać, że pierwszy przypadek CIN 3 u pacjentki z przewlekłym zakażeniem HPV 52 jest związany przyczynowo z HPV 52. Jedynie w 1 na 11 próbek stwierdzono obecność HPV 16 (w miesiącu 32,5), natomiast nie wykryto go w wycinkach tkanki usuniętych metodą elektrokonizacji elektrodą pętlową (ang. Loop Electro-Excision Procedure, LEEP). W drugim przypadku CIN 3 obserwowanym u pacjentki zakażonej HPV 51 w 1. dniu (w 2 na 9 próbek); HPV 16 wykryto w biopsji w 51. miesiącu (w 1 na 9 próbek) a HPV 56 wykryto w 3 na 9 próbek w 52. miesiącu w wycinkach tkanki usuniętych metodą elektrokonizacji elektrodą pętlową.

\*\*\*Pacjentki były poddane obserwacji przez okres do 4 lat (mediana 3,6 lat).

Uwaga: Estymatory punktowe i przedziały ufności skorygowano pod względem osobo-lat obserwacji.

Na końcu badania oraz w protokołach łączonych,

Skuteczność szczepionki Silgard przeciw CIN 1, związanym z HPV 6, 11, 16, 18 wynosiła 95,9% (95% CI: 91,4; 98,4).

Skuteczność szczepionki Silgard przeciw CIN (1, 2, 3) lub AIS, związanym z HPV 6, 11, 16, 18, wynosiła 96,0% (95% CI: 92,3; 98,2).

Skuteczność szczepionki Silgard przeciw VIN 2/3 i VaIN 2/3 związanym z HPV 6, 11, 16, 18, wynosiła odpowiednio 100% (95% CI: 67,2; 100) oraz 100% (95% CI: 55,4; 100).

Skuteczność szczepionki Silgard przeciw brodawkom narządów płciowych związanym z HPV 6, 11, 16, 18, wynosiła 99,0% (95% CI: 96,2; 99,9).

W Protokole 012, skuteczność szczepionki Silgard przeciw przewlekłemu zakażeniu zdefiniowanemu jako 6 miesięczne [próby dodatnie dla dwóch lub więcej kolejnych wizyt odbytych w odstępie 6 miesięcy ( $\pm 1$  miesiąc) lub dłuższym], związanemu z HPV 16, wynosiła 98,7 % (95% CI: 95,1; 99,8) oraz odpowiednio 100,0% (95% CI: 93,2; 100,0) dla HPV 18, po obserwacji do 4 lat (średnio 3,6 lat). W odniesieniu do 12 miesięcznej definicji zakażenia przewlekłego, skuteczność przeciw HPV 16, wynosiła 100,0 % (95% CI: 93,9; 100,0) oraz odpowiednio 100,0 % (95% CI: 79,9; 100,0) dla HPV 18.

Skuteczność u kobiet, u których w 1. dniu stwierdzono zakażenie lub chorobę związaną z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18.

Brak dowodów ochrony przed chorobami wywoływanymi przez typy HPV zawarte w szczepionce, na które kobiety miały dodatni wynik badania PCR w 1. dniu. Kobiety, które przed szczepieniem były już zakażone jednym bądź kilkoma typami HPV objętymi szczepionką, były chronione przed rozwojem objawów klinicznych wywoływanych przez pozostałe, objęte szczepionką typy HPV.

Skuteczność u kobiet, u których stwierdzono lub nie zakażenie lub chorobę związaną z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18.

Modyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT) obejmowała kobiety niezależnie od wyjściowego statusu dotyczącego HPV w 1. dniu, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki i u których brano pod uwagę przypadki począwszy od 1. miesiąca po podaniu 1. dawki.



Populacja ta, w momencie wyjściowym, odpowiada w przybliżeniu ogólnej populacji kobiet, z punktu widzenia częstości występowania zakażeń HPV lub wywoływanych przez wirus chorób. Wyniki podsumowano w Tabeli 2.

