

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gardasil 9 injekční suspenze.

Gardasil 9 injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.

9valentní očkovací látka proti lidskému papilomaviru (rekombinantní, adsorbovaná)

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně:

Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 6 proteinum L1 <sup>2,3</sup>	30 mikrogramů
Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 11 proteinum L1 <sup>2,3</sup>	40 mikrogramů
Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 16 proteinum L1 <sup>2,3</sup>	60 mikrogramů
Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 18 proteinum L1 <sup>2,3</sup>	40 mikrogramů
Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 31 proteinum L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramů
Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 33 proteinum L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramů
Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 45 proteinum L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramů
Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 52 proteinum L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramů
Papillomaviri humani <sup>1</sup> typus 58 proteinum L1 <sup>2,3</sup>	20 mikrogramů

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

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

<sup>3</sup>adsorbovaný na amorfním aluminium-hydroxyfosfát-sulfátu jako adjuvanci (0,5 miligramu Al)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

Čirá tekutina s bílou sraženinou.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Gardasil 9 je indikován k aktivní imunizaci jedinců ve věku od 9 let proti následujícím HPV onemocněním:

- premaligní léze a cervikální, vulvální, vaginální a anální karcinomy způsobené HPV typy obsaženými v očkovací látce
- genitální bradavice (*Condyloma acuminata*) způsobené specifickými HPV typy

Pro důležité informace o údajích podporujících tyto indikace viz body 4.4 a 5.1.

Použití přípravku Gardasil 9 musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

#### *Jedinci ve věku 9 až 14 let včetně v době podání první injekce*

Přípravek Gardasil 9 lze podat podle dvoudávkového schématu (viz bod 5.1). Druhá dávka se má podat 5 až 13 měsíců po první dávce. Pokud je druhá dávka podána dříve než 5 měsíců po první dávce, vždy se má podat třetí dávka.

Přípravek Gardasil 9 lze podat podle třídávkového schématu (0, 2, 6 měsíců). Druhá dávka se má podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka se má podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky mají být podány v průběhu jednoho roku.

#### *Jedinci ve věku 15 let a starší v době podání první injekce*

Přípravek Gardasil 9 se má podat podle třídávkového schématu (0, 2, 6 měsíců).

Druhá dávka se má podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka se má podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky mají být podány v průběhu jednoho roku.

Použití přípravku Gardasil 9 má být v souladu s oficiálními doporučeními.

Doporučuje se, aby jedinci, kteří dostanou jako 1. dávku přípravek Gardasil 9, dokončili očkovací schéma přípravkem Gardasil 9 (viz bod 4.4).

Potřeba posilovací dávky nebyla stanovena.

Studie se smíšeným (zaměnitelným) režimem očkovacích látek nebyly s přípravkem Gardasil 9 provedeny.

Jedinci dříve očkovaní v 3dávkovém schématu kvadrivalentní očkovací látkou proti HPV typům 6, 11, 16 a 18 (Gardasil nebo Silgard), dále označovanou jako qHPV očkovací látka, mohou dostat 3 dávky přípravku Gardasil 9 (viz bod 5.1).

#### *Pediatrická populace (děti ve věku < 9 let)*

Bezpečnost a účinnost přípravku Gardasil 9 u dětí ve věku méně než 9 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 5.1).

#### *Populace žen ve věku $\geq 27$ let*

Bezpečnost a účinnost přípravku Gardasil 9 u žen ve věku 27 let a více nebyla studována (viz bod 5.1).

### Způsob podání

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

Přípravek Gardasil 9 nesmí být aplikován intravaskulárně, subkutánně nebo intradermálně. Očkovací látka nesmí být smíchána s žádnou jinou očkovací látkou ani roztokem v jedné injekční stříkačce.

Pro instrukce k zacházení s očkovací látkou před podáním viz bod 6.6.

## 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Jedinci s hypersenzitivní reakcí po předchozí aplikaci přípravku Gardasil 9 nebo Gardasil/Silgard nesmí dostat přípravek Gardasil 9.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při rozhodování o očkování daného jedince je třeba vzít v úvahu riziko předchozí expozice HPV a potenciální přínos očkování.

Stejně jako u všech injekčně podávaných očkovacích látek musí být okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled pro případ vzácných anafylaktických reakcí po podání očkovací látky.

Zejména u dospívajících může v důsledku psychogenní reakce na vpich jehly dojít po jakémkoliv očkování, nebo dokonce i před ním, k synkopě (mdlobám), někdy doprovázené pádem. Při probírání se z mdlob se mohou objevit některé neurologické projevy, jako jsou přechodné poruchy vidění, parestezie a tonicko-klonické pohyby končetin. Proto mají být očkovaní jedinci sledováni přibližně 15 minut po podání očkovací látky. Je důležité provést taková opatření, aby se zamezilo zranění v důsledku mdlob.

U jedinců s akutním závažným febrilním onemocněním je třeba očkování odložit. Nicméně méně závažné infekce jako mírný zánět horních cest dýchacích nebo horečka nízkého stupně nejsou kontraindikací k imunizaci.

Stejně jako u jakékoliv očkovací látky nemusí očkování přípravkem Gardasil 9 zajistit ochranu všem očkovaným.

Očkovací látka chrání pouze proti onemocněním, která jsou způsobená typy HPV, na které je očkovací látka zaměřena (viz bod 5.1). Proto je nezbytné i nadále používat vhodná opatření proti sexuálně přenosným onemocněním.

Očkovací látka je pouze k profylaktickému použití a nemá žádný účinek na aktivní infekci HPV nebo klinicky prokázané onemocnění. Neprokázalo se, že by očkovací látka měla terapeutický účinek. Očkovací látka proto není určena k léčbě cervikálního, vulválního, vaginálního a análního karcinomu a cervikálních, vulválních, vaginálních a análních dysplastických lézí vysokého stupně nebo genitálních bradavic. Není také určena k prevenci progresu jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV.

Přípravek Gardasil 9 nezabrání lézím způsobeným typem HPV obsaženým v očkovací látce u jedinců již infikovaných tímto HPV typem v době očkování (viz bod 5.1).

Očkování nenahrazuje rutinní cervikální screening. Protože žádná očkovací látka nemá 100% účinnost a přípravek Gardasil 9 neposkytne ochranu proti všem typům HPV nebo proti infekci HPV přítomné v době očkování, zůstává cervikální screening kriticky důležitý a musí probíhat v souladu s lokálními doporučeními.

Nejsou k dispozici žádné údaje ohledně použití přípravku Gardasil 9 u jedinců s poruchou imunitní odpovědi. Bezpečnost a imunogenita qHPV očkovací látky byla hodnocena u jedinců ve věku 7 až 12 let, o kterých je známo, že jsou infikováni virem lidské imunodeficiency (HIV) (viz bod 5.1).

