

## 1. IME ZDRAVILA

Silgard suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
adsorbirano rekombinantno cepivo proti humanim papilomavirusom [tipom 6, 11, 16 in 18]

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje približno:

L1 protein <sup>2,3</sup> humanega papilomavirusa <sup>1</sup> tipa 6	20 mikrogramov
L1 protein <sup>2,3</sup> humanega papilomavirusa <sup>1</sup> tipa 11	40 mikrogramov
L1 protein <sup>2,3</sup> humanega papilomavirusa <sup>1</sup> tipa 16	40 mikrogramov
L1 protein <sup>2,3</sup> humanega papilomavirusa <sup>1</sup> tipa 18	20 mikrogramov

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

<sup>2</sup>L1 protein v obliki virusu podobnih delcev, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na celični kulturi kvasovk (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (sev 1895))

<sup>3</sup>adsorbiran na amorfnemu aluminijevu hidroksifosfat sulfat kot adjuvans (225 mikrogramov Al)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Preden ga pretresemo, je cepivo Silgard bistra tekočina z belo usedlino. Ko ga dobro pretresemo, je bela, motna tekočina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Silgard je cepivo za uporabo od 9. leta starosti dalje za preprečevanje:

- predrakavih genitalnih lezij (cervikalnih, vulvarnih in vaginalnih) in raka materničnega vratu, ki so vzročno povezani z določenimi onkogenimi tipi humanih papilomavirusov (HPV)
- bradavic na spolovilih (koničasti kondilomi), ki so vzročno povezane s specifičnimi tipi HPV.

Za pomembne podatke, ki podpirajo to indikacijo, glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Cepivo Silgard je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Osnovno cepljenje je treba opraviti s tremi posameznimi 0,5 ml odmerki cepiva, ki se jih aplicira po shemi 0., 2., 6. mesec.

Če je potrebna alternativna shema cepljenja, mora oseba drugi odmerek cepiva prejeti vsaj 1 mesec po prejemu prvega odmerka, tretji odmerek cepiva pa vsaj 3 mesece po prejemu drugega odmerka. Oseba mora vse tri odmerke cepiva prejeti v obdobju 1 leta.

Potreba po obnovitvenem odmerku ni bila dokazana.

Pri osebah, ki so že prejele prvi odmerek cepiva Silgard, je priporočljivo, da se cepljenje dokonča s cepivom Silgard in osebe tako prejmejo vse 3 odmerke istega cepiva (glejte poglavje 4.4).

*Pediatrična populacija:* Varnost in učinkovitost cepiva Silgard pri otrocih, mlajših od 9 let, nista bili ugotovljeni. Podatki niso na voljo (glejte poglavje 5.1).

### Način uporabe

Cepivo je treba aplicirati intramuskularno. Najbolje je, da se ga aplicira v deltoidni predel nadlakti ali v zgornji anterolateralni predel stegna.

Cepiva Silgard se ne sme vbrizgati intravaskularno. Subkutano in intradermalno dajanje cepiva ni bilo proučeno, zato takšnega dajanja ne priporočamo (glejte poglavje 6.6).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilne učinkovine ali katerokoli pomožno snov.

Osebe, pri katerih se po prejemu odmerka cepiva Silgard pojavijo simptomi preobčutljivosti, nadaljnjih odmerkov cepiva Silgard ne smejo prejeti.

Cepljenje s cepivom Silgard je treba odložiti pri osebah, ki imajo hujšo akutno bolezen z zvišano telesno temperaturo. Vendar pa blažja okužba, kot sta blaga okužba zgornjih dihal ali rahlo zvišana telesna temperatura, ni kontraindikacija za cepljenje.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri odločitvi za cepljenje posamezne osebe je treba upoštevati tveganje za predhodno izpostavitve HPV in potencialno korist cepljenja.

Tako kot pri vseh cepivih, ki se jih injicira, je treba vedno zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja, ki bo v redkih primerih anafilaktične reakcije po cepljenju nemudoma na voljo.

Predvsem pri mladostnikih in mlajših odraslih se lahko po kateremkoli cepljenju pojavi sinkopa (omedlevica). Sinkopa, včasih skupaj s padcem in/ali tonično-kloničnimi gibi, se je pojavila po cepljenju s cepivom Silgard (glejte poglavje 4.8). Zato je po cepljenju s cepivom Silgard cepljene osebe potrebno skrbno opazovati približno 15 minut.

Tako kot druga cepiva tudi cepivo Silgard morda ne bo popolnoma zaščitilo vseh cepljenih oseb. Cepivo Silgard ščiti le pred boleznimi, ki jih povzročajo tipi 6, 11, 16 in 18 HPV, ter v določeni meri pred boleznimi, ki jih povzročajo določeni sorodni tipi HPV (glejte poglavje 5.1). Zato je treba previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa spolno prenosljivih bolezni izvajati še naprej.

Cepivo Silgard je samo za profilaktično uporabo in nima učinka na aktivne okužbe s HPV ali na dokazano klinično bolezen. Ni bilo dokazano, da bi cepivo Silgard imelo terapevtski učinek. Cepivo torej ni indicirano za zdravljenje raka na materničnem vratu, cervikalnih, vulvarnih in vaginalnih displastičnih

sprememb hude stopnje ali bradavic na spolovilih. Cepivo prav tako ni namenjeno za preprečevanje napredovanja drugih sprememb, dokazano povezanih s HPV.

Pri osebah, ki so v času cepljenja okužene z določenim tipom HPV, ki ga vsebuje cepivo, cepivo Silgard ne prepreči sprememb, ki nastanejo zaradi tega tipa HPV (glejte poglavje 5.1).

Pri uporabi cepiva Silgard pri odraslih ženskah je treba upoštevati variabilnost v razširjenosti tipa HPV na različnih geografskih področjih.

Cepljenje ni zamenjava za presejalne teste raka materničnega vratu. Ker učinkovitost nobenega cepiva ni 100-odstotna in ker cepivo Silgard ne ščiti pred vsemi tipi HPV oziroma pred že obstoječimi okužbami, rutinska presejanja raka materničnega vratu ostajajo kritičnega pomena in jih je treba izvajati v skladu z lokalnimi priporočili.

Podatki o uporabi cepiva Silgard pri osebah z okvarjenim imunskim odzivom niso na voljo. Pri osebah z imunsko pomanjkljivostjo zaradi agresivnega imunosupresivnega zdravljenja, genetske okvare, okužbe z virusom humane imunskosti (HIV) ali drugih vzrokov odziv na cepljenje morda ne bo dosežen.

Pri osebah s trombocitopenijo ali katerokoli motnjo strjevanja krvi je potrebna previdnost, saj se po dajanju cepiva v mišico lahko pojavi krvavitev.

Trajanje zaščite trenutno ni znano. Ugotovljena je bila persistentna zaščitna učinkovitost, ki je trajala 4,5 let po dokončanju cepljenja s 3 odmerki. Študije z dolgotrajnejšim spremljanjem še potekajo (glejte poglavje 5.1).

Podatki o varnosti, imunogenosti ali učinkovitosti, ki bi podpirali zamenljivost cepiva Silgard z drugimi cepivi proti HPV, niso na voljo.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Posamezniki, ki so do 6 mesecev pred cepljenjem s prvim odmerkom cepiva prejeli imunoglobuline ali zdravila iz krvi, so bili izključeni iz vseh kliničnih preskušanj.

