

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Silgard, zawiesina do wstrzykiwań.

Silgard, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana).

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera około:

| | |
|--|-----------------|
| Białko L1 ^{2,3} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 6 | 20 mikrogramów |
| Białko L1 ^{2,3} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 11 | 40 mikrogramów |
| Białko L1 ^{2,3} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 16 | 40 mikrogramów |
| Białko L1 ^{2,3} wirusa brodawczaka ludzkiego ¹ typu 18 | 20 mikrogramów. |

¹wirus brodawczaka ludzkiego (ang. Human Papillomavirus) = HPV.

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

³adsorbowane na adiuwancie, amorficznym hydroksyfosforanosiarczanie glinu (0,225 miligramów Al).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Silgard, zawiesina do wstrzykiwań.

Silgard, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

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), zmian przednowotworowych odbytnicy, raka szyjki macicy oraz raka odbytnicy, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV);
- brodawek 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

Dawkowanie

Osoby w wieku od 9 do 13 lat włącznie

Silgard może zostać podany zgodnie z 2 dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 6 miesiącu) (patrz punkt 5.1).

Jeżeli druga dawka jest podana wcześniej niż po 6 miesiącach od podania pierwszej dawki, należy zawsze podać trzecią dawkę.

Silgard może być podany również w innym schemacie – 3 dawkowym (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu). 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.

Osoby w wieku 14 lat i starsze

Silgard należy podawać zgodnie z 3 dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu).

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.

Należy stosować szczepionkę Silgard zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Dzieci

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Silgard u dzieci w wieku poniżej 9 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1).

Zaleca się, aby osoby, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki Silgard, ukończyły cykl szczepień, stosując szczepionkę Silgard (patrz punkt 4.4).

Nie ustalono, czy istnieje potrzeba podania dawki uzupełniającej.

Sposób podawania

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).

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

Podjmując decyzję o zaszczepieniu określonej osoby, 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), związane czasem z upadkiem, może nastąpić po każdym szczepieniu lub nawet przed podaniem szczepionki, zwłaszcza w przypadku młodzieży, jako psychogenna reakcja na wkłucie igły. Omdleniu może towarzyszyć kilka objawów neurologicznych takich jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje i toniczno-kloniczne ruchy kończyn w czasie odzyskiwania przytomności. Dlatego osoby zaszczepione powinny pozostać pod obserwacją przez około 15 minut po podaniu szczepionki. Ważne jest, aby istniały procedury zapobiegania urazom w wyniku omdlenia.

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 wywoływanych przez typy HPV zawarte w szczepionce u osób, które w momencie zaszczepienia były zakażone wirusem HPV tego typu (patrz punkt 5.1).

W przypadku stosowania szczepionki Silgard u dorosłych kobiet 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.

Bezpieczeństwo i immunogenność szczepionki oceniono u osób w wieku od 7 do 12 lat z potwierdzonym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) (patrz punkt 5.1). U osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną, albo w wyniku stosowania silnego leczenia immunosupresyjnego, wady genetycznej, bądź 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.

Obecnie prowadzone są długoterminowe badania kontrolne mające na celu określenie czasu trwania ochrony poszczepiennej (patrz punkt 5.1).

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, immunogenności lub skuteczności przemawiających za możliwością zmiany szczepionki Silgard podczas szczepienia na inne szczepionki

przeciw HPV, które nie obejmują tych samych typów wirusa HPV. W związku z tym ważne jest przepisanie tej samej szczepionki dla całego schematu szczepienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

We wszystkich badaniach klinicznych, osoby, które otrzymały immunoglobuliny lub produkty krwiopochodne 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 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie prowadzono specyficznych badań szczepionki z udziałem kobiet ciężarnych. Podczas klinicznego programu rozwojowego 3819 kobiet (szczepionka = 1894 vs. placebo = 1925) 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. Dane uzyskane u kobiet w ciąży (ponad 1000 przypadków) nie wskazują na ryzyko deformacji lub toksycznego wpływu na płód/novorodka.

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. Należy przełożyć termin szczepienia do czasu zakończenia ciąży.

Karmienie piersią

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 stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). U samców szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

A. Streszczenie profilu bezpieczeństwa

W 7 badaniach klinicznych (6 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 (6 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 10 088 osób (6995 osób płci żeńskiej w wieku 9 do 45 lat i 3093 osób płci męskiej w wieku 9 do 26 lat w chwili włączenia do badania), które otrzymały szczepionkę Silgard i 7995 osób (5692 kobiet i 2303 mężczyzn), które otrzymały placebo.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały reakcje w miejscu podania (77,1% zaszczepionych w okresie 5 dni po podaniu dawki szczepionki) i ból głowy (16,6% zaszczepionych). Były one na ogół łagodne lub umiarkowane.