Jedinci s poruchou imunitní odpovědi v důsledku užívání účinné imunosupresivní léčby, genetické poruchy, infekce virem lidské imunodeficiency (HIV) nebo dalších příčin nemusí na očkovací látku reagovat.

U jedinců s trombocytopenií nebo jakoukoliv jinou poruchou srážlivosti musí být tato očkovací látka aplikována s opatrností kvůli možnému krvácení po intramuskulární aplikaci.

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

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se bezpečnosti, imunogenity nebo účinnosti, které by podpořily zaměnitelnost přípravku Gardasil 9 s bivalentní nebo kvadrivalentní očkovací látkou proti HPV.

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

Bezpečnost a imunogenita u jedinců, kteří dostali imunoglobuliny nebo krevní deriváty v průběhu 3 měsíců před očkováním, nebyla v klinických studiích hodnocena.

##### Použití s dalšími očkovacími látkami

Přípravek Gardasil 9 může být podán současně s kombinovanou posilovací (booster) očkovací látkou obsahující difterii (d) a tetanus (T) buď s pertusí [acelulární komponenta] (ap) a/nebo s poliomyelitis [inaktivovaná] (IPV) (očkovací látky dTap, dT-IPV, dTap-IPV) bez významné interference s protilátkovou odpovědí na kteroukoli ze složek kterékoli z očkovacích látek. Toto je založeno na výsledcích klinické studie, kde byla s první dávkou přípravku Gardasil 9 podána kombinovaná očkovací látka dTap-IPV (viz bod 4.8).

##### Použití s hormonální antikoncepcí

V klinických studiích 60,2 % žen ve věku 16 až 26 let, kterým byl aplikován přípravek Gardasil 9, užívalo v průběhu očkovací fáze klinické studie hormonální antikoncepci. Nezdálo se, že by užívání hormonální antikoncepce ovlivňovalo typově specifickou imunitní odpověď na přípravek Gardasil 9.

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

##### Těhotenství

Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu přípravku Gardasil 9 (viz bod 5.1).

Studie na zvířatech neprokazují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Nicméně tyto údaje nejsou považovány za dostačující pro to, aby mohlo být použití přípravku Gardasil 9 doporučeno v průběhu těhotenství. Očkování musí být odloženo až do ukončení těhotenství (viz bod 5.1).

##### Kojení

Přípravek Gardasil 9 lze během kojení aplikovat.

Celkem 92 žen kojilo v průběhu očkovací fáze v klinických studiích s přípravkem Gardasil 9. V těchto studiích byla imunogenita očkovací látky mezi kojícími a nekojícími ženami srovnatelná. Navíc byl profil nežádoucích účinků u kojících žen srovnatelný s profilem nežádoucích účinků u všech žen ve studii, kterým byl podán přípravek Gardasil. Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky, které by souvisely s očkovací látkou, u novorozenců, kteří byli kojeni v průběhu očkovací fáze klinické studie.

##### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje u lidí ohledně účinku přípravku Gardasil 9 na fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

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

Přípravek Gardasil 9 nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně některé z účinků zmíněných v bodě 4.8 „Nežádoucí účinky“ mohou dočasně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### A. Souhrn bezpečnostního profilu

V 7 klinických studiích byl jedincům aplikován přípravek Gardasil 9 v den zařazení do studie a přibližně 2 a 6 měsíců poté. Bezpečnost byla hodnocena dohledem pomocí očkovacích kartiček po dobu 14 dní po každé injekci přípravku Gardasil 9. Celkem 15 776 jedincům (10 495 jedinců ve věku 16 až 26 let a 5 281 dospívajících ve věku 9 až 15 let při zařazení do studie) byl podán přípravek Gardasil 9. Několik jedinců (0,1 %) skončilo kvůli nežádoucím účinkům.

Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými po aplikaci přípravku Gardasil 9 byly reakce v místě aplikace injekce (84,8 % očkovaných jedinců v průběhu 5 dnů po některé z očkovacích návštěv) a bolest hlavy (13,2 % očkovaných jedinců v průběhu 15 dnů následujících po některé z očkovacích návštěv). Tyto nežádoucí účinky byly obvykle mírné nebo středně závažné.

### B. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

#### Klinické studie

Nežádoucí účinky považované za alespoň pravděpodobně související s očkovaním byly rozříděny podle četnosti.

Hlášené kategorie četnosti jsou:

- Velmi časté ( $\geq 1/10$ )
- Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Tabulka 1: Nežádoucí účinky po podání přípravku Gardasil 9, které se v klinických studiích objevily s četností alespoň 1,0 %

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závrať
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	V místě aplikace injekce: bolest, otok, erytém
	Časté	Pyrexie, únava, V místě aplikace injekce: pruritus, tvorba modřin

V klinické studii s 1 053 zdravými dospívajícími ve věku 11-15 let se ukázalo, že pokud došlo k aplikaci první dávky přípravku Gardasil 9 současně s posilovací dávkou kombinované očkovací látky proti difterii, tetanu, pertusi [acelulární komponenta] a poliomyelitidě [inaktivované], bylo hlášeno více nežádoucích účinků, jako jsou reakce v místě aplikace injekce (otok, erytém), bolest hlavy a pyrexie. Pozorované rozdíly byly  $< 10\%$  a u většiny subjektů byly hlášené nežádoucí účinky mírné až střední intenzity (viz bod 4.5).

#### Zkušenosti po uvedení na trh

Následující nežádoucí účinky byly spontánně hlášeny během používání qHPV očkovací látky po jejím uvedení na trh a mohou se také vyskytnout v rámci zkušeností s přípravkem Gardasil 9 po jeho uvedení na trh. Zkušenosti s bezpečností qHPV očkovací látky po uvedení na trh jsou relevantní pro přípravek Gardasil 9, protože obě očkovací látky obsahují L1 proteiny 4 stejných HPV typů.

Protože tyto události byly hlášeny dobrovolně v populaci neznámé velikosti, není možné spolehlivě určit jejich četnost nebo určit u všech událostí jejich příčinnou souvislost s expozicí očkovací látce.