##### Uporaba z drugimi cepivi

Dajanje cepiva Silgard sočasno (vendar na različna mesta, če gre za cepiva, ki se injicirajo) in rekombinantnega cepiva proti hepatitisu B ni vplivalo na imunski odziv na tipe HPV. Odstotek serozaščite (delež oseb, pri katerih je bila dosežena raven serozaščite anti-HBs  $\geq 10$  mi.e./ml) je ostal nespremenjen (96,5 % pri sočasnem cepljenju in 97,5 % pri cepljenju samo s cepivom proti hepatitisu B). Geometrijski srednji titri protiteles anti-HB so bili pri sočasni uporabi nižji, vendar pa klinični pomen te ugotovitve ni znan.

S cepivom Silgard se lahko cepi sočasno s kombiniranim obnovitvenim cepivom proti davici (d) in tetanusu (T) ter oslovskemu kašlju [acelularno, komponentno cepivo] (ap) in/ali otroški ohromelosti [inaktivirano cepivo] (IPV) (cepiva dTap, dT-IPV, dTap-IPV) in pri tem ne pride do nobenih pomembnih navkrižij med odzivi protiteles na katerokoli komponento kateregakoli cepiva. V skupini, ki je bila sočasno cepljena z obema cepivi, pa so opazili, da so se geometrijski srednji titri anti-HPV protiteles nagibali k nižjim vrednostim. Klinični pomen tega opažanja ni znan. Opažanje temelji na rezultatih iz kliničnega preskušanja, v katerem so sočasno cepili s kombiniranim cepivom dTap-IPV in prvim odmerkom cepiva Silgard (glejte poglavje 4.8).

Sočasnega cepljenja s cepivom Silgard in z drugimi cepivi (razen z zgoraj naštetimi) niso raziskali.

## Uporaba s hormonskimi kontraceptivi

V kliničnih študijah je 57,5 % žensk, starih 16 do 26 let, in 31,2 % žensk, starih 24 do 45 let, ki so prejele cepivo Silgard, v obdobju cepljenja uporabljalo hormonske kontraceptive. Kaže, da uporaba hormonskih kontraceptivov ni vplivala na imunski odziv na cepivo Silgard.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Posebne študije o uporabi cepiva pri nosečnicah niso bile izvedene. Med programom kliničnega razvoja so pri 3.819 ženskah (cepivo = 1.894, placebo = 1.925) poročali o vsaj eni nosečnosti. Razlike v vrsti nenormalnosti ali deležu nosečnosti z neželenim izidom pri osebah, cepljenih s cepivom Silgard, in pri osebah, ki so dobile placebo, niso bile značilne. Ti podatki o nosečnicah (več kot 1.000 izpostavljenih izidov) ne kažejo malformacijskih učinkov ali toksičnih učinkov na plod/novorojenčka.

Podatki o uporabi cepiva Silgard med nosečnostjo niso pokazali nobenega signala glede varnosti. Vendar pa ti podatki ne zadostujejo za priporočilo uporabe cepiva Silgard med nosečnostjo. Cepljenje je treba odložiti do konca nosečnosti.

#### Dojenje

Med potekom cepljenja v kliničnih preskušanjih, v katerih so doječe matere prejele cepivo Silgard ali placebo, je bil odstotek neželenih učinkov pri materi in dojenem otroku v skupini, ki je prejela cepivo, primerljiv z odstotkom v skupini, ki je prejela placebo. Pri doječih materah in ženskah, ki med cepljenjem niso dojile, je bila imunogenost cepiva primerljiva.

Doječe matere se zato lahko cepi s cepivom Silgard.

#### Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pri podganah niso ugotovili učinkov na plodnost samcev (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### ***A. Povzetek varnostnega profila cepiva***

V 7 kliničnih preskušanjih (6 nadzorovanih s placebom) so osebe cepivo Silgard ali placebo prejele na dan vključitve in nato približno čez 2 in 6 mesecev. Zaradi neželenih učinkov je bilo iz preskušanj izključenih le nekaj oseb (0,2 %). Varnost so vrednotili bodisi pri celotni populaciji, vključeni v študijo (6 študij), bodisi pri vnaprej določeni podskupini (1 študija) v študijo vključene populacije, na osnovi 14-dnevnega nadzora po vsakem injiciranju cepiva Silgard ali placeba s pomočjo kartončkov za poročanje (*vaccination report card (VRC)-aided surveillance*). S pomočjo kartončkov za poročanje je bilo nadziranih 10.088 oseb, ki so prejele cepivo Silgard (6.995 žensk, ki so bile ob vključitvi stare 9 do 45 let in 3.093 moških, ki so bili ob vključitvi stari 9 do 26 let), ter 7.995 oseb (5.692 žensk in 2.303 moških), ki so prejele placebo.

Najpogosteje opaženi neželeni učinki so bili neželeni učinki na mestu injiciranja (77,1 % cepljenih v 5 dneh po kateremkoli obisku za cepljenje) in glavobol (16,6 % cepljenih). Ti neželeni učinki so bili po navadi blagi ali zmerni.

## B. Tabelarni pregled neželenih učinkov

### Klinična preskušanja

V preglednici I so navedeni s cepivom povezani neželeni učinki, opaženi pri osebah, ki so prejele cepivo Silgard, katerih pogostost je bila vsaj 1,0 % in tudi večja od pogostosti pri osebah, ki so prejele placebo. Pogostost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom:

[Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ )]

### Postmarketinške izkušnje

Preglednica I vključuje tudi dodatne neželene učinke, o katerih so spontano poročali med obdobjem trženja cepiva Silgard po vsem svetu. Ker gre za učinke, poročane prostovoljno in iz populacije, katere velikost je negotova, ni vedno mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti ali ugotoviti vzročne povezanosti z izpostavljenostjo cepivu. Zato je pogostnost teh neželenih učinkov opredeljena kot "neznana".

### Preglednica 1: Neželeni učinki po uporabi cepiva Silgard med kliničnimi preskušnji in postmarketinškim spremljanjem

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Neznana	celulitis na mestu injiciranja*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Neznana	idiopatska trombocitopenična purpura*, limfadenopatija*
Bolezni imunskega sistema	Neznana	preobčutljivostne reakcije vključno z anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami*
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Neznana	omotica <sup>1</sup> *, Guillain-Barréjev sindrom*, sinkopa, ki jo včasih spremljajo tonično-klonični gibi*
Bolezni prebavil	Pogosti	navzea
	Neznana	bruhanje*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	bolečine v okončini
	Neznana	artralgija*, mialgija*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	na mestu injiciranja: eritem, bolečina, oteklost
	Pogosti	pireksija na mestu injiciranja: hematoma, srbenje
	Neznana	astenija*, mrzlica*, utrujenost*, splošno slabo počutje*

\* Neželeni učinki v obdobju trženja zdravila (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

<sup>1</sup> Med kliničnimi preskušnji so kot pogost neželeni učinek pri ženskah opažali omotico. Pri moških omotice med prejemniki cepiva niso opažali pogosteje kot med prejemniki placeba.

Med kliničnimi preskušnji so se pojavili tudi neželeni učinki, katerih pogostost je bila manjša od 1 %, in so bili po presoji raziskovalcev povezani s cepivom ali s placebom:

#### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Zelo redki: bronhospazem

#### Bolezni kože in podkožja:

Redki: urtikarija

V skupini, ki je prejela cepivo Silgard so poročali o devetih primerih (0,06 %) urtikarije, v skupini, ki je prejela placebo, ki je vseboval adjuvans, pa o 20-ih primerih (0,15 %).

V kliničnih študijah so posamezniki iz populacije, v kateri so podrobneje spremljali varnost cepiva, v času spremljanja poročali o katerikoli spremembi zdravstvenega stanja. Med 15.706 osebami, ki so prejele Silgard, in 13.617 osebami, ki so prejele placebo, je bilo 39 poročil o primeru nespecifičnega artritis/artropatije: 24 v skupini, ki je prejela Silgard, in 15 v skupini, ki je prejela placebo.