B. Tabelaryczne streszczenie działań niepożądanych

Badania kliniczne

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane obserwowane wśród osób zaszczepionych szczepionką Silgard, występujące z częstością co najmniej 1,0%, a także z większą częstością niż obserwowana wśród otrzymujących placebo. Sklasyfikowane są one według częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją:

[Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)]

Doświadczenie po wprowadzeniu szczepionki do obrotu

Tabela 1 przedstawia również inne działania niepożądane zgłaszane spontanicznie w okresie po wprowadzeniu szczepionki Silgard do obrotu na całym świecie. Ponieważ były to działania zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieokreślonej wielkości, nie można w sposób wiarygodny określić częstości ich występowania lub ustalić, dla wszystkich przypadków, związku przyczynowego ze stosowaniem szczepionki. Z tego względu częstość występowania tych zdarzeń została określona jako „nieznana”.

Tabela 1: Działania niepożądane po podaniu szczepionki Silgard obserwowane w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|--|-----------------------|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Nieznana | Zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia* |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Nieznana | Idiopatyczna plamica małopłytkowa*, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych* |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Nieznana | Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne* |
| Zaburzenia układu nerwowego | Bardzo często | Ból głowy |
| | Nieznana | Ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia*, zawroty głowy ¹ *, zespół Guillaina-Barrégo*, omdlenia, którym czasem towarzyszą ruchy toniczno-kloniczne* |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | Często | Nudności |
| | Nieznana | Wymioty* |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości | Często | Ból kończyn |
| | Nieznana | Ból stawów*, ból mięśni* |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często | W miejscu wstrzyknięcia: rumień, ból, obrzęk |
| | Często | Gorączka W miejscu wstrzyknięcia: krwiak, świąd |
| | Nieznana | Astenia*, dreszcze*, zmęczenie*, złe samopoczucie* |

* Działania niepożądane zgłaszane w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

¹ W badaniach klinicznych zawroty głowy były częstym działaniem niepożądanym u kobiet. U mężczyzn, częstość występowania zawrotów głowy w grupie przyjmującej szczepionkę nie była wyższa niż w grupie placebo.

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 (0,06%) pokrzywki odnotowano w grupie stosującej Silgard a 20 przypadków (0,15%) obserwowano w grupie placebo zawierającego adiuwant.

W badaniach klinicznych, podczas obserwacji prowadzonych u osób w populacji badanej pod względem bezpieczeństwa odnotowywano pewne nowe uwarunkowania medyczne. Wśród 15 706 osób, które otrzymały Silgard i 13 617 osób, które otrzymały placebo, odnotowano 39 przypadków niespecyficznego zapalenia stawów lub artropatii, 24 w grupie stosujących Silgard i 15 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.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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 oraz 75-80% przypadków raka odbytnicy; 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), a także 80% przypadków śródnałonkowej neoplazji odbytnicy dużego stopnia (AIN 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).

Określenie „zmiany przednowotworowe odbytnicy” występujące w punkcie 4.1 odpowiada śródnałonkowej neoplazji odbytnicy dużego stopnia (AIN 2/3).

Wskazania do stosowania opierają się na danych wykazujących skuteczność szczepionki Silgard u kobiet w wieku od 16 do 45 lat i u mężczyzn w wieku od 16 do 26 lat oraz na danych wykazujących immunogenność szczepionki Silgard u dzieci i młodzieży w wieku od 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 ślepą 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). Pierwszorzędowe analizy skuteczności w odniesieniu do typów HPV zawartych w szczepionce (HPV 6, 11, 16 i 18), przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania (ang. PPE, *per-protocol efficacy*) (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 (7. miesiąc)).

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).

W długoterminowym, przedłużonym badaniu według Protokołu 015 obserwowano 1984 kobiety w wieku 16-23 lat zaszczepione szczepionką Silgard w badaniu podstawowym. W populacji PPE nie stwierdzono żadnych przypadków chorób związanych z zakażeniem HPV (zmiany CIN dużego stopnia związanej z zakażeniem HPV typu 6/11/16/18) w okresie obserwacji trwającym do około 10 lat. W tym badaniu statystycznie wykazano trwałą ochronę do około 8 lat.