Infekce a infestace: celulitida v místě aplikace injekce

Poruchy krve a lymfatického systému: idiopatická trombocytopenická purpura, lymfadenopatie

Poruchy imunitního systému: hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, bronchospasmus a kopřivka

Poruchy nervového systému: akutní diseminovaná encefalomyelitida, Guillain Barrého syndrom, synkopa, někdy doprovázená tonicko-klonickými pohyby

Gastrointestinální poruchy: zvracení

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: artralgie, myalgie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace injekce: astenie, zimnice, malátnost

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

#### **4.9 Předávkování**

Žádné případy předávkování nebyly hlášeny.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny, vakcíny proti papilomaviru, ATC kód: J07BM03

#### Mechanismus účinku

Přípravek Gardasil 9 je adjuvovaná neinfekční rekombinantní 9valentní očkovací látka. Je vyrobena z vysoce čištěných viru podobných částic hlavního L1 proteinu kapsidy ze 4 stejných typů HPV (6, 11, 16, 18) jako v qHPV očkovací látce Gardasil nebo Silgard a z 5 dalších typů HPV (31, 33, 45, 52, 58). Jako adjuvans je použitý stejný amorfní aluminium-hydroxyfosfát-sulfát jako u qHPV očkovací látky. Viru podobné částice nemohou infikovat buňku, nemohou se reprodukovat nebo způsobit onemocnění. Předpokládá se, že účinnost viru podobných částic L1 proteinu je zprostředkována rozvojem humorální imunitní odpovědi.

Na základě epidemiologických studií se očekává, že přípravek Gardasil 9 ochrání před typy HPV, které způsobují přibližně: 90 % cervikálních karcinomů, více než 95 % adenokarcinomů in situ (AIS), 75-85 % středních a těžkých cervikálních intraepiteliálních neoplazií (CIN 2/3), 85-90 % vulválních karcinomů souvisejících s HPV, 90-95 % středních a těžkých vulválních intraepiteliálních neoplazií souvisejících s HPV (VIN 2/3), 80-85 % vaginálních karcinomů souvisejících s HPV, 75-85 % středních a těžkých vaginálních intraepiteliálních neoplazií (VaIN 2/3) souvisejících s HPV, 90-95 % análních karcinomů souvisejících s HPV, 85-90 % středních a těžkých análních intraepiteliálních neoplazií (AIN 2/3) a 90 % genitálních bradavic.

Indikace přípravku Gardasil 9 je založena na:

- stejné nebo vyšší imunogenitě přípravku Gardasil 9 u dívek ve věku 9 až 15 let a u žen a mužů ve věku 16 až 26 let v porovnání s imunogenitou qHPV očkovací látky pro HPV typy 6, 11, 16 a 18; proto lze usuzovat, že účinnost přípravku Gardasil 9 proti perzistentní infekci a

onemocnění souvisejícím s HPV typy 6, 11, 16 nebo 18 je srovnatelná s účinností qHPV očkovací látky.

- průkazu účinnosti proti perzistentní infekci a onemocnění souvisejícím s HPV typy 31, 33, 45, 52 a 58 u dívek a žen ve věku 16 až 26 let; a
- průkazu stejné nebo vyšší imunogenity proti HPV typům obsaženým v přípravku Gardasil 9 u chlapců a dívek ve věku 9 až 15 let a u mužů ve věku 16 až 26 let v porovnání s dívkami a ženami ve věku 16 až 26 let.

#### Klinické studie s qHPV očkovací látkou

##### **Účinnost u žen a u mužů ve věku 16 až 26 let**

Účinnost byla hodnocena v 6 placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených, randomizovaných klinických studiích fáze II a III, do kterých bylo zařazeno 28 413 jedinců (20 541 dívek a žen ve věku 16 až 26 let, 4 055 chlapců a mužů ve věku 16 až 26 let, 3 817 žen ve věku 24 až 45 let). qHPV očkovací látka byla účinná při redukci incidence cervikálních intraepiteliálních neoplazií (jakéhokoliv stupně včetně CIN 2/3), AIS, genitálních bradavic, VIN 2/3 a VaIN 2/3 souvisejících s HPV typy 6, 11, 16 a 18 obsažených v očkovací látce u těch dívek a žen, které měly negativní PCR a byly séronegativní při zařazení (Tabulka 2). qHPV očkovací látka byla účinná při redukci incidence genitálních bradavic souvisejících s HPV typy 6 a 11 u chlapců a mužů, kteří měli negativní PCR a byli séronegativní při zařazení. Účinnost proti penilním/perineálním/perianálním intraepiteliálním neoplaziím (PIN) stupňů závažnosti 1/2/3 nebo proti penilním/perineálním/perianálním karcinomům nebyla prokázána, protože počet případů byl příliš malý na to, aby bylo dosaženo statistického významnosti (Tabulka 2). qHPV očkovací látka byla účinná při redukci incidence análních intraepiteliálních neoplazií (AIN) 2. a 3. stupně souvisejících s HPV typy 6, 11, 16 a 18 obsaženými v očkovací látce u chlapců a mužů, kteří měli negativní PCR a byli séronegativní při zařazení (Tabulka 2).

Tabulka 2: Analýza účinnosti qHPV očkovací látky v PPE\* populaci podle typů HPV v očkovací látce

Onemocnění jako cílový ukazatel	qHPV		Placebo kontrola		% účinnosti (95% interval spolehlivosti - CI)
	n	Počet případů	n	Počet případů	
<b>Dívky a ženy ve věku 16 až 26 let<sup>†</sup></b>					
<b>CIN 2/3 nebo AIS související s HPV typu 16 nebo 18**</b>	8 493	2	8 464	112	98,2 (93,5; 99,8)
<b>CIN (CIN 1, CIN 2/3) nebo AIS související s HPV 6, 11, 16 nebo 18</b>	7 864	9	7 865	225	96,0 (92,3; 98,2)
<b>VIN 2/3 související s HPV 6, 11, 16 nebo 18</b>	7 772	0	7 744	10	100,0 (67,2; 100,0)
<b>VaIN 2/3 související s HPV 6, 11, 16 nebo 18</b>	7 772	0	7 744	9	100,0 (55,4; 100,0)
<b>Genitální bradavice související s HPV 6, 11, 16 nebo 18</b>	7 900	2	7 902	193	99,0 (96,2; 99,9)
<b>Chlapci a muži ve věku 16 až 26 let</b>					
<b>Externí genitální léze související s HPV 6, 11, 16 nebo 18***</b>	1 394	3	1 404	32	90,6 (70,1; 98,2)
<b>Genitální bradavice související s HPV 6, 11, 16 nebo 18***</b>	1 394	3	1 404	28	89,3 (65,3; 97,9)
<b>PIN 1/2/3 související s HPV 6, 11, 16 nebo 18***</b>	1 394	0	1 404	4	100,0 (-52,1; 100,0)
<b>AIN 2/3 související s HPV 6, 11, 16 nebo 18****</b>	194	3	208	13	74,9 (8,8; 95,4)

\*PPE populace sestávala z jedinců, kterým byly aplikovány všechny 3 dávky v průběhu 1 roku od zařazení, neměli závažnější odchylky od protokolu studie a byli před 1. dávkou a ještě 1 měsíc po 3. dávce (7. měsíc) HPV naivní (typy 6, 11, 16 a 18) (negativní PCR a séronegativní).