V kliničnem preskušanju pri 843 zdravih mladostnikih in mladostnicah, starih 11-17 let, se je pri sočasnem cepljenju s prvim odmerkom cepiva Silgard in kombiniranim obnovitvenim odmerkom cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju [acelularno, komponentno cepivo] in otroški ohromelosti [inaktivirano cepivo] pokazalo, da so pri sočasnem cepljenju poročali o večih primerih otekanja na mestu cepljenja in glavobola. Razlike so bile < 10 %, v večini primerov pa so poročali, da je bil neželeni učinek blag do zmeren.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Poročali so o dajanju odmerkov cepiva Silgard, ki so bili večji od priporočenih.

Profil neželenih dogodkov, o katerih so poročali pri prevelikem odmerjanju, je bil na splošno primerljiv s profilom pri priporočenem enkratnem odmerku cepiva Silgard.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Virusna cepiva, oznaka ATC: J07BM01

##### *Mehanizem delovanja*

Silgard je nekužno rekombinantno štirivalentno cepivo z adjuvansom, pripravljeno iz visoko prečiščenih virusu podobnih delcev (VLPs - *virus-like particles*) velike (L1) plaščne beljakovine tipov 6, 11, 16 in 18 HPV. Virusu podobni delci ne vsebujejo virusne DNA in ne morejo okužiti celic, se razmnoževati ali povzročiti bolezni. S HPV se okuži le človek, vendar pa študije z analognimi papilomavirusi na živalih kažejo, da je učinkovitost L1 VLP cepiv posledica spodbujanja humoralnega imunskega odziva.

HPV 16 in HPV 18 sta po ocenah odgovorna za približno 70 % primerov raka materničnega vratu, 80 % primerov adenokarcinoma in situ (AIS), 45-70 % primerov cervikalne intraepitelijske neoplazije hude stopnje (CIN 2/3), 25 % primerov cervikalne intraepitelijske neoplazije blage stopnje (CIN 1) ter približno 70 % primerov s HPV povezane intraepitelijske neoplazije hude stopnje na vulvi (VIN 2/3) in nožnici (VaIN 2/3). HPV 6 in 11 sta odgovorna za približno 90 % primerov bradavic na spolovilih in 10 % cervikalne intraepitelijske neoplazije blage stopnje (CIN 1). CIN 3 in AIS sta potrjeno neposredni predstopnji invazivne oblike raka materničnega vratu.

Izraz "predrakave genitalne lezije" v poglavju 4.1 predstavlja cervikalno intraepitelijsko neoplazijo hude stopnje (CIN 2/3), intraepitelijsko neoplazijo hude stopnje na vulvi (VIN 2/3) in intraepitelijsko neoplazijo hude stopnje na nožnici (VaIN 2/3).

Indikacija temelji na dokazu učinkovitosti cepiva Silgard pri ženskah, starih 16 do 45 let, in moških, starih 16 do 26 let, ter dokazu imunogenosti cepiva Silgard pri 9 do 15 let starih otrocih in mladostnikih.

## *Klinične študije*

### Učinkovitost pri ženskah, starih 16 do 26 let

Učinkovitost cepiva Silgard pri ženskah, starih 16 do 26 let, je bila ovrednotena v 4-ih s placebom nadzorovanih, dvojno slepih, randomiziranih kliničnih študijah II. in III. faze, v katere je bilo vključenih skupno 20.541 žensk, ki so bile v študije vključene in cepljene brez predhodnega pregleda za prisotnost okužbe s HPV.

Primarni opazovani dogodki so zajemali s HPV 6, HPV 11, HPV 16 ali HPV 18 povezane spremembe na vulvi in nožnici (bradavice na spolovilih, VIN, VaIN) ter CIN katerekoli stopnje in raka na materničnem vratu (Protokol 013, FUTURE I), s HPV 16 ali HPV 18 povezane CIN 2/3, AIS in raka na materničnem vratu (Protokol 015, FUTURE II), s HPV 6, HPV 11, HPV 16 ali HPV 18 povezano persistentno okužbo in bolezen (Protokol 007) in s HPV 16 povezano persistentno okužbo (Protokol 005).

Na voljo so rezultati o učinkovitosti iz združene analize študijskih protokolov. Učinkovitost proti CIN 2/3 ali AIS zaradi HPV 16/18 temelji na podatkih iz protokolov 005 (le s HPV 16 povezani opazovani dogodki) in 007, 013 ter 015. Učinkovitost proti vsem drugim opazovanim dogodkom temelji na protokolih 007, 013 in 015. Srednji čas spremljanja v teh študijah je bil 4,0 let za Protokol 005, ter 3,0 let za Protokol 007, Protokol 013 in Protokol 015. Srednji čas spremljanja za kombinacijo protokolov (005, 007, 013 in 015) je bil 3,6 let. Rezultati posameznih študij podpirajo rezultate združene analize. Cepivo Silgard je bilo učinkovito proti boleznim zaradi HPV, ki jih povzroča katerikoli od tipov HPV, ki jih vsebuje cepivo. Na koncu študije je bil čas spremljanja oseb, vključenih v dve študiji III. faze (Protokol 013 in Protokol 015), do 4 leta (mediana 3,7 let).

V kliničnih preskušanjih sta bila cervikalna intraepitelijska neoplazija (CIN) stopnje 2/3 (displazija zmerne do hude stopnje) in adenokarcinom in situ (AIS) uporabljena kot nadomestna klinična označevalca raka materničnega vratu.

### Učinkovitost pri ženskah, ki še niso bile v stiku z relevantnim tipom (relevantnimi tipi) HPV, ki jih vsebuje cepivo

Primarna analiza učinkovitosti je bila glede na tipe HPV v cepivu (HPV 6, 11, 16 in 18) izvedena po per-protokolu učinkovitosti (PPE - *per-protocol efficacy*) v populaciji (to je vsi 3 odmerki cepiva v 1 letu po vključitvi, brez bistvenih odstopanj od protokola ter pred prejemom 1. odmerka in 1 mesec po prejemu 3. odmerka cepiva (7. mesec) niso bile izpostavljene relevantnemu tipu (relevantnim tipom) HPV). Učinkovitost so začeli meriti ob obisku v 7. mesecu. 73 % vseh žensk ob vključitvi še ni bilo izpostavljeno nobenemu od 4 tipov HPV (PCR negativne in seronegativne).

V preglednici 2 so predstavljeni rezultati učinkovitosti za relevantne opazovane dogodke v per-protokol populaciji. Analize so bile opravljene dve leti po vključitvi in na koncu študije (srednji čas spremljanja = 3,6 let).

Z dodatno analizo je bila ovrednotena še učinkovitost cepiva Silgard proti CIN 3 in AIS zaradi HPV 16/18.

**Preglednica 2: Analiza učinkovitosti cepiva Silgard proti spremembam na materničnem vratu hude stopnje v PPE populaciji**

	Silgard	Placebo	% učinkovitosti po 2 letih (95-odstotni IZ)	Silgard	Placebo	% učinkovitosti*** na koncu študije (95-odstotni IZ)
	Število primerov	Število primerov		Število primerov	Število primerov	
	Število oseb*	Število oseb*		Število oseb*	Število oseb*	
<b>CIN 2/3 ali AIS, povezana s HPV 16/18</b>	0 8.487	53 8.460	100,0 (92,9; 100,0)	2** 8.493	112 8.464	98,2 (93,5; 99,8)
<b>CIN 3, povezana s HPV 16/18</b>	0 8.487	29 8.460	100 (86,5; 100,0)	2** 8.493	64 8.464	96,9 (88,4; 99,6)
<b>AIS, povezana s HPV 16/18</b>	0 8.487	6 8.460	100 (14,8; 100,0)	0 8.493	7 8.464	100 (30,6; 100,0)

\*Število oseb z vsaj enim kontrolnim obiskom po 7. mesecu.