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

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 2.

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

Tabela 2: 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* | |
| CIN 2/3 lub AIS związane z HPV 16/18 | <u>0</u> 8487 | <u>53</u> 8460 | 100,0 (92,9; 100,0) | <u>2**</u> 8493 | <u>112</u> 8464 | 98,2 (93,5; 99,8) |
| CIN 3 związana z HPV 16/18 | <u>0</u> 8487 | <u>29</u> 8460 | 100 (86,5; 100,0) | <u>2**</u> 8493 | <u>64</u> 8464 | 96,9 (88,4; 99,6) |
| AIS związany z HPV 16/18 | <u>0</u> 8487 | <u>6</u> 8460 | 100 (14,8; 100,0) | <u>0</u> 8493 | <u>7</u> 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 (± 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 wywoływanyymi 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 3.

Tabela 3: 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* | |
| CIN 2/3 lub AIS związane z HPV 16 lub HPV 18 | 122 9831 | 201 9896 | 39,0 (23,3; 51,7) | 146 9836 | 303 9904 | 51,8 (41,1; 60,7) |
| CIN 3 związana z HPV 16/18 | 83 9831 | 127 9896 | 34,3 (12,7; 50,8) | 103 9836 | 191 9904 | 46,0 (31,0; 57,9) |
| AIS związany z HPV 16/18 | 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 niezawartych 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 niezawartych 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 4. 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 4: Wyniki dla CIN 2/3 lub AIS u osób nienarażonych wcześniej na swoistego typu HPV[†] (wyniki końcowe badania)

| Nienarażeni wcześniej na ≥ 1 typ HPV | | | | |
|---|-----------|-----------|----------------|------------|
| Złożony punkt końcowy | Silgard | Placebo | % Skuteczności | 95% CI |
| | przypadki | przypadki | | |
| (HPV 31/45) ⁺ | 34 | 60 | 43,2% | 12,1; 63,9 |
| (HPV 31/33/45/52/58) [§] | 111 | 150 | 25,8% | 4,6; 42,5 |
| 10 niezawartych w szczepionce typów HPV | 162 | 211 | 23,0% | 5,1; 37,7 |

| Nienarażeni wcześniej na ≥ 1 typ HPV | | | | |
|---|-----------|-----------|----------------|-------------------------|
| Złożony punkt końcowy | Silgard | Placebo | % Skuteczności | 95% CI |
| | przypadki | przypadki | | |
| 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 [†] |
| 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 związane z HPV 18 (gatunek 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 [†] |
| gatunek A5 (HPV 51) | 34 | 41 | 16,3% | <0; 48,5 [†] |
| gatunek A6 (HPV 56) | 34 | 30 | -13,7% | <0; 32,5 [†] |
| [†] Badania nie dawały możliwości oceny skuteczności przeciw chorobie wywołanej przez poszczególne typy HPV. [‡] Skuteczność oceniano na podstawie zmniejszenia CIN 2/3 lub AIS związanych z HPV 31. [§] Skuteczność oceniano na podstawie zmniejszenia CIN 2/3 lub AIS związanych z HPV 31, 33, 52 i 58. Obejmuje zidentyfikowane analitycznie typy HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59, niezawarte 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 3817 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.

W długoterminowym, przedłużonym badaniu według Protokołu 019 obserwowano 684 kobiety w wieku 24-45 lat zaszczepione szczepionką Silgard w badaniu podstawowym. W populacji PPE nie stwierdzono żadnych przypadków chorób związanych z zakażeniem HPV (CIN dowolnego stopnia związanej z zakażeniem HPV 6/11/16/18 i brodawek narządów płciowych) w okresie obserwacji trwającym 8,4 roku (mediana okresu obserwacji wynosiła 7,2 roku).

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]).

Skuteczność u mężczyzn w wieku 16 do 26 lat

Oceniono skuteczność szczepionki przeciwko brodawkom narządów płciowych, neoplazji śródnabłonkowej prącia/krocza/okolic odbytu (PIN) stopnia 1/2/3 oraz przewlekłemu zakażeniu HPV 6, 11, 16 lub 18.

Skuteczność szczepionki Silgard u mężczyzn w wieku 16 do 26 lat była oceniana w 1 badaniu klinicznym fazy III z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo (Protokół 020) obejmującym w sumie 4055 mężczyzn, których włączono do badania i zaszczepiono bez wcześniejszego badania przesiewowego na obecność zakażenia HPV. Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,9 roku.