<sup>†</sup>Analýza kombinace studií byla prospektivně plánována a byla tedy použita podobná kritéria pro vstup do studie. n = počet jedinců s alespoň jednou následnou návštěvou po 7. měsíci.

CI = interval spolehlivosti

\*\*Pacienti byli sledováni po dobu až 4 roky (medián 3,6 roku).

\*\*\*Medián doby následného sledování byl 2,4 roku.

\*\*\*\*Medián doby následného sledování byl 2,15 roku.

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

Účinnost qHPV očkovací látky u žen ve věku 24 až 45 let byla hodnocena v jedné placebem kontrolované, dvojitě zaslepené, randomizované klinické studii fáze III (Protokol 019, FUTURE III) zahrnující celkem 3 817 žen.

Účinnost qHPV očkovací látky proti kombinované incidenci perzistentní infekce, genitálních bradavic, vulválních a vaginálních lézí, CIN jakéhokoliv stupně, AIS a cervikálních karcinomů souvisejících s HPV typy 6, 11, 16 nebo 18, byla v PPE populaci 88,7 % (95% interval spolehlivosti: 78,1; 94,8). Účinnost qHPV očkovací látky proti kombinované incidenci perzistentní infekce, genitálních bradavic, vulválních a vaginálních lézí, CIN jakéhokoliv stupně, AIS a cervikálních karcinomů souvisejících s HPV typy 16 nebo 18 byla 84,7 % (95% interval spolehlivosti: 67,5; 93,7).

### Dlouhodobé studie účinnosti

Podskupina jedinců je současně sledována po dobu 10 až 14 let po očkování qHPV očkovací látkou s ohledem na bezpečnost, imunogenitu a ochranu proti klinickým onemocněním souvisejícím s HPV typy 6, 11, 16 nebo 18.



Perzistence protilátkové odpovědi (po podání 3. dávky) byla pozorována po dobu 10 let u dospívajících, kterým bylo v době očkování 9 až 15 let, 9 let u žen, kterým bylo 16 až 23 let v době očkování, 6 let u mužů ve věku 16 až 26 let v době očkování a 8 let u žen ve věku 24 až 45 let v době očkování.

V dlouhodobé, rozšířené, registrační studii, v níž byly sledovány ženy ve věku 16-23 let očkované v základní studii qHPV očkovací látkou (n = 1 984), nebyly během přibližně 10 let zaznamenány žádné případy onemocnění způsobených HPV (CIN vysokého stupně související s typy HPV 6, 11, 16 nebo 18). V této studii bylo statisticky prokázáno trvání ochrany po dobu přibližně 8 let.

V dlouhodobých rozšířeních klinických studií byla sledována ochrana po podání 3. dávky v PPE populaci. PPE populace zahrnovala jedince,

- kterým byly podány všechny 3 dávky očkování během jednoho roku od zařazení a u kterých nedošlo k velkým odchylkám od protokolu studie,
- kteří byli před první dávkou séronegativní na relevantní typy HPV (typy 6, 11, 16 a 18); a subjekty ve věku 16 let a starší při zařazení do základní studie byly od doby před podáním 1. dávky do uplynutí jednoho měsíce od podání 3. dávky (7. měsíc) PCR negativní na relevantní typy HPV.

V těchto rozšířeních klinických studií nebyly u subjektů, jimž byla v základní studii podána qHPV očkovací látka, pozorovány žádné případy intraepiteliálních neoplazií vysokého stupně a genitálních bradavic:

- po dobu 10,7 roku u dívek (n = 369) a 10,6 roku u chlapců (n = 326), jimž bylo v době očkování 9-15 let (medián doby následného sledování byl 10,0 roku u dívek a 9,9 roku u chlapců)
- po dobu 9,6 roku u mužů (n = 918), kteří byli v době očkování ve věku 16-26 let (medián doby následného sledování byl 8,5 roku)
- po dobu 8,4 roku u žen (n = 684), které byly v době očkování ve věku 24-45 let (medián doby následného sledování byl 7,2 roku).

### **Účinnost u jedinců infikovaných HIV**

Studie dokumentující bezpečnost a imunogenitu qHPV očkovací látky byla provedena u 126 jedinců infikovaných HIV ve věku 7 až 12 let s výchozím procentem  $CD4 \geq 15$  a alespoň 3 měsíci trojkombinační antiretrovirové terapie (HAART) u jedinců s procentem  $CD4 < 25$  (z nichž 96 byla aplikována qHPV očkovací látka). K sérokonverzi proti všem čtyřem antigenům došlo u více než 96 % jedinců. Geometrické střední hodnoty titrů (GMTs) byly poněkud nižší než ty hlášené u jedinců neinfikovaných HIV stejného věku v ostatních studiích. Klinický význam nižší odpovědi není znám. Bezpečnostní profil byl podobný tomu u jedinců neinfikovaných HIV v ostatních studiích. Procento  $CD4$  nebo plazmatická hladina HIV RNA nebyly očkováním ovlivněny.

### **Klinické studie s přípravkem Gardasil 9**

Účinnost a/nebo imunogenita přípravku Gardasil 9 byla hodnocena v osmi klinických studiích. Klinické studie srovnávající účinnost přípravku Gardasil 9 proti placebo nebyly povoleny, protože očkování proti HPV je v mnoha zemích doporučováno a zavedeno k ochraně proti HPV infekci a onemocnění.

Proto pivotní klinická studie (Protokol 001) hodnotila účinnost přípravku Gardasil 9 proti qHPV očkovací látce jako komparátoru.

Účinnost proti HPV typu 6, 11, 16 a 18 byla primárně hodnocena s využitím interpolační techniky, která prokázala srovnatelnou imunogenitu (měřeno jako GMT) přípravku Gardasil 9 v porovnání s qHPV očkovací látkou (Protokol 001, GDS01C/Protokol 009 a GDS07C/Protokol 020).

V pivotní studii podle Protokolu 001 byla účinnost přípravku Gardasil 9 proti HPV typům 31, 33, 45, 52 a 58 hodnocena v porovnání s qHPV očkovací látkou u žen ve věku 16 až 26 let (n = 14 204: 7 099 obdrželo přípravek Gardasil 9; 7 105 obdrželo qHPV očkovací látku).

V Protokolu 002 byla hodnocena imunogenita přípravku Gardasil 9 u dívek a chlapců ve věku 9 až 15 let a u žen ve věku 16 až 26 let (n = 3 066: 1 932 dívek, 666 chlapců a 468 žen obdrželo přípravek Gardasil 9).

V Protokolu 003 byla hodnocena imunogenita přípravku Gardasil 9 u mužů ve věku 16 až 26 let a u žen ve věku 16 až 26 let (1 103 heterosexuálních mužů (HM), 313 mužů, kteří mají sex s muži (MSM) a 1 099 žen obdrželo přípravek Gardasil 9).