\*\*Na osnovi viroloških dokazov je bil prvi primer CIN 3 pri osebi s kronično okužbo s HPV 52 verjetno vzročno povezan s HPV 52. HPV 16 je bil odkrit le v enem od 11 vzorcev (po 32,5 mesecih) in ga niso odkrili pri eksciziji tkiva s postopkom LEEP ("Loop Electro-Excision Procedure"). Pri drugem opaženem primeru CIN 3 pri bolnici z okužbo s HPV 51 na 1. dan (v 2 od 9 vzorcev) je bil v 51. mesecu z biopsijo odkrit HPV 16 (v 1 od 9 vzorcev), v 52. mesecu pa je bil v 3 od 9 vzorcev pri eksciziji tkiva s postopkom LEEP odkrit HPV 56.

\*\*\*Bolnice so spremljali do 4 leta (mediana 3,6 let)

Opomba: Ocenjene vrednosti in intervali zaupanja so prilagojeni glede na čas spremljanja osebe.

Ob koncu študije in v kombinaciji protokolov je bila učinkovitost cepiva Silgard proti s HPV 6, 11, 16 in 18 povezanim CIN 1 95,9 % (95-odstotni IZ: 91,4; 98,4);

učinkovitost cepiva Silgard proti s HPV 6, 11, 16 in 18 povezanim CIN (1, 2, 3) ali AIS 96,0 % (95-odstotni IZ: 92,3; 98,2);

učinkovitost cepiva Silgard proti s HPV 6, 11, 16 in 18 povezanim VIN 2/3 oz. VaIN 2/3 100 % (95-odstotni IZ: 67,2; 100) oz. 100 % (95-odstotni IZ: 55,4; 100).

Učinkovitost cepiva Silgard proti s HPV 6, 11, 16 in 18 povezanimi bradavicami je bila 99,0 % (95-odstotni IZ: 96,2; 99,9).

V protokolu 012 je bila učinkovitost cepiva Silgard na podlagi 6 mesečne definicije persistentne okužbe [pozitiven vzorec na dveh ali več zaporednih obiskih v vsaj 6 mesečen razmiku ( $\pm$  1 mesec)] po 4 letnem spremljanju (povprečno 3,6 let) za HPV 16 98,7 % (95-odstotni IZ: 95,1, 99,8), za HPV 18 pa 100,0 % (95-odstotni IZ: 93,2, 100,0). Na podlagi 12 mesečne definicije persistentne okužbe je bila učinkovitost proti HPV 16 100,0 % (95-odstotni IZ: 93,9, 100,0) ter proti HPV 18 100 % (95-odstotni IZ: 79,9, 100,0).

Učinkovitost pri ženskah s potrjeno okužbo s HPV 6, 11, 16 ali 18 ali z boleznijo na 1. dan

Dokazov o zaščiti pred boleznijo, povzročeno s tipi HPV, ki jih vsebuje cepivo, na katere so bile ženske PCR pozitivne 1. dan, ni bilo. Ženske, ki so pred cepljenjem že bile okužene z enim ali več tipi HPV, ki jih vsebuje cepivo, so bile zaščitene pred klinično boleznijo zaradi preostalih tipov HPV, ki jih vsebuje cepivo.

Učinkovitost pri ženskah s predhodno okužbo ali boleznijo zaradi HPV 6, 11, 16 ali 18 ali brez

Modificirana ITT (*intention-to-treat*) populacija je vključevala ženske ne glede na HPV status 1. dan, ki so prejele vsaj en odmerek cepiva, štetje primerov pa se je začelo 1 mesec po cepljenju s 1. odmerkom. Glede

na prevalenco okužb s HPV in boleznih ob vključitvi ta populacija približno ustreza splošni populaciji žensk. Ti rezultati so povzeti v preglednici 3.

**Preglednica 3: Učinkovitost cepiva Silgard proti spremembam na materničnem vratu hude stopnje v modificirani ITT populaciji žensk ne glede na začetni HPV status**

	Silgard	Placebo	% učinkovitosti** po 2 letih (95-odstotni IZ)	Silgard	Placebo	% učinkovitosti** na koncu študije (95-odstotni IZ)
	$\frac{\text{Število primerov}}{\text{Število oseb}^*}$	$\frac{\text{Število primerov}}{\text{Število oseb}^*}$		$\frac{\text{Število primerov}}{\text{Število oseb}^*}$	$\frac{\text{Število primerov}}{\text{Število oseb}^*}$	
<b>CIN 2/3 ali AIS, povezana s HPV 16/18</b>	$\frac{122}{9.831}$	$\frac{201}{9.896}$	39,0 (23,3; 51,7)	$\frac{146}{9.836}$	$\frac{303}{9.904}$	51,8 (41,1; 60,7)
<b>CIN 3, povezana s HPV 16/18</b>	$\frac{83}{9.831}$	$\frac{127}{9.896}$	34,3 (12,7; 50,8)	$\frac{103}{9.836}$	$\frac{191}{9.904}$	46,0 (31,0; 57,9)
<b>AIS, povezana s HPV 16/18</b>	$\frac{5}{9.831}$	$\frac{11}{9.896}$	54,3 (< 0; 87,6)	$\frac{6}{9.836}$	$\frac{15}{9.904}$	60,0 (< 0; 87,3)

\* Število oseb z vsaj enim kontrolnim obiskom po 30 dneh po 1. dnevu.

\*\*Odstotek učinkovitosti je izračunan iz kombinacije protokolov. Učinkovitost proti s HPV 16/18 povezanim CIN 2/3 ali AIS temelji na podatkih iz protokolov 005 (le s HPV 16 povezani opazovani dogodki) in 007, 013 ter 015. Bolnice so spremljali do 4 leta (mediana 3,6 let).

Opomba: ocenjene vrednosti in intervali zaupanja so prilagojeni glede na čas spremljanja osebe.

V kombinaciji protokolov je bila na koncu študije učinkovitost proti s HPV 6, HPV 11, HPV 16 ali HPV 18 povezanim VIN 2/3 73,3 % (95-odstotni IZ: 40,3; 89,4), proti s HPV 6, HPV 11, HPV 16 ali HPV 18 povezanim VaIN 2/3 85,7 % (95-odstotni IZ: 37,6; 98,4), proti s HPV 6, HPV 11, HPV 16 ali HPV 18 povezanimi bradavicami na spolovilih pa 80,3 (95-odstotni IZ: 73,9; 85,3).

V celoti je 12 % vseh v študijo vključenih oseb imelo 1. dan nenormalni Pap test, ki je kazal na CIN. Pri ženskah, ki so imele 1. dan nenormalni Pap test in do tega dne še niso bile v stiku z relevantnimi tipi HPV, ki jih vsebuje cepivo, je učinkovitost cepiva ostala visoka. Pri ženskah, ki so imele 1. dan nenormalni Pap test in so do tega dne že bile okužene z relevantnimi tipi HPV, ki jih vsebuje cepivo, pa niso opazili nobene učinkovitosti cepiva.

#### Zaščita pred celotnim bremenom boleznih materničnega vratu zaradi HPV pri ženskah, starih 16 do 26 let

Vpliv cepiva Silgard proti celotnemu tveganju za bolezen materničnega vratu zaradi HPV (to je proti boleznim zaradi kateregakoli tipa HPV) so začeli vrednotiti 30 dni po aplikaciji prvega odmerka pri 17.599 osebah, vključenih v dve preskušnji učinkovitosti III. faze (protokola 013 in 015). Pri ženskah, ki so bile negativne na 14 pogostih tipov HPV in so imele 1. dan negativni Pap test, se je na koncu študije s cepivom Silgard pojavnost CIN 2/3 ali AIS zaradi tipov HPV, ki jih ali jih ne vsebuje cepivo, zmanjšala za 42,7 % (95-odstotni IZ: 23,7; 57,3), pojavnost bradavic na spolovilih pa za 82,8 % (95-odstotni IZ: 74,3; 88,8).