W podgrupie 598 mężczyzn (Silgard = 299; placebo = 299) objętych Protokołem 020, którzy zadeklarowali odbywanie homoseksualnych stosunków płciowych (tzw. populacja MSM), oceniono

skuteczność szczepionki przeciwko neoplazji śródnamłonkowej odbytu (AIN stopnia 1/2/3) i rakowi odbytu oraz przewlekłemu zakażeniu odbytu.

Ryzyko wystąpienia zakażenia HPV odbytu u mężczyzn z populacji MSM jest wyższe niż w populacji ogólnej. Można oczekiwać, że bezwzględne korzyści ze szczepienia w zakresie prewencji raka odbytu w populacji ogólnej będą bardzo małe.

Zakażenie wirusem HIV było kryterium wykluczenia z badania (patrz punkt 4.4).

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

Podstawowe analizy skuteczności w odniesieniu do typów wirusa HPV zawartych w szczepionce (HPV 6, 11, 16, 18) przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania (tzw. per-protocol) (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 83% mężczyzn (87% heteroseksualnych i 61% MSM) nie wykryto obecności żadnego z 4 typów HPV (ujemny wynik badania PCR i seronegatywność).

W badaniach klinicznych jako marker zastępczy dla raka odbytu wykorzystano śródnamłonkową neoplazję odbytu (AIN) stopnia 2/3 (umiarkowana lub duża).

Wyniki skuteczności dla odpowiednich punktów końcowych analizowanych po zakończeniu badania (mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 2,4 roku) w populacji per-protocol zostały podane w Tabeli 5. Nie wykazano skuteczności przeciwko PIN stopnia 1/2/3.

Tabela 5: Analiza skuteczności szczepionki Silgard przeciwko rozwojowi zmian w obrębie narządów płciowych w populacji PPE u mężczyzn w wieku 16-26 lat*

| Punkt końcowy | Silgard | | Placebo | | Skuteczność, % (95%CI) |
|---|---------|-------------------|---------|-------------------|---------------------------|
| | N | Liczba przypadków | N | Liczba przypadków | |
| Zmiany w obrębie narządów płciowych związane z HPV 6/11/16/18 | | | | | |
| Zmiany w obrębie narządów płciowych | 1394 | 3 | 1404 | 32 | 90,6 (70,1; 98,2) |
| Brodawki narządów płciowych | 1394 | 3 | 1404 | 28 | 89,3 (65,3; 97,9) |
| PIN1/2/3 | 1394 | 0 | 1404 | 4 | 100,0 (-52,1; 100,0) |

*Populacja PPE: 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.).

Analiza w kierunku zmian odbytu w populacji MSM (mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 2,15 roku) wykazała, że skuteczność szczepionki Silgard przeciw AIN stopnia 2/3 związanemu z HPV 6, 11, 16 i 18 wyniosła 74,9% (95% CI 8,8; 95,4; 3/194 vs 13/208). Skuteczność szczepionki Silgard przeciw AIN 2/3 związanemu z HPV 16 lub 18 wyniosła 86,6% (95% CI 0,0; 99,7; 1/194 vs 8/208).

Czas trwania ochrony przeciw nowotworowi odbytnicy nie jest obecnie znany. W przedłużonym badaniu długoterminowym według Protokołu 020 obserwowano 918 mężczyzn w wieku 16-26 lat zaszczepionych szczepionką Silgard w badaniu podstawowym. W populacji PPE nie stwierdzono żadnych przypadków brodawek narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV 6/11, zmian w obrębie narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18 lub AIN dużego stopnia związanej z zakażeniem HPV 6/11/16/18 w populacji MSM w okresie obserwacji trwającym 9,6 roku (mediana okresu obserwacji wynosiła 8,5 roku).

Skuteczność u mężczyzn, u których stwierdzono brak zakażenia bądź zakażenie lub chorobę związaną z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18

Populacja pełnego zestawu danych do analizy obejmowała mężczyzn niezależnie od ich początkowego statusu HPV w dniu 1., którzy przyjęli przynajmniej jedno szczepienie i u których brano pod uwagę przypadki, począwszy od 1. dnia. Ta populacja jest zbliżona do ogólnej populacji mężczyzn pod względem rozpowszechnienia infekcji HPV lub choroby w chwili włączenia do badania.

Skuteczność szczepionki Silgard przeciw brodawkom w obrębie narządów płciowych związanym z HPV 6, 11, 16 i, 18 wyniosła 68,1% (95% CI: 48,8; 79,3).