**Tabela 2: Skuteczność szczepionki Silgard w odniesieniu do zmian szyjki macicy dużego stopnia w modyfikowanej populacji ITT obejmującej kobiety niezależnie od wyjściowego statusu dotyczącego HPV**

	Silgard	Placebo	% Skuteczność ** po 2 latach (95% CI)	Silgard	Placebo	% Skuteczność ** na końcu badania (95% CI)
	Liczba przypadków	Liczba przypadków		Liczba przypadków	Liczba przypadków	
	Liczba osób*	Liczba osób*		Liczba osób*	Liczba osób*	
<b>CIN 2/3 lub AIS związane z HPV 16 lub HPV 18</b>	122 9831	201 9896	39,0 (23,3; 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1; 60,7)
<b>CIN 3 związana z HPV 16/18</b>	83 9831	127 9896	34,3 (12,7; 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0; 57,9)
<b>AIS związany z HPV 16/18</b>	5 9831	11 9896	54,3 (<0; 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (<0; 87,3)

\* Liczba osób z co najmniej jedną wizytą kontrolną po 30 dniach od dnia 1.

\*\* Procentową skuteczność wyliczono na podstawie protokołów łączonych. Ocenę skuteczności ochrony przeciw CIN 2/3 lub AIS związanych z zakażeniem HPV 16/18 oparto na danych uzyskanych w protokołach 005 (tylko punkty końcowe dotyczące typu 16), 007, 013 i 015. Pacjentki były poddane obserwacji przez okres do 4 lat (mediana 3,6 lat).

Uwaga: Estymatory punktowe i przedziały ufności skorygowano pod względem osobo-lat obserwacji.

Na końcu badania w protokołach łączonych skuteczność ochrony przeciw VIN 2/3 związanym z zakażeniem HPV 6, 11, 16, 18 wyniosła 73,3% (95% CI: 40,3;89,4), przeciw VaIN 2/3 związanym z zakażeniem HPV 6, 11, 16, 18 wyniosła 85,7% (95% CI: 37,6; 98,4), natomiast przeciw brodawkom narządów płciowych związanym z HPV 6, 11, 16, 18, wyniosła 80,3% (95% CI: 73,9; 85,3).

Łącznie 12% połączonej populacji badanej miało zmieniony wynik testu Pap, sugerujący CIN w 1. dniu. U kobiet ze zmienionym wynikiem testu Pap w 1. dniu, u których w 1. dniu nie wykryto obecności odpowiednich typów HPV objętych szczepionką, skuteczność szczepionki pozostała wysoka. Nie zaobserwowano skuteczności szczepionki u kobiet ze zmienionym wynikiem testu Pap w 1. dniu, które były już zakażone odpowiednimi typami HPV objętymi szczepionką w 1. dniu.

#### Ochrona przed rozwojem chorób szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV ogółem u kobiet w wieku od 16 do 26 lat.

Wpływ szczepionki Silgard na ogólne ryzyko rozwoju chorób szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV (tj. chorób wywoływanych przez HPV dowolnego typu) oceniano począwszy od 30. dnia po podaniu pierwszej dawki u 17 599 osób włączonych do dwóch badań skuteczności fazy III (protokoły 013 i 015). Wśród kobiet, które wcześniej nie zetknęły się z 14 często występującymi typami HPV i u których stwierdzono ujemny wynik testu PAP w dniu 1. podanie szczepionki Silgard wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania CIN 2/3 lub AIS wywoływanych przez typy HPV obecne i nieobecne w szczepionce o 42,7% (95% CI: 23,7; 57,3) oraz brodawek narządów płciowych o 82,8% (95% CI: 74,3; 88,8) na końcu badania.

W zmodyfikowanej populacji ITT korzyści wynikające z podania szczepionki związane z ogólną częstością występowania CIN 2/3 lub AIS (wywoływanych przez dowolne typy wirusa) oraz brodawek narządów płciowych były znacznie mniejsze, przy czym zmniejszenie częstości występowania wyniosło odpowiednio 18,4% (95% CI: 7,0; 28,4) i 62,5% (95% CI: 54,0; 69,5), ponieważ szczepionka Silgard nie wpływa na przebieg zakażeń lub chorób, które występują przed zaszczepieniem.