V modificirani ITT populaciji je bila korist cepiva glede na celotno pojavnost CIN 2/3 ali AIS (zaradi kateregakoli tipa HPV) in bradavic na spolovilih veliko manjša, in sicer se je pojavnost CIN 2/3 zmanjšala za 18,4 % (95-odstotni IZ: 7,0; 28,4), pojavnost AIS pa za 62,5 % (95-odstotni IZ: 54,0; 69,5), saj cepivo Silgard ne vpliva na potek okužbe ali boleznih, ki sta ob začetku cepljenja že prisotni.

## Vpliv na definitivne terapevtske posege na materničnem vratu

Vpliv cepiva Silgard na delež definitivnih terapevtskih posegov na materničnem vratu, ne glede na vzročni tip HPV, je bil ovrednoten pri 18.150 osebah, vključenih v protokol 007, protokol 013 in protokol 015. V populaciji, ki še ni bila v stiku s HPV (negativna na 14 pogostih tipov HPV in negativen Pap test na 1. dan), je cepivo Silgard na koncu študije zmanjšalo delež žensk, pri katerih je bil opravljen definitivni terapevtski poseg na materničnem vratu ("Loop Electro-Excision Procedure" ali "Cold-Knife Conization") za 41,9 % (95-odstotni IZ: 27,7; 53,5). V ITT populaciji je ustrezen delež zmanjšanja znašal 23,9 % (95-odstotni IZ: 15,2; 31,7).

### Učinkovitost navzkrižne zaščite

Učinkovitost cepiva Silgard proti CIN (vseh stopenj) in CIN 2/3 ali AIS, povzročenimi z 10 tipi HPV, ki niso v cepivu (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) in so strukturno podobni HPV 16 ali HPV 18 so vrednotili v kombinirani podatkovni bazi učinkovitosti študije III. faze (N = 17.599) po srednjem času spremljanja 3,7 let (na koncu študije). Merili so učinkovitost proti opazovanim boleznim, povzročenimi z vnaprej določenimi kombinacijami tipov HPV, ki jih cepivo ne vsebuje. Študije niso omogočale vrednotenja učinkovitosti proti boleznim, ki jih povzročajo posamezni tipi HPV.

Primarna analiza je bila izvedena pri tipsko specifičnih populacijah. Ženske so morale biti negativne za preiskovani tip, lahko pa so bile pozitivne za druge tipe HPV (96 % celotne populacije). Primarna analiza vseh vnaprej določenih opazovanih dogodkov po 3 letih ni dosegla statistične značilnosti. Končni rezultati na koncu študije za kombinirano incidenco CIN 2/3 ali AIS v tej populaciji po srednjem času spremljanja do 3,7 let so prikazani v preglednici 4. Za sestavljene opazovane dogodke so statistično značilno učinkovitost proti bolezni ugotovili za tipe HPV, ki so filogenetsko sorodni HPV 16 (primarno HPV 31), medtem ko za tipe HPV, ki so filogenetsko sorodni HPV 18 (vključno s HPV 45) statistično značilne učinkovitosti niso opazili. Za 10 posameznih tipov HPV je bila statistična značilnost dosežena samo pri HPV 31.

### ***Preglednica 4: Rezultati za CIN 2/3 ali AIS pri osebah, ki še niso bile okužene s tipsko specifičnimi HPV<sup>†</sup> (rezultati ob koncu študije)***

<b>Negativne za ≥ 1 tip HPV</b>				
<b>Sestavljeni opazovani dogodek</b>	<b>Silgard primeri</b>	<b>Placebo primeri</b>	<b>% učinkovitosti</b>	<b>95-odstotni IZ</b>
<b>(HPV 31/45)<sup>‡</sup></b>	<b>34</b>	<b>60</b>	<b>43,2 %</b>	<b>12,1; 63,9</b>
<b>(HPV 31/33/45/52/58)<sup>§</sup></b>	<b>111</b>	<b>150</b>	<b>25,8 %</b>	<b>4,6; 42,5</b>
<b>10 tipov HPV<sup>  </sup>, ki jih cepivo ne vsebuje s HPV-16 sorodni tipi (vrste A9)</b>	<b>162</b>	<b>211</b>	<b>23,0 %</b>	<b>5,1; 37,7</b>
<b>PV 31</b>	<b>23</b>	<b>52</b>	<b>55,6 %</b>	<b>26,2; 74,1<sup>†</sup></b>
<b>PV 33</b>	<b>29</b>	<b>36</b>	<b>19,1 %</b>	<b>&lt; 0; 52,1<sup>†</sup></b>
<b>PV 35</b>	<b>13</b>	<b>15</b>	<b>13,0 %</b>	<b>&lt; 0; 61,9<sup>†</sup></b>
<b>PV 52</b>	<b>44</b>	<b>52</b>	<b>14,7 %</b>	<b>&lt; 0; 44,2<sup>†</sup></b>
<b>PV 58</b>	<b>24</b>	<b>35</b>	<b>31,5 %</b>	<b>&lt; 0; 61,0<sup>†</sup></b>
<b>s HPV-18 sorodni tipi (vrste A7)</b>	<b>34</b>	<b>46</b>	<b>25,9 %</b>	<b>&lt; 0; 53,9</b>
<b>PV 39</b>	<b>15</b>	<b>24</b>	<b>37,5 %</b>	<b>&lt; 0; 69,5<sup>†</sup></b>
<b>PV 45</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>0,0 %</b>	<b>&lt; 0; 60,7<sup>†</sup></b>

Negativne za $\geq 1$ tip HPV				
Sestavljeni opazovani dogodek	Silgard primeri	Placebo primeri	% učinkovitosti	95-odstotni IZ
PV 59	9	15	39,9 %	< 0; 76,8 <sup>†</sup>
vrste A5 (HPV 51)	34	41	16,3 %	< 0; 48,5 <sup>†</sup>
vrste A6 (HPV 56)	34	30	-13,7 %	< 0; 32,5 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> Študije niso omogočale vrednotenja učinkovitosti proti boleznim zaradi posameznih tipov HPV.

<sup>‡</sup> Učinkovitost temelji na zmanjšanju CIN 2/3 ali AIS zaradi HPV 31

<sup>§</sup> Učinkovitost temelji na zmanjšanju CIN 2/3 ali AIS zaradi HPV 31, 33, 52 in 58

<sup>||</sup> Vključuje s testom odkrite tipe HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 in 59, ki jih cepivo ne vsebuje.

#### Učinkovitost pri ženskah, starih 24 do 45 let

Učinkovitost cepiva Silgard pri ženskah, starih 24 do 45 let, je bila ovrednotena v 1 s placebom nadzorovani, dvojno slepi, randomizirani klinični študiji III. faze (Protokol 019, FUTURE III), v katero je bilo vključenih 3.817 žensk, ki so bile v študijo vključene in cepljene brez predhodnega pregleda za prisotnost okužbe s HPV.

Primarni opazovani dogodki so zajemali kombinirano pojavnost s HPV 6, HPV 11, HPV 16 ali HPV 18 in s HPV 16 ali HPV 18 povezane persistentne okužbe (definirano kot okužba, ki traja 6 mesecev), bradavic na spolovilih, sprememb na vulvi in nožnici, CIN katerkoli stopnje, AIS in raka na materničnem vratu. Srednji čas spremljanja te študije je bil 4,0 leta.