Skuteczność szczepionki Silgard przeciw AIN 2/3 związanemu z HPV 6, 11, 16 i 18 oraz AIN 2/3 związanemu z typem wirusa HPV 16 lub 18 w podgrupie MSM wyniosła odpowiednio 54,2% (95% CI: -18,0; 75,3; 18/275 vs 39/276) i 57,5% (95% CI: -1,8; 83,9; 8/275 vs 19/276).

Ochrona przed chorobą związaną z zakażeniem HPV u mężczyzn w wieku 16-26 lat

Wpływ szczepionki Silgard na ogólne ryzyko wystąpienia zmian w obrębie narządów płciowych oceniano, począwszy od pierwszej dawki u 2545 osób włączonych do badania skuteczności fazy III (Protokół 020). Wśród mężczyzn, którzy wcześniej nie zetknęli się z 14 często występującymi typami HPV, podanie szczepionki Silgard wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania zmian w obrębie narządów płciowych wywołanych przez typy HPV obecne lub nieobecne w szczepionce o 81,5% (95% CI: 58,0; 93,0). W populacji pełnego zestawu danych do analizy (FAS) korzyści wynikające z podania szczepionki związane z ogólną częstością występowania zmian w obrębie narządów płciowych były mniejsze, przy czym zmniejszenie częstości występowania wyniosło 59,3% (95% CI: 40,0; 72,9), ponieważ szczepionka Silgard nie wpływa na przebieg zakażeń lub chorób, które występują przed zaszczepieniem.

Wpływ na biopsję i inwazyjne procedury leczenia

Wpływ szczepionki Silgard na częstość wykonywania biopsji i inwazyjnych procedur leczenia zmian w obrębie narządów płciowych niezależnie od wywołującego je typu HPV oceniano u 2545 osób włączonych do Protokołu 020. W populacji, która nigdy wcześniej nie zetknęła się z HPV (z 14 często występującymi typami HPV), szczepionka Silgard zmniejszyła odsetek mężczyzn, u których wykonano biopsję o 54,2% (95% CI: 28,3; 71,4) i inwazyjną procedurę leczenia o 47,7% (95% CI: 18,4; 67,1) na końcu badania. W populacji pełnego zestawu danych do analizy odpowiednie zmniejszenie wyniosło 45,7% (95% CI: 29,0; 58,7) i 38,1% (95% CI: 19,4; 52,6).

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 = 9409) dziewcząt i kobiet w wieku 9 do 26 lat oraz u 5417 (Silgard n = 3109; placebo n = 2308) chłopców i mężczyzn w wieku 9 do 26 lat oraz u 3819 kobiet w wieku 24 do 45 lat (Silgard n = 1911; placebo n = 1908).

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. W badaniu klinicznym z udziałem mężczyzn w wieku od 16 do 26 lat, odpowiednio 98,9%, 99,2%, 98,8% i 97,4% osób, które otrzymały Silgard, było seropozytywnych względem HPV 6, HPV 11, HPV 16 i 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 oczekiwaniami 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 odciążenia podczas długiego okresu obserwacji w badaniach fazy III (patrz poniżej *Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę Silgard*).

Porównanie skuteczności szczepionki Silgard u kobiet i dziewcząt

Badanie kliniczne (Protokół 016) porównywało immunogenność szczepionki Silgard u dziewcząt w wieku 10 do 15 lat z tą u 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 6 zawiera porównanie wartości GMT przeciw HPV 6, 11, 16 i 18, 1 miesiąc po podaniu 3. dawki, u dziewcząt w wieku 9 do 15 lat z wartościami odnotowanymi u kobiet w wieku 16 do 26 lat.

Tabela 6: Immunogenność u dziewcząt w wieku od 9 do 15 lat oraz u kobiet w wieku od 16 do 26 lat (populacja per-protocol), w oparciu o miana mierzone metodą cLIA

| | Dziewczęta w wieku 9 do 15 lat (Protokoły 016 i 018) | | Kobiety w wieku 16 do 26 lat (Protokoły 013 i 015) | |
|--------|---|---------------------|---|---------------------|
| | n | GMT (95% CI) | n | GMT (95% CI) |
| HPV 6 | 915 | 929 (874, 987) | 2631 | 543 (526, 560) |
| HPV 11 | 915 | 1303 (1223, 1388) | 2655 | 762 (735, 789) |
| HPV 16 | 913 | 4909 (4548, 5300) | 2570 | 2294 (2185, 2408) |
| HPV 18 | 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 w wieku 9 do 15 lat nie były mniejsze niż odpowiedzi przeciw HPV u 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.