#### Wpływ na inwazyjne procedury leczenia zmian szyjki macicy

Wpływ szczepionki Silgard na częstość wykonywania inwazyjnych procedur leczenia zmian szyjki macicy niezależnie od wywołującego je typu HPV oceniano u 18 150 osób włączonych do protokołu 007, protokołów 013 i 015. W populacji kobiet, które nigdy wcześniej nie zetknęły się z HPV (wcześniej nie zetknęły się z 14 często występującymi typami HPV oraz miały ujemny wynik testu Pap w 1. dniu), szczepionka Silgard zmniejszyła odsetek kobiet, u których wykonano inwazyjną procedurę leczenia zmian szyjki macicy (elektrokonizacja elektrodą pętlową lub konizacja chirurgiczna), o 41,9% (95% CI: 27,7; 53,5) na końcu badania. W populacji ITT odpowiednie zmniejszenie wyniosło 23,9% (95% CI: 15,2; 31,7).

#### Skuteczność ochronna krzyżowa

Skuteczność szczepionki Silgard przeciw CIN (jakiegokolwiek stopnia) oraz CIN 2/3 lub AIS wywołanym przez 10 typów HPV nie zawartych w szczepionce (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), strukturalnie związanych z HPV 16 lub HPV 18, oceniano w oparciu o łączne dane dotyczące skuteczności w fazie III (N = 17,599) po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 3,7 lat (na końcu badania). Oceniano skuteczność przeciw punktom końcowym choroby wywołanym przez uprzednio ustalone połączenia typów HPV nie zawartych w szczepionce. Badania nie dawały możliwości oceny skuteczności przeciw chorobie wywoływanej przez poszczególne typy HPV.

Podstawowe analizy przeprowadzono w populacji swoistej dla danego typu wirusa, która wymagała, aby u kobiet wynik badań był ujemny w odniesieniu do analizowanego typu wirusa, ale mógł być dodatni w odniesieniu do innych typów HPV (96% całej populacji badanej). Podstawowe analizy punktów czasowych po 3 latach nie wykazały znaczenia statystycznego dla wszystkich uprzednio ustalonych punktów końcowych. Ostateczne wyniki końcowe badania dla połączonych częstości występowania CIN 2/3 lub AIS w tej populacji, po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 3,7 lat, przedstawiono w Tabeli 3. Dla złożonych punktów końcowych, statystycznie znaczącą skuteczność przeciw chorobie wykazano w odniesieniu do typów HPV filogenetycznie związanych z HPV 16 (głównie HPV 31), podczas gdy nie obserwowano statystycznie znaczącej skuteczności dla typów HPV filogenetycznie związanych z HPV 18 (w tym HPV 45). W odniesieniu do 10 poszczególnych typów HPV, wynik znaczący statystycznie uzyskano jedynie dla HPV 31.

**Tabela 3: Wyniki dla CIN 2/3 lub AIS u osób nienarażonych wcześniej na swoistego typu HPV<sup>†</sup> (wyniki końcowe badania)**

Nienarażeni wcześniej na $\geq 1$ typ HPV				
Złożony punkt końcowy	Silgard	Placebo	% Skuteczności	95% CI
	przypadki	przypadki		
(HPV 31/45) <sup>‡</sup>	34	60	43,2%	12,1; 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) <sup>§</sup>	111	150	25,8%	4,6; 42,5
10 nie zawartych w szczepionce typów HPV <sup>  </sup>	162	211	23,0%	5,1; 37,7
typy związane z HPV 16 (gatunek A9)	111	157	29,1%	9,1; 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2; 74,1 <sup>†</sup>
HPV 33	29	36	19,1%	<0; 52,1 <sup>†</sup>
HPV 35	13	15	13,0%	<0; 61,9 <sup>†</sup>
HPV 52	44	52	14,7%	<0; 44,2 <sup>†</sup>
HPV 58	24	35	31,5%	<0; 61,0 <sup>†</sup>