Protokoly 005 a 007 hodnotily současné podání přípravku Gardasil 9 s rutinně doporučovanými očkovacími látkami u dívek a chlapců ve věku 11 až 15 let (n = 2 295).

Protokol 006 hodnotil podání přípravku Gardasil 9 dívkám a ženám ve věku 12 až 26 let dříve očkovaných qHPV očkovací látkou (n = 921; 615 obdrželo přípravek Gardasil 9 a 306 placebo).

V GDS01C/Protokolu 009 byla hodnocena imunogenita přípravku Gardasil 9 u dívek ve věku 9 až 15 let (n = 600; 300 obdrželo přípravek Gardasil 9 a 300 obdrželo qHPV očkovací látku).

V GDS07C/Protokolu 020 byla hodnocena imunogenita přípravku Gardasil 9 u mužů ve věku 16 až 26 let (n = 500; 249 obdrželo přípravek Gardasil 9 a 251 obdrželo qHPV očkovací látku).

V Protokolu 010 se hodnotila imunogenita 2 dávek přípravku Gardasil 9 u dívek a chlapců ve věku 9 až 14 let a 3 dávek přípravku Gardasil 9 u dívek ve věku 9 až 14 let a žen ve věku 16 až 26 let (n = 1 518; 753 dívek; 451 chlapců a 314 žen).

### **Studie podporující účinnost přípravku Gardasil 9 proti HPV typům 6, 11, 16, 18**

Srovnání přípravku Gardasil 9 a qHPV očkovací látky s ohledem na HPV typy 6, 11, 16 a 18 bylo provedeno v populaci žen ve věku 16 až 26 let z Protokolu 001, u dívek ve věku 9 až 15 let z GDS01C/Protokolu 009 a u mužů ve věku 16 až 26 let z GDS07C/Protokolu 020.

Statistická analýza non-inferiority byla provedena v 7. měsíci srovnáním GMT cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 mezi jedinci, kterým byl podán přípravek Gardasil 9, a jedinci, kterým byl podán Gardasil. Imunitní odpovědi, měřeny jako GMT, pro Gardasil 9 nebyly menší než imunitní odpovědi na přípravek Gardasil (Tabulka 3). V klinických studiích se 98,2 % až 100 % těch, kteří dostali přípravek Gardasil 9, stalo v 7. měsíci ve všech testovaných skupinách séropozitivními na protilátky proti všem 9 typům obsaženým v očkovací látce.

Tabulka 3: Srovnání imunitní odpovědi (na základě cLIA) mezi přípravkem Gardasil 9 a qHPV očkovací látkou proti HPV typům 6, 11, 16 a 18 v PPI\* populaci dívek ve věku 9 až 15 let a u žen a mužů ve věku 16 až 26 let

POPULACE	Gardasil 9		qHPV očkovací látka		Gardasil 9/ qHPV očkovací látka	
	N (n)	GMT (95% interval spolehlivosti - CI) mMU <sup>§</sup> /ml	N (n)	GMT (95% interval spolehlivosti - CI) mMU <sup>§</sup> /ml	Poměr GMT	(95% interval spolehlivosti – CI) <sup>#</sup>
<b>Protilátky proti HPV 6</b>						
Dívky ve věku 9 až 15 let	300 (273)	1 679,4 (1 518,9; 1 856,9)	300 (261)	1 565,9 (1 412,2; 1 736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
Ženy ve věku 16 až 26 let	6 792 (3 993)	893,1 (871,7; 915,1)	6 795 (3 975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06) <sup>¶</sup>
Muži ve věku 16 až 26 let	249 (228)	758,3 (665,9; 863,4)	251 (226)	618,4 (554,0; 690,3)	1,23	(1,04; 1,45) <sup>¶</sup>
<b>Protilátky proti HPV 11</b>						
Dívky ve věku 9 až 15 let	300 (273)	1 315,6 (1 183,8; 1 462,0)	300 (261)	1 417,3 (1 274,2; 1 576,5)	0,93	(0,80; 1,08)
Ženy ve věku 16 až 26 let	6 792 (3 995)	666,3 (649,6; 683,4)	6 795 (3 982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83) <sup>¶</sup>
Muži ve věku 16 až 26 let	249 (228)	681,7 (608,9; 763,4)	251 (226)	769,1 (683,5; 865,3)	0,89	(0,76; 1,04) <sup>¶</sup>
<b>Protilátky proti HPV 16</b>						
Dívky ve věku 9 až 15 let	300 (276)	6 739,5 (6 134,5; 7 404,1)	300 (270)	6 887,4 (6 220,8; 7 625,5)	0,97	(0,85; 1,11) <sup>¶</sup>
Ženy ve věku 16 až 26 let	6 792 (4 032)	3 131,1 (3 057,1; 3 206,9)	6 795 (4 062)	3 156,6 (3 082,3; 3 232,7)	0,99	(0,96; 1,03) <sup>¶</sup>
Muži ve věku 16 až 26 let	249 (234)	3 924,1 (3 513,8; 4 382,3)	251 (237)	3 787,9 (3 378,4; 4 247,0)	1,04	(0,89; 1,21) <sup>¶</sup>
<b>Protilátky proti HPV 18</b>						
Dívky ve věku 9 až 15 let	300 (276)	1 956,6 (1 737,3; 2 203,7)	300 (269)	1 795,6 (1 567,2; 2 057,3)	1,08	(0,91; 1,29) <sup>¶</sup>
Ženy ve věku 16 až 26 let	6 792 (4 539)	804,6 (782,7; 827,1)	6 795 (4 541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23) <sup>¶</sup>
Muži ve věku 16 až 26 let	249 (234)	884,3 (766,4; 1 020,4)	251 (236)	790,9 (683,0; 915,7)	1,12	(0,91; 1,37) <sup>¶</sup>

\*PPI populace sestávala z jedinců, kteří obdrželi všechny tři dávky očkování v předem stanovených časových rozmezích, neměli větší odchylky od protokolu studie, dodrželi předem stanovená kritéria pro rozestup návštěv v 6. a 7. měsíci, byli séronegativní k příslušnému (příslušným) HPV typu (typům) (typy 6, 11, 16 a 18) a ženy ve věku 16 až 26 let byly PCR negativní na příslušný(é) typ(y) HPV před 1. dávkou až 1 měsíc po 3. dávce (7. měsíc).

<sup>§</sup>mMU = milli-Merck units

<sup>¶</sup>Hodnota p <0,001.

<sup>#</sup>Pro prokázání non-inferiority bylo třeba, aby dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti pro poměr GMT byla vyšší než 0,67.