W długoterminowym, przedłużonym badaniu według Protokołu 018 obserwowano 369 dziewcząt w wieku 9-15 lat zaszczepionych szczepionką Silgard w badaniu podstawowym, W populacji PPE nie

stwierdzono żadnych przypadków chorób związanych z zakażeniem HPV (CIN dowolnego stopnia związanej z zakażeniem HPV 6/11/16/18 i brodawek narządów płciowych) w okresie obserwacji trwającym 10,7 lat (mediana czasu obserwacji wynosiła 10,0 lat).

Porównanie skuteczności szczepionki Silgard u mężczyzn i chłopców

Przeprowadzono trzy badania kliniczne (Protokoły 016, 018 i 020) celem porównania podobieństwa immunogenności szczepionki Silgard u chłopców w wieku 9 do 15 lat do mężczyzn w wieku 16 do 26 lat. W grupie zaszczepionej, 97,4 do 99,9% osób było seropozytywnych względem wszystkich serotypów obecnych w szczepionce w okresie do 1. miesiąca po podaniu 3. dawki.

Tabela 7 zawiera porównanie wartości GMT przeciw HPV 6, 11, 16 i 18, 1 miesiąc po podaniu 3. dawki u chłopców w wieku 9 do 15 lat z wartościami odnotowanymi u mężczyzn w wieku 16 do 26 lat.

Tabela 7: Immunogenność u chłopców w wieku 9 do 15 lat oraz u mężczyzn w wieku 16 do 26 lat (populacja per-protocol) w oparciu o miana mierzone metodą cLIA

| | Chłopcy w wieku 9 do 15 lat | | Mężczyźni w wieku 16 do 26 lat | |
|--------|-----------------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|
| | 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 | 2403 (2243, 2575) |
| HPV 18 | 887 | 1357 (1249, 1475) | 1175 | 403 (375, 433) |

GMT- Średnia geometryczna miana w mMU/ml (mMU = jednostki milli-Merck)

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

Immunogenność była zależna od wieku, a poziomy przeciwciał przeciw HPV w 7. miesiącu były znacznie wyższe u osób młodszych.

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

W długoterminowym, przedłużonym badaniu według Protokołu 018 obserwowano 326 chłopców w wieku 9-15 lat zaszczepionych szczepionką Silgard w badaniu podstawowym. W populacji PPE nie stwierdzono żadnych przypadków chorób związanych z zakażeniem HPV (zmian zewnętrznych narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV 6/11/16/18) w okresie obserwacji trwającym 10,6 lat (mediana czasu obserwacji wynosiła 9,9 lat).

Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę Silgard

W podgrupie osób włączonych do badań fazy III prowadzono długoterminową obserwację w kierunku bezpieczeństwa, immunogenności i skuteczności. Do oceny czasu utrzymywania się odpowiedzi immunologicznej wykorzystano metody cLIA i IgG LIA (ang. Total IgG Luminex Immunoassay).

We wszystkich populacjach (kobiety w wieku 9-45 lat, mężczyźni w wieku 9-26 lat) szczyt wartości GMT przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18 w teście cLIA obserwowano w 7. miesiącu. Wartości GMT zmalały w okresie 24.-48. miesiąca, a następnie ustabilizowały się. Nie ustalono dokładnego okresu odporności uzyskanej w wyniku przyjęcia cyklu 3 dawek. Jest on przedmiotem badań będących obecnie w toku.

Dziewczęta i chłopcy, którzy otrzymali Silgard w wieku 9-15 lat w badaniu podstawowym według Protokołu 018 zostali objęci obserwacją w przedłużonym badaniu. W zależności od typu HPV, w teście cLIA i IgG LIA 10 lat po szczepieniu seropozytywnych było odpowiednio 60-96% oraz 78-98% pacjentów (patrz Tabela 8).