Nienarażeni wcześniej na $\geq 1$ typ HPV				
Złożony punkt końcowy	Silgard	Placebo	% Skuteczności	95% CI
	przypadki	przypadki		
typy związane z HPV 18 (gatunek A7)	34	46	25,9%	<0; 53,9
HPV 39	15	24	37,5%	<0; 69,5 <sup>†</sup>
HPV 45	11	11	0,0%	<0; 60,7 <sup>†</sup>
HPV 59	9	15	39,9%	<0; 76,8 <sup>†</sup>
gatunek A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	<0; 48,5 <sup>†</sup>
gatunek A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0; 32,5 <sup>†</sup>
<sup>†</sup> Badania nie dawały możliwości oceny skuteczności przeciw chorobie wywołanej przez poszczególne typy HPV. <sup>‡</sup> Skuteczność oceniano na podstawie zmniejszenia CIN 2/3 lub AIS związanych z HPV 31. <sup>§</sup> Skuteczność oceniano na podstawie zmniejszenia CIN 2/3 lub AIS związanych z HPV 31, 33, 52 i 58. <sup>  </sup> Obejmuje zidentyfikowane analitycznie typy HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59, nie zawarte w szczepionce.				

### **Skuteczność u kobiet w wieku 24 do 45 lat**

Skuteczność szczepionki Silgard u kobiet w wieku 24 do 45 lat oceniano w 1 badaniu klinicznym fazy III z randomizacją, podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo (Protokół 019, FUTURE III) przeprowadzonym z udziałem 3 817 kobiet, które włączono do badania i zaszczepiono, nie wykonując wcześniej badań przesiewowych na obecność zakażenia HPV.

Do pierwszorzędowych punktów końcowych skuteczności należała łączna częstość występowania przetrwałego zakażenia (wg definicji 6 miesięcy), brodawek narządów płciowych, zmian sromu i pochwy, CIN dowolnego stopnia, AIS oraz przypadków raka szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18 oraz z zakażeniem HPV 16 lub HPV 18. Mediana czasu obserwacji wyniosła w tym badaniu 4,0 lata.

### **Skuteczność u kobiet, u których nie wykryto obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV zawartych w szczepionce.**

Podstawowe analizy skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania skuteczności (PPE) (tj. wszystkie 3 dawki szczepionki w ciągu 1. roku od momentu włączenia do badania, brak większych odstępstw od protokołu i brak obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV przed przyjęciem 1. dawki ani w ciągu 1. miesiąca po podaniu 3. dawki (miesiąc 7.)). Pomiar skuteczności rozpoczęto po wizycie w 7. miesiącu. Łącznie, w momencie włączenia do badania, u 67% osób nie wykryto obecności żadnego z 4 typów HPV (ujemny wynik badania PCR i seronegatywność).

Skuteczność szczepionki Silgard w odniesieniu do łącznej częstości występowania przetrwałego zakażenia, brodawek narządów płciowych, zmian sromu i pochwy, CIN dowolnego stopnia, AIS oraz przypadków raka szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18 wyniosła 88,7% (95% CI: 78,1; 94,8).

Skuteczność szczepionki Silgard w odniesieniu do łącznej częstości występowania przetrwałego zakażenia, brodawek narządów płciowych, zmian sromu i pochwy, CIN dowolnego stopnia, AIS oraz przypadków raka szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV 16 lub 18 wyniosła 84,7% (95% CI: 67,5; 93,7).

### **Skuteczność u kobiet, u których stwierdzono lub nie zakażenie lub chorobę związaną z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18**

Populacja pełnego zestawu danych do analizy (znana również jako populacja ITT) obejmowała kobiety niezależnie od wyjściowego statusu dotyczącego HPV w 1. dniu, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki i u których brano pod uwagę przypadki począwszy od 1. dnia.

Populacja ta, w momencie włączenia do badania, odpowiada w przybliżeniu ogólnej populacji kobiet, z punktu widzenia częstości występowania zakażeń HPV lub wywoływanych przez wirus chorób.