#### Učinkovitost pri ženskah, ki še niso bile v stiku z relevantnim tipom (relevantnimi tipi) HPV, ki jih vsebuje cepivo

Primarna analiza učinkovitosti je bila izvedena po per-protokolu učinkovitosti (PPE) v populaciji (to je vsi 3 odmerki cepiva v 1 letu po vključitvi, brez bistvenih odstopanj od protokola ter pred prejemom 1. odmerka in 1 mesec po prejemu 3. odmerka cepiva (7. mesec) niso bile izpostavljene relevantnemu tipu (relevantnim tipom) HPV). Učinkovitost so začeli meriti ob obisku v 7. mesecu. 67 % vseh oseb ob vključitvi še ni bilo izpostavljeno nobenemu od 4 tipov HPV (PCR negativne in seronegativne).

Učinkovitost cepiva Silgard proti kombinirani pojavnosti s HPV 6, HPV 11, HPV 16 ali HPV 18 povezane persistentne okužbe, bradavic na spolovilih, sprememb na vulvi in nožnici, CIN katerkoli stopnje, AIS in raka na materničnem vratu je bila 88,7 % (95-odstotni IZ: 78,1; 94,8).

Učinkovitost cepiva Silgard proti kombinirani pojavnosti s HPV 16 ali HPV 18 povezane persistentne okužbe, bradavic na spolovilih, sprememb na vulvi in nožnici, CIN katerkoli stopnje, AIS in raka na materničnem vratu je bila 84,7 % (95-odstotni IZ: 67,5; 93,7)

#### Učinkovitost pri ženskah s predhodno okužbo ali boleznijo zaradi HPV 6, 11, 16 ali 18 ali brez

Populacija za analizo vseh podatkov (znana tudi kot ITT populacija) je vključevala ženske ne glede na status HPV 1. dan, ki so prejele vsaj 1 odmerek cepiva, štetje primerov pa se je začelo 1. dan. Glede na prevalenco okužb s HPV in boleznijo ob vključitvi ta populacija približno ustreza splošni populaciji žensk.

Učinkovitost cepiva Silgard proti kombinirani pojavnosti s HPV 6, HPV 11, HPV 16 ali HPV 18 povezane persistentne okužbe, bradavic na spolovilih, sprememb na vulvi in nožnici, CIN katerkoli stopnje, AIS in raka na materničnem vratu je bila 47,2 % (95-odstotni IZ: 33,5; 58,2).

Učinkovitost cepiva Silgard proti kombinirani pojavnosti s HPV 16 ali HPV 18 povezane persistentne okužbe, bradavic na spolovilih, sprememb na vulvi in nožnici, CIN katerekoli stopnje, AIS in raka na materničnem vratu je bila 41,6 % (95-odstotni IZ: 24,3; 55,2).

Učinkovitost pri ženskah (16 do 45 let) s potrjeno predhodno okužbo s tipom HPV, ki ga vsebuje cepivo (seropozitivne) in ki se ga ob začetku cepljenja ni dalo več določiti (PCR negativne)

V post hoc analizah posameznikov (ki so bili cepljeni vsaj enkrat) s potrjeno predhodno okužbo s tipom HPV, ki ga vsebuje cepivo (seropozitivni) in ki se ga ob začetku cepljenja ni dalo več določiti (PCR negativni), je bila učinkovitost cepiva Silgard pri preprečitvi stanj zaradi ponovne prisotnosti istega tipa HPV 100 % (95-odstotni IZ: 62,8; 100,0; 0 oz. 12 primerov [n = 2.572 iz združenih študij pri mladih ženskah]) proti s HPV 6, 11, 16 in 18 povezane CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 in bradavice na spolovilih pri ženskah, starih 16 do 26 let. Učinkovitost proti s HPV 16 in 18 povezano persistentno okužbo pri ženskah, starih 16 do 45 let, je bila 68,2 % (95-odstotni IZ: 17,9; 89,5; 6 oz. 20 primerov [n= 832 iz študij pri mlajših in odraslih ženskah skupaj]).

Učinkovitost pri moških, starih od 16 do 26 let

Učinkovitost so ocenili proti bradavicam na zunanjih spolovilih, penilnim/perinealnim/perianalnim intraepiteljskim neoplazijam (PIN) stopenj 1/2/3 in persistentni okužbi, povzročeni s HPV 6, 11, 16 oz. 18.

Učinkovitost cepiva Silgard pri moških v starosti od 16 do 26 let so ocenili v 1 s placebom kontrolirani, dvojno slepi randomizirani klinični študiji faze III (Protokol 020). Študija je zajela skupaj 4.055 moških, ki so bili vključeni in cepljeni brez predhodnega presejanja za prisotnost okužbe s HPV. Mediano trajanje spremljanja je bilo 2,9 let.

Učinkovitost proti analnim intraepiteljskim neoplazijam (AIN stopnje 1/2/3) in analnemu raku ter persistentni intraanalni okužbi so v Protokolu 020 ocenili v podskupini 598 moških (SILGARD = 299, placebo = 299), ki so sami navedli, da imajo spolne odnose z moškimi (populacija MSM).

Populacija MSM ima večje tveganje za analno okužbo s HPV kot splošna populacija; za absolutno korist cepljenja za preprečevanje analnega raka v splošni populaciji se pričakuje, da je zelo majhna.

Okužba s HIV je bila izključitveni kriterij (glejte tudi poglavje 4.4).

Učinkovitost pri moških, ki še niso bili v stiku z relevantnimi tipi HPV, ki jih vsebuje cepivo

Primarne analize učinkovitosti glede tipov HPV v cepivu (HPV 6, 11, 16, 18) so opravili v populaciji učinkovitosti po protokolu (PPE - per-protocol efficacy) (tj. z opravljenimi vsemi 3 cepljenji v 1 letu po vključitvi, brez večjih odklonov od protokola in brez stika z relevantnim tipom/relevantnimi tipi HPV pred 1. odmerkom in do 1 meseca po 3. odmerku (7. mesec)). Učinkovitost so začeli meriti po obisku v 7. mesecu. V celoti je bilo ob vključitvi tistih brez stika z vsemi 4 tipi HPV (negativnih s PCR in seronegativnih) 83 % moških (87 % heteroseksualnih in 61 % MSM).

V kliničnih preskušanjih so kot nadomestni označevalec analnega raka uporabljali analne intraepiteljske neoplazije (AIN) stopnje 2/3 (zmerna do visoko-stopenjska displazija).

Preglednica 5 prikazuje rezultate učinkovitosti za relevantne opazovane dogodke, analizirane na koncu študije (mediano trajanje spremljanja = 2,4 let) v populaciji po protokolu. Učinkovitost proti PIN stopenj 1/2/3 ni bila dokazana.

**Preglednica 5: Učinkovitost cepiva Silgard proti lezijam na zunanjih spolovilih v populaciji PPE\* moških, starih od 16 do 26 let**

Opazovani dogodek	Silgard		Placebo		% učinkovitosti (95 % IZ)
	N	število primerov	N	število primerov	
s HPV 6/11/16/18 povezane lezije na zunanjih spolovilih					
lezije na zunanjih spolovilih	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
bradavice na spolovilih	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

\* Posamezniki v populaciji PPE so prejeli vse tri odmerke cepiva v enem letu po vključitvi, niso imeli večjih odklonov od protokola in niso bili v stiku z relevantnim tipom/relevantnimi tipi HPV pred 1. odmerkom in do 1 meseca po 3. odmerku (7. mesec).

V analizi analnih lezij ob koncu študije v populaciji MSM (mediano trajanje spremljanja je bilo 2,15 let) je bil zaščitni učinek proti s HPV 6, 11, 16 in 18 povezanimi AIN 2/3 74,9 % (95 % IZ 8,8; 95,4; 3/194 proti 13/208), proti s HPV 16 ali 18 povezanimi AIN 2/3 pa 86,6 % (95 % IZ 0,0; 99,7; 1/194 proti 8/208).