Tabela 8: Długoterminowe dane immunogenności (populacja per protocol) oparte na odsetku pacjentów seropozytywnych w teście cLIA i IgG LIA (Protokół 018) po 10 latach, w grupie dziewcząt i chłopców w wieku 9-15 lat

| | cLIA | | IgG LIA | |
|--------|------|-----------------------------|---------|-----------------------------|
| | n | % pacjentów seropozytywnych | n | % pacjentów seropozytywnych |
| HPV 6 | 409 | 89% | 430 | 93% |
| HPV 11 | 409 | 89% | 430 | 90% |
| HPV 16 | 403 | 96% | 426 | 98% |
| HPV 18 | 408 | 60% | 429 | 78% |

Kobiety, które otrzymały Silgard w wieku 16-23 lat w badaniu podstawowym według Protokołu 015 będą objęte obserwacją w przedłużonym badaniu przez okres wynoszący maksymalnie 14 lat. Dziewięć lat po szczepieniu seropozytywnych pacjentów w teście cLIA było 94%, 96%, 99% i 60% odpowiednio przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18, a w teście IgG LIA 98%, 96%, 100% i 91% odpowiednio przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18.

Kobiety, które otrzymały Silgard w wieku 24-45 lat w badaniu podstawowym według Protokołu 019 będą objęte obserwacją w przedłużonym badaniu przez okres do 10 lat. Osiem lat po szczepieniu seropozytywnych pacjentów w teście cLIA było 85%, 85%, 97% i 40% odpowiednio przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18, a w teście IgG LIA 88%, 81%, 100% i 81% odpowiednio przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18.

Mężczyźni, którzy otrzymali Silgard w wieku 16-26 lat w badaniu podstawowym według Protokołu 020, będą objęci obserwacją w przedłużonym badaniu przez okres wynoszący maksymalnie 10 lat. Sześć lat po szczepieniu seropozytywnych pacjentów w teście cLIA było 84%, 87%, 97% i 48% odpowiednio przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18, a w teście IgG LIA 89%, 86%, 100% i 82% odpowiednio przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18.

W tych badaniach, osoby, które były seronegatywne przeciw HPV 6, HPV 11, HPV 16 i HPV 18 w teście cLIA były nadal chronione przed rozwojem objawów klinicznych po 9 latach obserwacji dla kobiet w wieku 16-23 lat, 8 latach dla kobiet w wieku 24-45 lat oraz 6 latach dla mężczyzn w wieku 16-26 lat.

Dowody odpowiedzi anamnestycznej (pamięć immunologiczna)

Dowody odpowiedzi anamnestycznej 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 anamnestyczną, która przewyższała wartości GMT przeciw HPV uzyskane 1 miesiąc po podaniu 3. dawki.

Osoby zakażone wirusem HIV

Bezpieczeństwo i immunogenność szczepionki Silgard potwierdzono w badaniu naukowym z udziałem 126 osób w wieku od 7 do 12 lat zakażonych wirusem HIV (z których 96 otrzymało szczepionkę Silgard). Serokonwersja względem wszystkich czterech antygenów wystąpiła u ponad 96% osób. Wartości GMT były nieco niższe niż odnotowane w innych badaniach u osób w tym samym wieku niezakażonych wirusem HIV. Kliniczne znaczenie słabszej odpowiedzi jest nieznanne. Profil bezpieczeństwa był podobny jak u pacjentów niezakażonych wirusem HIV w innych badaniach. Szczepienie nie miało wpływu na odsetek komórek CD4, ani poziom RNA HIV w osoczu.

Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę Silgard w 2 dawkowym schemacie u osób w wieku 9-13 lat

Badanie kliniczne wykazało, że u dziewcząt, które otrzymały 2 dawki szczepionki przeciwko wirusowi HPV w odstępie 6 miesięcy, poziomy przeciwciał przeciw 4 typom HPV, po miesiącu od ostatniej dawki były porównywalne lub wyższe (non-inferior) niż u młodych kobiet, które otrzymały 3 dawki szczepionki w ciągu 6 miesięcy.

W 7. miesiącu, w populacji opisanej w protokole, odpowiedź immunologiczna u dziewcząt w wieku 9-13 lat (n = 241), które otrzymały 2 dawki szczepionki Silgard (0, 6 miesiącu) była porównywalna lub wyższa (non-inferior) a liczbowo wyższa w porównaniu z odpowiedzią immunologiczną u kobiet w wieku 16-26 lat (n = 246), które otrzymały 3 dawki szczepionki Silgard (0, 2, 6 miesiącu).

W 36 miesięcznej obserwacji, wartości GMT u dziewcząt (2 dawki, n = 86) pozostały porównywalne lub wyższe (non-inferior) do wartości GMT u kobiet (3 dawki, n = 86) dla wszystkich 4 typów HPV.

W tym samym badaniu, u dziewcząt w wieku 9-13 lat, odpowiedź immunologiczna po schemacie 2 dawkowym była liczbowo niższa, niż po schemacie 3 dawkowym (n = 248 w 7. miesiącu, n = 82 w 36. miesiącu). Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

Okres ochrony po podaniu szczepionki Silgard w schemacie 2 dawkowym nie został ustalony.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

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.