Skuteczność szczepionki Silgard w odniesieniu do łącznej częstości występowania przetrwałego zakażenia, brodawek narządów płciowych, zmian sromu i pochwy, CIN dowolnego stopnia, AIS oraz przypadków raka szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18 wyniosła 47,2% (95% CI: 33,5; 58,2).

Skuteczność szczepionki Silgard w odniesieniu do łącznej częstości występowania przetrwałego zakażenia, brodawek narządów płciowych, zmian sromu i pochwy, CIN dowolnego stopnia, AIS oraz przypadków raka szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV 16 lub 18 wyniosła 41,6% (95% CI: 24,3; 55,2).

#### Skuteczność u kobiet (w wieku 16 do 45 lat) z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem typem HPV zawartym w szczepionce (seropozytywnych), niewykrywalnym w momencie rozpoczęcia serii szczepień (PCR-negatywne)

W analizach post hoc danych dotyczących osób (zaszczepionych co najmniej jedną dawką) z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem typem HPV zawartym w szczepionce (seropozytywnych), niewykrywalnym (PCR-negatywne) w momencie rozpoczęcia serii szczepień skuteczność działania szczepionki Silgard w zakresie zapobiegania zmianom patologicznym rozwijającym się w wyniku nawrotu zakażenia tym samym typem HPV wyniosła 100% (95% CI: 62,8, 100,0; 0 w porównaniu z 12 przypadkami [n = 2572; dane z łącznych badań prowadzonych z udziałem młodych kobiet]) w odniesieniu do związanych z zakażeniem HPV 6, 11, 16 i 18 zmian typu CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 oraz brodawek narządów płciowych u kobiet w wieku 16 do 26 lat. Skuteczność zapobiegania rozwojowi przetrwałego zakażenia HPV 16 i 18 u kobiet w wieku 16 do 45 lat wyniosła 68,2% (95% CI: 17,9, 89,5; 6 w porównaniu z 20 przypadkami [n= 832; łączne dane z badań prowadzonych z udziałem młodych kobiet i dorosłych kobiet]).

#### *Immunogenność*

##### Metody oceny odpowiedzi immunologicznej

Nie określono minimalnego poziomu przeciwciał związanego z ochroną dla szczepionek przeciw HPV.

Immunogenność szczepionki Silgard oceniano u 20 132 (Silgard n = 10 723; placebo n = 9 409) dziewcząt i kobiet w wieku 9 do 26 lat oraz u 1 346 (Silgard n = 1 071; placebo n = 275) chłopców w wieku 9 do 15 lat oraz u 3 819 kobiet w wieku 24 do 45 lat (Silgard n = 1 911; placebo n = 1 908).

Dla określenia immunogenności poszczególnych typów objętych szczepionką wykorzystano testy immunologiczne specyficzne dla typu, kompetencyjne próby immunologiczne w technologii Luminex (cLIA) ze standardami specyficznymi dla typów. Próba ta mierzy poziom przeciwciał w stosunku do pojedynczego epitopu neutralizującego dla każdego poszczególnego typu HPV.

##### Odpowiedź immunologiczna na Silgard 1 miesiąc po podaniu 3. dawki

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet w wieku 16 do 26 lat, odpowiednio 99,8 %, 99,8 %, 99,8 % i 99,5 % osób, które otrzymały Silgard, stało się seropozytywnymi względem HPV 6, HPV 11, HPV 16 oraz HPV 18 w okresie do 1 miesiąca po podaniu 3. dawki. W badaniu klinicznym z udziałem kobiet w wieku 24 do 45 lat, odpowiednio 98,4%, 98,1%, 98,8% i 97,4% osób, które otrzymały Silgard, stało się seropozytywnymi względem HPV 6, HPV 11, HPV 16 oraz HPV 18 w okresie do 1 miesiąca po podaniu 3. dawki. Silgard indukował wysokie średnie geometryczne miana przeciwciał (GMT) przeciw HPV w okresie 1 miesiąca po podaniu 3. dawki we wszystkich badanych grupach wiekowych.