Učinkovitost pri moških s predhodno okužbo ali boleznijo zaradi HPV 6, 11, 16, ali 18 ali brez nje

Populacija celotnega nabora za analizo (*Full Analysis Set*) je vključila moške ne glede na izhodiščno stanje HPV 1. dan, ki so prejeli vsaj eno cepljenje in pri katerih se je štetje primera začelo 1. dan. Ta populacija je približek splošne populacije moških glede na prevalenco okužbe s HPV ali boleznijo zaradi HPV ob vključitvi.

Učinkovitost cepiva SILGARD proti bradavicam na zunanjih spolovilih zaradi HPV 6, 11, 16 oz. 18 je bila 68,1 % (95 % IZ: 48,8, 79,3).

Učinkovitost cepiva SILGARD proti s HPV 6, 11, 16 in 18 povezanimi AIN stopnje 2/3 in s HPV 16 ali 18 povezanimi AIN stopnje 2/3, je bila v podštudiji MSM 54,2 % (95 % IZ: -18,0; 75,3; 18/275 proti 39/276) oziroma 57,5 % (95 % IZ: -1,8; 83,9; 8/275 proti 19/276 primerov).

Zaščita pred celotnim bremenom boleznijo zaradi HPV pri moških, starih od 16 do 26 let

Vpliv cepiva Silgard proti celotnemu tveganju za lezije na zunanjem spolovilu so ocenili po prvem odmerku pri 2.545 osebah, vključenih v preskušanje učinkovitosti faze III (Protokol 020). Med moškimi, ki še niso bili v stiku s 14 pogostimi tipi HPV, je uporaba cepiva Silgard zmanjšala incidenco lezij na zunanjih spolovilih, povzročenih s tipi HPV, ki so ali niso vsebovani v cepivu, za 81,5 % (95 % IZ: 58,0; 93,0). V populaciji celotnega nabora za analizo (FAS) je bila korist cepiva glede celotne incidence lezij na zunanjih spolovilih manjša, z zmanjšanjem za 59,3 % (95 % IZ: 40,0; 72,9), ker cepivo Silgard ne vpliva na potek okužb ali boleznijo, ki so prisotne ob začetku cepljenja.

Vpliv na postopke biopsije in dokončnega zdravljenja

Vpliv cepiva Silgard na delež biopsij in zdravljenja lezij na zunanjih spolovilih ne glede na vzročni tip HPV so ocenili pri 2.545 osebah, vključenih v Protokol 020. V populaciji, ki še ni bila v stiku s HPV (s 14 pogostimi tipi HPV) je cepivo Silgard na koncu študije zmanjšalo delež moških, ki so jim naredili biopsijo, za 54,2 % (95 % IZ: 28,3; 71,4) in moških, ki so bili zdravljeni, za 47,7 % (95 % IZ: 18,4; 67,1). V populaciji FAS sta bili ustrezni zmanjšanja 45,7 % (95 % IZ: 29,0; 58,7) in 38,1 % (95 % IZ: 19,4; 52,6).

## Imunogenost

### Testi za določanje imunskega odziva

Minimalne vrednosti protiteles, povezane z zaščito, za cepiva proti HPV niso bile določene.

Imunogenost cepiva Silgard je bila ocenjena pri 20.132 (Silgard n = 10.723; placebo n = 9.409) dekletih in ženskah, starih 9 do 26 let, 5.417 (Silgard n = 3.109; placebo n = 2.308) fantih in moških, starih 9 do 26 let, in 3.819 ženskah, starih 24 do 45 let (Silgard n = 1.911, placebo n = 1.908).

Imunogenost vsakega od vakcinalnih tipov je bila ovrednotena s tipsko specifičnim imunskim testom (*competitive Luminex-based immunoassay* - cLIA), pri čemer so bili uporabljeni tipsko specifični standardi. Test je določal protitelesa proti posameznim nevtralizirajočim epitopom vsakega posameznega tipa HPV.

### Imunski odziv na cepivo Silgard 1 mesec po 3. odmerku

V kliničnih študijah pri ženskah, starih 16 do 26 let, je bilo 1 mesec po prejemu tretjega odmerka cepiva Silgard anti-HPV 6 seropozitivnih 99,8 % oseb, anti-HPV 11 seropozitivnih 99,8 % oseb, anti-HPV 16 seropozitivnih 99,8 % oseb in anti-HPV 18 seropozitivnih 99,5 % oseb. V kliničnih študijah pri ženskah, starih od 24 do 45 let, je bilo 1 mesec po prejemu tretjega odmerka cepiva Silgard anti-HPV 6 seropozitivnih 98,4 % oseb, anti-HPV 11 seropozitivnih 98,1 % oseb, anti-HPV 16 seropozitivnih 98,8 % oseb in anti-HPV 18 seropozitivnih 97,4 % oseb. V klinični študiji pri moških, starih od 16 do 26 let, je med tistimi, ki so prejeli cepivo Silgard, postalo v 1 mesecu po 3. odmerku anti-HPV 6 seropozitivnih 98,9 %, anti-HPV 11 seropozitivnih 99,2 %, anti-HPV 16 seropozitivnih 98,8 % in anti-HPV 18 seropozitivnih 97,4 %. Cepivo Silgard je v vseh starostnih skupinah 1 mesec po prejemu 3. odmerka povzročilo pojav visokih geometrijskih srednjih titrov anti-HPV.

Kot je bilo pričakovano, so pri ženskah, starih 24 do 45 let (Protokol 019), opazili manjše titre protiteles kot pri ženskah, starih 16 do 26 let.

Pri osebah, ki so prejemale placebo in so okrevale po okužbi s HPV (seropozitivne in PCR negativne) so bile vrednosti anti-HPV bistveno manjše od vrednosti, induciranih s cepivom. Pri cepljenih osebah so vrednosti anti-HPV (GMT-ji) ostale enake ali nad zaščitnim nivojem protiteles v serumu (cut-off vrednost) tudi med dolgotrajnim spremljanjem v študijah III. faze (glejte spodaj pod Persistenca imunskega odziva cepiva Silgard v kliničnih študijah).

### Primerjava učinkovitosti cepiva Silgard pri ženskah in deklicah

Klinična študija (Protokol 016) je primerjala imunogenost cepiva pri 10- do 15-letnih deklicah z imunogenostjo pri 16- do 23-letnih ženskah. V skupini, ki je dobila cepivo, jih je v enem mesecu po 3. odmerku 99,1 do 100 % postalo seropozitivnih na vse serotipe cepiva.

V preglednici 6 je podana primerjava geometrijskih srednjih titrov anti-HPV 6, 11, 16 in 18 1 mesec po prejemu tretjega odmerka za 9 do 15 let stara dekleta in 16- do 26-letne ženske.

### ***Preglednica 6: Primerjava imunogenosti med 9- do 15-letnimi deklicami ter 16- do 26-letnimi ženskami (per-protokol populacija) na osnovi titrov, določenih s cLIA***

	Deklice, stare od 9 do 15 let (Protokola 016 in 018)		Ženske, stare od 16 do 26 let (Protokola 013 in 015)	
	n	GST (95-odstotni IZ)	n	GST (95-odstotni IZ)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2.631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1.303 (1.223, 1.388)	2.655	762 (735, 789)

	Deklice, stare od 9 do 15 let (Protokola 016 in 018)		Ženske, stare od 16 do 26 let (Protokola 013 in 015)	
	n	GST (95-odstotni IZ)	n	GST (95-odstotni IZ)
HPV 16	913	4.909 (4.548, 5.300)	2.570	2.294 (2.185, 2.408)
HPV 18	920	1.040 (965, 1.120)	2.796	462 (444, 480)

GST- Geometrijski srednji titer v mMe/ml (mMe= mili-Merck enote)

Pri 9- do 15-letnih deklicah so bili anti HPV odzivi v 7. mesecu enakovredni anti-HPV odzivom pri 16- do 26-letnih ženskah, pri katerih je bila učinkovitost dokazana v študijah III. faze. Imunogenost je bila povezana s starostjo. V 7. mesecu so bile vrednosti anti-HPV znatno večje pri osebah, mlajših od 12 let, kot pa pri osebah, starejših od 12 let.