CI = interval spolehlivosti

GMT = geometrické střední hodnoty titrů (Geometric Mean Titers)

cLIA = kompetitivní imunologické stanovení na bázi Luminexu (Competitive Luminex Immunoassay)

N = počet jedinců randomizovaných do příslušné očkovací skupiny, kteří dostali nejméně jednu injekci

n = počet jedinců přispívajících k analýze

### **Studie podporující účinnost přípravku Gardasil 9 proti HPV typům 31, 33, 45, 52 a 58**

Účinnost přípravku Gardasil 9 u žen ve věku 16 až 26 let byla hodnocena v aktivním komparátorem kontrolované, dvojité zaslepené, randomizované klinické studii (Protokol 001), která zahrnovala celkem 14 204 žen (Gardasil 9 = 7 099; qHPV očkovací látka = 7 105). Subjekty byly sledovány 67 měsíců po 3. dávce s mediánem délky sledování 43 měsíců po podání 3. dávky.

Přípravek Gardasil 9 byl účinný v prevenci přetrvávající infekce a onemocnění souvisejících s HPV typy 31, 33, 45, 52 a 58 (Tabulka 4). Přípravek Gardasil 9 rovněž snižoval incidenci abnormalit Pap testu, cervikálních zákroků a zákroků na vnějších genitáliích (tj. biopsií) a konečných terapeutických zákroků na děložním čípku souvisejících s HPV 31, 33, 45, 52 a 58 (Tabulka 4).

Tabulka 4: Analýza účinnosti přípravku Gardasil 9 proti HPV typům 31, 33, 45, 52 a 58 v PPE<sup>‡</sup> populaci žen ve věku 16 až 26 let

Onemocnění jako cílový ukazatel	Gardasil 9 N = 7099		Kvadrivalentní HPV vakcína N = 7105		% účinnosti** (95% CI)
	n	Počet případů*	n	Počet případů*	
<b>CIN 2/3, AIS, cervikální karcinom, VIN 2/3, VaIN 2/3, vulvální karcinom a vaginální karcinom související s HPV 31, 33, 45, 52, 58<sup>a</sup></b>	6 016	1	6 017	38	97,4 (85,0; 99,9)
<b>CIN 2/3 nebo AIS související s HPV 31, 33, 45, 52, 58<sup>a</sup></b>	5 949	1	5 943	35	97,1 (83,5; 99,9)
<b>CIN 2 související s HPV 31, 33, 45, 52, 58</b>	5 949	1	5 943	32	96,9 (81,5; 99,8)
<b>CIN 3 související s HPV 31, 33, 45, 52, 58</b>	5 949	0	5 943	7	100 (39,4; 100)
<b>VIN 2/3, VaIN 2/3 související s HPV 31, 33, 45, 52, 58</b>	6 009	0	6 012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
<b>Infekce související s HPV 31, 33, 45, 52, 58 přetrvávající ≥6 měsíců<sup>§</sup></b>	5 941	41	5 955	946	96,0 (94,6; 97,1)
<b>Infekce související s HPV 31, 33, 45, 52, 58 přetrvávající ≥12 měsíců<sup>¶</sup></b>	5 941	23	5 955	657	96,7 (95,1; 97,9)
<b>ASC-US HR-HPV pozitivní nebo zhoršená abnormalita Pap<sup>#</sup> související s HPV 31, 33, 45, 52, 58</b>	5 883	37	5 882	506	92,9 (90,2; 95,1)
<b>Konečné terapeutické zákroky na děložním čípku související s HPV 31, 33, 45, 52, 58<sup>†</sup></b>	6 013	4	6 014	41	90,2 (75,0; 96,8)

<sup>‡</sup>PPE populace sestávala z jedinců, kteří obdrželi všechny tři dávky očkování v průběhu 1 roku po zařazení do studie, neměli větší odchylky od protokolu studie, byli před 1. dávkou naivní (PCR negativní a séronegativní) k příslušnému (příslušným) HPV typu (typům) (typy 31, 33, 45, 52 a 58) a kteří byli nadále PCR negativní na příslušný(é) typ(y) HPV 1 měsíc po 3. dávce (7. měsíc).

N = počet jedinců randomizovaných do jednotlivých očkovacích skupin, kteří obdrželi alespoň 1 injekci

n = počet jedinců přispívajících k analýze

<sup>§</sup>Přetrvávající infekce detekovaná ve vzorcích ze dvou nebo více po sobě jdoucích návštěv s 6měsíčním (rozestup návštěv ±1 měsíc) odstupem.

<sup>¶</sup>Přetrvávající infekce detekovaná ve vzorcích ze tří nebo více po sobě jdoucích návštěv s 6měsíčním (rozestup návštěv ±1 měsíc) odstupem.

<sup>#</sup>Papanicolaouův test

CI = interval spolehlivosti

ASC-US = atypické skvamózní buňky nejistého významu

HR = vysoké riziko

\* Počet jedinců s nejméně jednou návštěvou v rámci následného pozorování po 7. měsíci

\*\* Subjekty byly sledovány po dobu až 67 měsíců po 3. dávce (medián 43 měsíců po 3. dávce).

<sup>a</sup> V PPE populaci nebyly diagnostikovány žádné případy cervikálního karcinomu, VIN 2/3, vulválního a vaginálního karcinomu.

<sup>†</sup> Kličková excize (LEEP) nebo konizace

## Další hodnocení účinnosti přípravku Gardasil 9 proti HPV typům 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58

Jelikož účinnost přípravku Gardasil 9 nemohla být hodnocena proti placebu, byly provedeny následující průzkumné analýzy.

### **Vyhodnocení účinnosti přípravku Gardasil 9 proti cervikálním onemocněním vysokého stupně způsobeným HPV typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 v PPE populaci**

Účinnost přípravku Gardasil 9 proti CIN 2 a horším souvisejícím s HPV typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 byla v porovnání s qHPV očkovací látkou 94,4 % (95% interval spolehlivosti: 78,8; 99,0) s 2/5 952 versus 36/5 947 případy. Účinnost přípravku Gardasil 9 proti CIN 3 souvisejícím s HPV typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 v porovnání s qHPV očkovací látkou byla 100 % (95% interval spolehlivosti: 46,3; 100,0) s 0/5 952 versus 8/5 947 případy.

### **Vliv přípravku Gardasil 9 na cervikální biopsii a konečné terapeutické zákroky související s HPV typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 v PPE populaci**

Účinnost přípravku Gardasil 9 proti cervikálním biopsiím souvisejícím s HPV typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 v porovnání s qHPV očkovací látkou byla 95,9 % (95% interval spolehlivosti: 92,7; 97,9) s 11/6 016 versus 262/6 018 případy. Účinnost přípravku Gardasil 9 proti konečným terapeutickým zákrokům na děložním čípku (zahrnující kličkovou excizi (LEEP) nebo konizaci) souvisejícím s HPV typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 v porovnání s qHPV očkovací látkou byla 90,7 % (95% interval spolehlivosti: 76,3; 97,0) s 4/6 016 versus 43/6 018 případy.