Zgodnie z oczekiwaniem u kobiet w wieku 24 do 45 lat (Protokół 019) obserwowane miano przeciwciał było niższe niż u kobiet w wieku 16 do 26 lat.

Poziomy przeciwciał przeciw HPV u osób, które otrzymały placebo i które w przeszłości przechodziły zakażenie HPV (seropozytywne, ujemny wynik badania PCR) były znacznie niższe niż te indukowane przez szczepionkę. Ponadto, poziomy przeciwciał przeciw HPV (GMT) u osób szczepionych, pozostawały na lub powyżej serostatusu odcięcia podczas długiego okresu obserwacji w badaniach fazy III (patrz poniżej *Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę Silgard w badaniach klinicznych*).

#### Skuteczność szczepionki Silgard obejmująca młode, dorosłe kobiety i młodzież

Badanie kliniczne (Protokół 016) porównywało immunogenność szczepionki Silgard u chłopców i dziewcząt w wieku 10 do 15 lat z tą u młodzieży i młodych kobiet w wieku 16 do 23 lat. W grupie szczepionych 99,1 do 100% stało się seropozytywnymi względem wszystkich serotypów objętych szczepionką w okresie do 1 miesiąca po podaniu 3. dawki.

Tabela 4 zawiera porównanie wartości GMT przeciw HPV 6, 11, 16 i 18, 1 miesiąc po podaniu 3. dawki, u chłopców i dziewcząt w wieku 9 do 15 lat z wartościami odnotowanymi u młodych kobiet w wieku 16 do 26 lat.

**Tabela 4: Immunogenność u osób płci męskiej i żeńskiej w wieku pomiędzy 9. a 15. rokiem życia oraz u dorosłych kobiet w wieku 16 do 26 lat (populacja per-protocol), w oparciu o miana mierzone metodą cLIA**

	Osoby płci męskiej w wieku 9 do 15 lat (Protokoły 016 and 018)		Osoby płci żeńskiej w wieku 9 do 15 lat (Protokoły 016 and 018)		Osoby płci żeńskiej w wieku 16 do 26 lat (Protokoły 013 and 015)	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
HPV 6	883	1038 (975, 1106)	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	884	1387 (1299, 1481)	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	881	6053 (5599, 6543)	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	886	1356 (1253, 1469)	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)
GMT- Średnia geometryczna miana w mMU/ml (mMU= jednostki milli-Merck)						

W miesiącu 7. odpowiedzi przeciw HPV u dziewcząt i chłopców w wieku 9 do 15 lat nie były mniejsze niż odpowiedzi przeciw HPV u młodych kobiet w wieku 16 do 26 lat, dla których skuteczność ustalono w badaniach fazy III.

Immunogenność była zależna od wieku, a poziomy przeciwciał przeciw HPV w miesiącu 7 były znacznie wyższe u osób młodszych w wieku poniżej 12 lat, niż u tych powyżej tego wieku.

Na podstawie podobieństwa immunogenności wnioskuje się o skuteczności szczepionki Silgard u dziewcząt w wieku 9 do 15 lat.

Immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Silgard wykazano u chłopców w wieku 9 do 15 lat. Nie oceniono skuteczności ochronnej u mężczyzn.

#### Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę Silgard w badaniach klinicznych

Najdłuższy okres obserwacji immunogenności u kobiet w wieku 16-26 lat przewidziano w Protokole 007 gdzie szczyt wartości GMT przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18, obserwowano w 7. miesiącu. Wartości GMT zwały w ciągu 24. miesiąca, a następnie ustabilizowały się co najmniej do 60. miesiąca. Nie ustalono dokładnego okresu odporności uzyskanej w wyniku przyjęcia cyklu 3 dawek.

W badaniach fazy III z udziałem kobiet w wieku 16 do 26 lat, na końcu badania odpowiednio 90%, 95%, 98% i 60% osób, które otrzymały Silgard w populacji zgodnej z protokołem badania

immunogenności, było seropozytywnych przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18 w teście cLIA.