Na osnovi imunogenosti se lahko sklepa o učinkovitosti cepiva Silgard pri 9- do 15-letnih deklicah.

#### Primerjava učinkovitosti cepiva Silgard pri moških in fantih

Tri klinične študije (Protokoli 016, 018 in 020) so bile uporabljene za primerjavo imunogenosti cepiva Silgard pri fantih, starih od 9 do 15 let, in pri moških, starih od 16 do 26 let. V cepljeni skupini je od 97,4 do 99,9 % oseb postalo v 1 mesecu po 3. odmerku seropozitivnih za vse serotipe v cepivu.

Preglednica 7 primerja GST anti-HPV 6, 11, 16 in 18 en mesec po 3. odmerku pri fantih, starih od 9 do 15 let, in moških, starih od 16 do 26 let.

#### ***Preglednica 7: Primerjava imunogenosti pri fantih, starih od 9 do 15 let, in moških, starih od 16 do 26 let, (populacija po protokolu) na podlagi titrov, izmerjenih s cLIA***

	Fantje, stari od 9 do 15 let		Moški, stari od 16 do 26 let	
	n	GST (95 % IZ)	n	GST (95 % IZ)
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)

GST- Geometrijski srednji titer v mMe/ml (mMe= mili-Merck enote)

Odzivi anti-HPV so bili po 7 mesecih pri fantih, starih od 9 do 15 let, neinferorni odzivom anti-HPV pri moških, starih od 16 do 26 let, pri katerih je bila učinkovitost ugotovljena v študijah faze III. Imunogenost je bila povezana s starostjo, ravni anti-HPV 7. mesec pa so bile pri mlajših osebah značilno večje.

Na podlagi te primerjave imunogenosti sklepajo, da je cepivo Silgard učinkovito pri fantih, starih od 9 do 15 let.

#### Persistenca imunskega odziva cepiva Silgard v kliničnih študijah

Pri ženskah, starih 16 do 26 let, so imunogenost najdlje spremljali v Protokolu 007, kjer so v 7. mesecu opazili najvišje srednje geometrijske titre anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 in anti-HPV 18. Srednji geometrijski titri so se zmanjševali do 24. meseca po cepljenju, nato pa so se najpozneje v 60. mesecu ustalili. Natančno trajanje imunosti po prejemu vseh 3 odmerkov cepiva ni bilo ugotovljeno.

V študijah III. faze pri ženskah, starih 16 do 26 let, je bilo ob koncu študije anti-HPV 6 seropozitivnih 90 % oseb, anti-HPV 11 seropozitivnih 95 % oseb, anti-HPV 16 seropozitivnih 98 % oseb in anti-HPV 18 seropozitivnih 60 % oseb v testu cLIA, ki so prejele cepivo Silgard po per-protokolu imunogenosti v populaciji.

V študiji III. faze pri ženskah, starih 24 do 45 let, je bilo po srednjem času spremljanja, to je 4,0 let, anti-HPV 6 seropozitivnih 91,5 % oseb, anti-HPV 11 seropozitivnih 92,0 % oseb, anti-HPV 16 seropozitivnih 97,4 % oseb in anti-HPV 18 seropozitivnih 47,9 % oseb v testu cLIA, ki so prejele cepivo Silgard po per-protokolu imunogenosti v populaciji.

V študiji faze III pri moških, starih od 16 do 26 let, je bilo med osebami, ki so prejele cepivo Silgard v populaciji po per-protokolu imunogenosti, po 2,9-letnem (mediana vrednost) spremljanju s cLIA anti-HPV 6 seropozitivnih 88,9 % oseb, anti-HPV 11 seropozitivnih 94,0 % oseb, anti-HPV 16 seropozitivnih 97,9 % oseb in anti-HPV 18 seropozitivnih 57,1 % oseb.

V daljšem obdobju spremljanja pri ženskah, starih 16 do 45 let, in pri moških, starih 16 do 26 let, so bile osebe, ki so bile ob koncu študije anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 in anti-HPV 18 seronegativne v testu cLIA, še vedno zaščitene pred klinično boleznijo.

#### Dokaz anamnestičnega odziva (imunskega spomina)

Dokaz anamnestičnega odziva so zasledili pri cepljenih ženskah, ki so bile pred cepljenjem seropozitivne na relevantni tip (relevantne tipe) HPV. Razen tega so pri cepljenih ženskah, ki so 5 let po začetku cepljenja prejele obnovitveni odmerek cepiva Silgard opazili hiter in močan anamnestični odziv, ki je presegel srednje geometrijske titre anti HPV, opažene 1 mesec po cepljenju s 3. odmerkom.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Študije toksičnosti pri enkratnem in ponavljajočih se odmerkih ter tolerančne študije ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri brejih podganah je cepivo Silgard po enkratnem ali večkratnem intramuskularnem injiciranju sprožilo odziv v obliki pojava specifičnih protiteles proti tipom 6, 11, 16 in 18 HPV. Med brejostjo, lahko pa tudi med dojenjem, so se protitelesa proti vsem štirim tipom HPV prenesla na mladiče. Pri mladičih niso opazili učinkov cepiva na razvoj, obnašanje, sposobnost za razmnoževanje ali plodnost.

Cepivo SILGARD, uporabljeno pri podganjih samcih v polnem odmerku za človeka (skupno 120 mikrogramov beljakovin), ni vplivalo na reproduktivno zmogljivost, vključno s plodnostjo, številom semenčic in gibljivostjo semenčic; ugotovili niso nobenih s cepivom povezanih makroskopskih ali histomorfoloških sprememb mod in nobenih učinkov na maso mod.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
L-histidin  
polisorbat 80  
natrijev borat  
voda za injekcije

Za adjuvans glejte poglavje 2.

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte. Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

0,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo) z batnim zamaškom (s silikoniziranim FluroTec-om obloženi bromobutilni elastomer ali neobloženi klorobutilni elastomer) in s pokrovčkom konice (bromobutil), brez igle ali z eno ali dvema iglama - pakiranje po 1, 10 ali 20.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

- Silgard je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi, pripravljeni za intramuskularno (i.m.) aplikacijo, najbolje v deltoidni predel nadlakti.
- Če sta v škatli 2 različno dolgi igli, izberite tisto, ki je najprimernejša za bolnika, glede na njegovo višino in telesno maso.
- Zdravila za parenteralno uporabo morate pred dajanjem vizualno pregledati glede delcev ali spremembe barve. V primeru prisotnosti delcev ali spremembe barve cepivo zavrzite. Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **Uporaba napolnjenih injekcijskih brizg**

Pred uporabo dobro pretresite. Iglo pritrdite tako, da jo zavrtite v smeri urinega kazalca, dokler ni zanesljivo pritrjena na injekcijsko brizgo. Aplikirajte celotni odmerek cepiva po standardnem protokolu.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velika Britanija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/358/003  
EU/1/06/358/004  
EU/1/06/358/005  
EU/1/06/358/006  
EU/1/06/358/007  
EU/1/06/358/008

EU/1/06/358/019  
EU/1/06/358/020  
EU/1/06/358/021

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

20. september 2006

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

19. december 2011

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.