### **Imunogenita**

Minimální titr protilátek proti HPV, který poskytuje ochrannou účinnost, nebyl stanoven.

Imunogenita každého typu HPV byla zhodnocena pomocí typově specifických imunologických testů s využitím typově specifických standardů. V těchto testech byly měřeny protilátky proti neutralizujícím epitopům každého typu HPV. Stupnice pro tyto testy jsou jedinečné pro každý typ HPV, proto srovnání mezi jednotlivými typy a s dalšími testy nejsou vhodná.

### **Imunitní odpověď na přípravek Gardasil 9 v 7. měsíci**

Imunogenita byla měřena 1) jako procento jedinců, kteří byli séropozitivní na protilátky proti příslušným typům HPV obsaženým v očkovací látce a 2) pomocí geometrických středních hodnot titru (GMT).

Přípravek Gardasil 9 indukoval silnou protilátkovou odpověď na HPV typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58, měřeno v 7. měsíci ve studiích podle Protokolu 001, 002, 005, 007 a GDS01C/Protokolu 009 (Tabulka 5). V klinických studiích se v 7. měsíci 99,6 % až 100 % jedinců ve všech testovaných skupinách, kteří dostali přípravek Gardasil 9, stalo séropozitivními na protilátky na všech 9 typů HPV obsažených v očkovací látce. Geometrické střední hodnoty titrů byly vyšší u dívek a u chlapců než u žen ve věku 16 až 26 let a vyšší u chlapců než u dívek a žen.

Tabulka 5: Souhrn geometrických středních hodnot titrů protilátek proti HPV stanovených pomocí cLIA v 7. měsíci v PPI\* populaci

<b>Populace</b>	<b>N</b>	<b>n</b>	<b>GMT (95% interval spolehlivosti - CI) mMU<sup>8</sup>/ml</b>
<b>Protilátky proti HPV typu 6</b>			
dívky ve věku 9 až 15 let	2 805	2 349	1 744,6 (1 684,7; 1 806,7)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1 239	1 055	2 085,3 (1 984,2; 2 191,6)
ženy ve věku 16 až 26 let	7 260	4 321	893,7 (873,5; 914,3)
<b>Protilátky proti HPV typu 11</b>			
dívky ve věku 9 až 15 let	2 805	2 350	1 289,7 (1 244,3; 1 336,8)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1 239	1 055	1 469,2 (1 397,7; 1 544,4)
ženy ve věku 16 až 26 let	7 260	4 327	669,3 (653,6; 685,4)
<b>Protilátky proti HPV typu 16</b>			
dívky ve věku 9 až 15 let	2 805	2 405	7 159,9 (6 919,7; 7 408,5)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1 239	1 076	8 444,9 (8 054,2; 8 854,5)
ženy ve věku 16 až 26 let	7 260	4 361	3 159,0 (3 088,6; 3 231,1)

<b>Protilátky proti HPV typu 18</b>			
dívky ve věku 9 až 15 let	2 805	2 420	2 085,5 (2 002,2; 2 172,3)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1 239	1 074	2 620,4 (2 474,3; 2 775,2)
ženy ve věku 16 až 26 let	7 260	4 884	809,9 (789,2; 831,1)
<b>Protilátky proti HPV typu 31</b>			
dívky ve věku 9 až 15 let	2 805	2 397	1 883,3 (1 811,3; 1 958,1)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1 239	1 069	2 173,5 (2 057,0; 2 296,6)
ženy ve věku 16 až 26 let	7 260	4 806	664,8 (647,4; 682,6)
<b>Protilátky proti HPV typu 33</b>			
dívky ve věku 9 až 15 let	2 805	2 418	960,6 (927,5; 994,9)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1 239	1 076	1 178,6 (1 120,9; 1 239,4)
ženy ve věku 16 až 26 let	7 260	5 056	419,2 (409,6; 429,1)
<b>Protilátky proti HPV typu 45</b>			
dívky ve věku 9 až 15 let	2 805	2 430	728,7 (697,6; 761,2)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1 239	1 079	841,7 (790,0; 896,7)
ženy ve věku 16 až 26 let	7 260	5 160	254,1 (247,0; 261,5)
<b>Protilátky proti HPV typu 52</b>			
dívky ve věku 9 až 15 let	2 805	2 426	978,2 (942,8; 1 015,0)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1 239	1 077	1 062,2 (1 007,2; 1 120,2)
ženy ve věku 16 až 26 let	7 260	4 792	382,4 (373,0; 392,0)
<b>Protilátky proti HPV typu 58</b>			
dívky ve věku 9 až 15 let	2 805	2 397	1 306,0 (1 259,8; 1 354,0)
chlapci ve věku 9 až 15 let	1 239	1 072	1 545,8 (1 470,6; 1 624,8)
ženy ve věku 16 až 26 let	7 260	4 818	489,2 (477,5; 501,2)

\*PPI populace sestávala z jedinců, kteří obdrželi všechny tři dávky očkování v předem stanovených časových rozmezích, neměli větší odchylky od protokolu studie, dodrželi předem stanovená kritéria pro rozestup návštěv v 6. a 7. měsíci, byli před 1. dávkou séronegovní k příslušnému (příslušným) HPV typu (typům) (typy 6, 11, 16 a 18) a ženy ve věku 16 až 26 let byly PCR negativní na příslušný(é) typ(y) HPV před 1. dávkou až 1 měsíc po 3. dávce (7. měsíc).

§mMU = milli-Merck units

cLIA = kompetitivní imunologické stanovení na bázi Luminexu (Competitive Luminex Immunoassay)

CI = interval spolehlivosti

GMT = geometrické střední hodnoty titrů

N = počet jedinců randomizovaných do příslušné očkovací skupiny, kteří dostali nejméně jednu injekci

n = počet jedinců přispívajících k analýze

Protilátkové odpovědi proti HPV v 7. měsíci byly v kombinované databázi studií imunogenity přípravku Gardasil 9 u dívek/chlapců ve věku 9 až 15 let srovnatelné s protilátkovými odpověďmi proti HPV u žen ve věku 16 až 26 let.

Na základě této interpolace imunogenity je odvozena účinnost přípravku Gardasil 9 u dívek a chlapců ve věku 9 až 15 let.