W badaniu fazy III z udziałem kobiet w wieku 24 do 45 lat po okresie obserwacji trwającym średnio 4,0 lata, odpowiednio 91,5%, 92,0%, 97,4% oraz 47,9% osób, które otrzymały Silgard w populacji zgodnej z protokołem badania immunogenności, było seropozytywnych przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18 w teście cLIA.

W dłuższym czasie obserwacji u kobiet w wieku 16 do 45 lat, osoby, które były seronegatywne przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18 w teście cLIA, na końcu badania, były ciągle chronione przed rozwojem objawów klinicznych.

#### Dowody odpowiedzi anamnesticznej (pamięć immunologiczna)

Dowody odpowiedzi anamnesticznej obserwowano u kobiet zaszczepionych, które były seropozytywne względem odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV przed szczepieniem. Ponadto w podgrupie kobiet zaszczepionych, które otrzymały dawkę prowokacyjną szczepionki Silgard 5 lat po rozpoczęciu szczepień, zaobserwowano gwałtowną i silną odpowiedź anamnesticzną, która przewyższała wartości GMT przeciw HPV uzyskane 1 miesiąc po podaniu 3. dawki.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Ocena właściwości farmakokinetycznych nie jest wymagana dla szczepionek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania dotyczące toksyczności dawki pojedynczej i dawek powtarzanych a także miejscowej tolerancji wykazały brak szczególnego ryzyka u ludzi.

Podanie domięśniowo szczepionki Silgard w dawce jednorazowej lub w dawkach wielokrotnych indukowało odpowiedzi w postaci wytworzenia specyficznych przeciwciał przeciw HPV typu 6, 11, 16 i 18 u ciężarnych samic szczurów. Przeciwciała przeciw wszystkim czterem typom HPV były przenoszone na potomstwo w czasie ciąży i prawdopodobnie w okresie laktacji. Nie stwierdzono żadnych efektów, związanych z leczeniem, dotyczących oznak rozwoju, zachowania, rozrodczości lub płodności potomstwa.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
L-histydyna  
Polisorbat 80  
Sodu boran  
Woda do wstrzykiwań.

Informacje o adiuwancie, patrz punkt 2.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ze względu na brak badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

#### 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać. Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml zawiesiny w ampułkostrzykawce (ze szkła typu 1) z tłokiem (silikonizowany powlekany warstwą FluroTec bromobutyłowy elastomer lub niepowlekany chlorobutyłowy elastomer) i nasadką (bromobutyłową) z urządzeniem zabezpieczającym igłę, bez igły albo z jedną lub dwiema igłami(a) - opakowanie po 1, 10 lub 20.

0,5 ml zawiesiny w ampułkostrzykawce (ze szkła typu 1) z tłokiem (silikonizowany powlekany warstwą FluroTec bromobutyłowy elastomer lub niepowlekany chlorobutyłowy elastomer) i nasadką (bromobutyłową) bez urządzenia zabezpieczającego igłę, bez igły albo z jedną lub dwiema igłami(a) - opakowanie po 1, 10 lub 20.

Nie wszystkie rodzaje opakowań znajdują się w obrocie.