Podawanie szczepionki Silgard samcom szczura w pełnej dawce stosowanej u człowieka (całkowita zawartość białka: 120 mikrogramów) nie miało wpływu na rozrodczość (tj. płodność oraz liczbę i ruchliwość plemników). Stwierdzono również brak istotnych lub histomorfologicznych zmian związanych z podawaniem szczepionki w obrębie jąder i brak wpływu na masę jąder.

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

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Silgard, zawiesina do wstrzykiwań:

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

Szczepionkę Silgard należy podać jak najszybciej po wyjęciu z lodówki.

Badania stabilności wykazały, że składniki szczepionki zachowują stabilność przez 72 godziny, gdy są przechowywane w temperaturze od 8°C do 42°C. Po tym czasie szczepionkę Silgard należy zużyć lub wyrzucić. Dane te stanowią wskazówkę dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w przypadku krótkotrwałych różnic temperatur.

Silgard, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce:

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać. Przechowywać ampułkostrzykawkę w tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

Szczepionkę Silgard należy podać jak najszybciej po wyjęciu z lodówki.

Badania stabilności wykazały, że składniki szczepionki zachowują stabilność przez 72 godziny, gdy są przechowywane w temperaturze od 8°C do 42°C. Po tym czasie szczepionkę Silgard należy zużyć lub wyrzucić. Dane te stanowią wskazówkę dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w przypadku krótkotrwałych różnic temperatur.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Silgard, zawiesina do wstrzykiwań:

0,5 ml zawiesiny we fiolce (ze szkła) z korkiem (powlekany warstwą FluroTec lub powlekany warstwą teflonową chlorobutyłowy elastomer) i plastikowym wieczkiem typu flip-off (owinięty taśmą aluminiową) w opakowaniu po 1, 10 lub 20.

Silgard, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce:

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania szczepionki do stosowania

Silgard, zawiesina do wstrzykiwań:

- Przed wstrząśnięciem Silgard może być klarownym płynem z białym osadem.
- W celu uzyskania zawiesiny dobrze wstrząsnąć przed użyciem. Po dokładnym wstrząśnięciu, szczepionka Silgard jest białym, mętnym płynem.
- Przed podaniem należy obejrzeć zawiesinę, aby sprawdzić, czy nie zawiera cząstek stałych lub nie zmieniła barwy. W przypadku, gdy widoczne są cząstki stałe i (lub) wystąpiła zmiana barwy, szczepionkę należy wyrzucić.
- Pobrać dawkę 0,5 ml szczepionki z fiolki jednodawkowej, używając jałowej igły i strzykawki.
- Należy natychmiast podać szczepionkę domięśniowo (im.), najlepiej w okolicę mięśnia naramiennego w górnej części ramienia lub górną, przednio-boczną część uda.
- Szczepionkę należy stosować w dostarczonej postaci. Należy podać pełną zalecaną dawkę szczepionki.

Wszelkie niewykorzystane resztki szczepionki lub jej odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Silgard, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce:

- Przed wstrząśnięciem Silgard może być klarownym płynem z białym osadem.
- Przed użyciem w celu uzyskania zawiesiny, dobrze wstrząsnąć ampułkostrzykawkę. Po dokładnym wstrząśnięciu, szczepionka Silgard jest białym, mętnym płynem.
- Przed podaniem należy obejrzeć zawiesinę, aby sprawdzić, czy nie zawiera cząstek stałych lub nie zmieniła barwy. W przypadku, gdy widoczne są cząstki stałe i (lub) wystąpiła zmiana barwy, szczepionkę należy wyrzucić.
- Opakowanie zawiera 2 igły o różnych długościach; należy wybrać właściwą igłę, w zależności od rozmiaru i masy ciała pacjenta, aby zapewnić podanie domięśniowe (im.).
- 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.
- Należy natychmiast podać szczepionkę domięśniowo (im.), najlepiej w okolicę mięśnia naramiennego w górnej części ramienia lub górną, przednio-boczną część uda.
- Szczepionkę należy stosować w dostarczonej postaci. Należy podać pełną zalecaną dawkę szczepionki.

Wszelkie niewykorzystane resztki szczepionki lub jej odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Silgard, zawiesina do wstrzykiwań:

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

Silgard, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce:

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2006 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 września 2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.