#### 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania szczepionki do stosowania

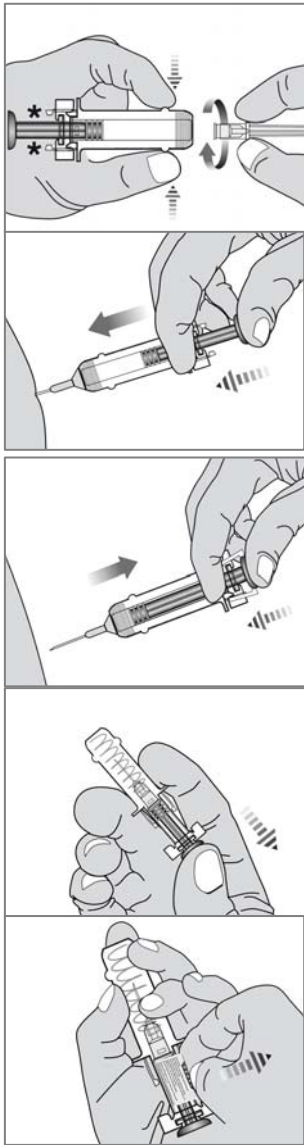
- Silgard jest dostępny w ampułkostrzykawce gotowej do użycia w celu wstrzyknięcia domięśniowego (i.m.), najlepiej w okolicę mięśnia naramiennego górnej części ramienia.
- Jeśli opakowanie zawiera 2 igły o różnych długościach, należy wybrać właściwą igłę, w zależności od rozmiaru i masy ciała pacjenta, aby zapewnić podanie i.m.
- Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają zanieczyszczeń lub nie są odbarwione. Produkt należy zniszczyć, jeśli obecne są zanieczyszczenia lub jeśli występuje zmiana koloru. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

#### **Stosowanie ampułkostrzykawki z urządzeniem zabezpieczającym igłę**

Urządzenie zabezpieczające igłę składa się z plastikowego cylindra (osłonka igły), który przed podaniem dawki osłania cylinder strzykawki. Po wykonaniu wstrzyknięcia osłonka igły osłania igłę, zapobiegając zranieniu igłą. Gdy wstrzyknięcie jest wykonane i tłok jest całkowicie wciśnięty, tłok zwolni klipsy uruchamiające. Po zwolnieniu tłoka plastikowy cylinder szybko przesunie się osłaniając igłę. Jeśli opakowanie nie zawiera igły należy użyć igły o długości nieprzekraczającej 25 mm, aby zapewnić całkowitą osłonę igły.

**Ostrzeżenie:** Przed zakończeniem wstrzyknięcia należy unikać dotykania klipsów uruchamiających (tak jak wskazano gwiazdkami \* na pierwszej ilustracji) na urządzeniu, aby uniknąć przedwczesnego osłonięcia igły przez urządzenie zabezpieczające igłę.

**Uwaga:** Przed wstrzyknięciem należy się upewnić, że pęcherzyki powietrza zostały usunięte ze strzykawki. Etykiety mogą być usunięte dopiero po wstrzyknięciu szczepionki i gdy osłonka igły osłania igłę.



**Dobrze wstrząsnąć przed użyciem.** Zdjąć z czubka nasadkę strzykawki i nasadkę igły. Wciskając 2 plastikowe wypustki przekreślić igłę zgodnie z ruchem wskazówek zegara na cylindrze strzykawki w celu właściwego przymocowania igły na strzykawce.

Zdjąć osłonkę igły. Wstrzyknąć **całą dawkę** powoli wciskając tłok aż do momentu, gdy nie będzie mógł być dalej wciśnięty.  
Uwaga: Nie zwalniać nacisku na tłok.

Utrzymując nacisk na tłok, usunąć strzykawkę z miejsca wstrzyknięcia.

Powoli zwolnić tłok. Osłonka igły szybko przesunie się osłaniając igłę.

W celu usunięcia odłączalnych etykiet przekreślić tłok tak, aż kolorowy znacznik będzie widoczny. Pociągnąć kolorowy znacznik wciąż przekreślając tłok tak jak potrzeba.

### **Stosowanie ampulkostrzykawki bez urządzenia zabezpieczającego igłę**

Dobrze wstrząsnąć przed użyciem. Przymocować igłę obracając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara, do momentu aż igła będzie właściwie przymocowana do strzykawki. Podać całą dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Wielka Brytania

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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/1/06/358/009  
EU/1/06/358/010  
EU/1/06/358/011  
EU/1/06/358/012  
EU/1/06/358/013  
EU/1/06/358/014  
EU/1/06/358/015  
EU/1/06/358/016  
EU/1/06/358/017  
EU/1/06/358/019  
EU/1/06/358/020  
EU/1/06/358/021

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

20 września 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.