Ve studii podle Protokolu 003 byly geometrické střední hodnoty titrů protilátek proti HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 v 7. měsíci u chlapců a mužů ve věku 16 až 26 let (HM) srovnatelné s geometrickými středními hodnotami titrů protilátek proti HPV u dívek a žen ve věku 16 až 26 let. Podobně jako u qHPV očkovací látky, byla také pozorována vysoká imunogenita u mužů majících sex s muži, i když byla nižší než u heterosexuálních mužů. Ve studii podle Protokolu 020/GDS07C byly geometrické střední hodnoty titrů protilátek proti HPV v 7. měsíci u chlapců a mužů ve věku 16 až 26 let (HM) srovnatelné s geometrickými středními hodnotami titrů protilátek proti HPV u chlapců a mužů ve věku 16 až 26 let, jimž byla podána qHPV očkovací látka proti HPV typu 6, 11, 16 a 18. Tyto výsledky podporují účinnost přípravku Gardasil 9 v mužské populaci.

U žen ve věku více než 26 let nebyly provedeny žádné studie. U žen ve věku 27 až 45 let se účinnost přípravku Gardasil 9 proti 4 původním typům předpokládá na základě 1) vysoké účinnosti qHPV očkovací látky u žen ve věku 16 až 45 let a 2) srovnatelné imunogenity přípravku Gardasil 9 a qHPV očkovací látky u dívek a žen ve věku 9 až 26 let.

## **Perzistence imunitní odpovědi na přípravek Gardasil 9**

Perzistence protilátkové odpovědi po absolvování kompletního očkovacího schématu přípravkem Gardasil 9 je studována na podskupině jedinců, kteří budou sledováni po dobu alespoň 10 let po očkování kvůli bezpečnosti, imunogenitě a účinnosti.

U chlapců a dívek ve věku 9 až 15 let (Protokol 002) byla prokázána perzistence protilátkové odpovědi po dobu alespoň 3 roky, v závislosti na typu HPV bylo 93 % až 99 % jedinců séropozitivních.

U žen ve věku 16 až 26 let (Protokol 001) byla prokázána perzistence protilátkové odpovědi po dobu alespoň 3,5 roku, v závislosti na typu HPV bylo 78 % až 98 % jedinců séropozitivních. Účinnost proti jakémukoliv typu HPV obsaženému v očkovací látce přetrvávala u všech jedinců až do konce studie bez ohledu na séropozitivitu (až 67 měsíců po 3. dávce, medián délky následného sledování byl 43 měsíců po podání 3. dávky).

Geometrické střední hodnoty titrů protilátek proti HPV typům 6, 11, 16 a 18 byly u subjektů, jimž byla podána qHPV očkovací látka nebo Gardasil 9, srovnatelné po dobu alespoň 3,5 roku.

## **Podání přípravku Gardasil 9 jedincům dříve očkovaným qHPV očkovací látkou**

Protokol 006 hodnotil imunogenitu přípravku Gardasil 9 u 921 dívek a žen (ve věku 12 až 26 let), které byly předtím očkované qHPV očkovací látkou. U subjektů, kterým byl podán přípravek Gardasil 9 poté, co dostali 3 dávky qHPV očkovací látky, bylo alespoň 12měsíční rozmezí mezi dokončením očkování qHPV očkovací látkou a začátkem očkování přípravkem Gardasil 9 v třídávkovém schématu (časový interval se pohyboval mezi přibližně 12 a 36 měsíci).

Séropozitivita na protilátky proti HPV typům 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 se v 7. měsíci u jedinců v PPE populaci, kteří dostali přípravek Gardasil 9, pohybovala od 98,3 % do 100 %. Geometrické střední hodnoty titrů protilátek proti HPV typům 6, 11, 16, 18 byly vyšší než u populace, která předtím nebyla očkovaná qHPV očkovací látkou v jiné studii, zatímco geometrické střední hodnoty titrů protilátek proti HPV typům 31, 33, 45, 52 a 58 byly nižší. Klinický význam těchto pozorování není znám.

## **Imunitní odpověď na přípravek Gardasil 9 při použití dvoudávkového schématu u jedinců ve věku 9 až 14 let**

V Protokolu 010 se po očkování přípravkem Gardasil 9 měřily protilátkové odpovědi na 9 HPV typů u následujících kohort: dívky a chlapci ve věku 9 až 14 let, kterým byly podány 2 dávky v 6měsíčním nebo 12měsíčním intervalu ( $\pm 1$  měsíc); dívky ve věku 9 až 14 let, kterým byly podány 3 dávky (0, 2, 6 měsíců); a ženy ve věku 16 až 26 let, kterým byly podány 3 dávky (0, 2, 6 měsíců).

Jeden měsíc po podání poslední dávky určeného dávkovacího režimu byla séropozitivita na protilátky proti 9 typům HPV obsaženým v očkovací látce zaznamenána u 97,9 % až 100 % subjektů napříč všemi skupinami. GMT byly pro každý z 9 typů HPV vyšší u dívek a chlapců, kterým byly podány 2 dávky přípravku Gardasil 9 (buď v 0. a 6. měsíci, nebo v 0. a 12. měsíci), než u dívek a žen ve věku 16 až 26 let, kterým byly podány 3 dávky přípravku Gardasil 9 (v 0., 2. a 6. měsíci). Na základě této interpolace imunogenity byla vyvozena účinnost dvoudávkového schématu přípravku Gardasil 9 u dívek a chlapců ve věku 9 až 14 let.

V téže studii u dívek a chlapců ve věku 9 až 14 let byly po měsíci od poslední dávky očkovací látky u dvoudávkového schématu u některých typů HPV obsažených v očkovací látce zaznamenány nižší GMT než u třídávkového schématu (tj. HPV typu 18, 31, 45 a 52 při podání v 0. a 6. měsíci a HPV typu 45 při podání v 0. a 12. měsíci). Klinický význam těchto zjištění není znám.

Trvání ochrany přípravkem Gardasil 9 podaným v dvoudávkovém schématu nebylo stanoveno.



## Těhotenství

Specifické studie s přípravkem Gardasil 9 u těhotných žen nebyly provedeny. qHPV očkovací látka byla použita jako aktivní kontrola v programu klinického vývoje přípravku Gardasil 9.

V klinickém vývoji přípravku Gardasil 9 2586 žen (1347 ve skupině s přípravkem Gardasil 9 vs. 1239 ve skupině s qHPV očkovací látkou) uvedlo alespoň jedno těhotenství. Typ anomálií nebo podíl těhotenství s nežádoucím dopadem na jedince, který obdržel přípravek Gardasil 9 nebo qHPV očkovací látku, byl srovnatelný a konzistentní s běžnou populací.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Neuplatňuje se.

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

Studie toxicity po opakovaném podávání u potkanů, která zahrnovala vyhodnocení jednorázové toxicity a lokální snášenlivosti, neodhalila žádné zvláštní riziko pro člověka.

Podání přípravku Gardasil 9 samicím potkanů nemělo žádný vliv na páření, fertilitu nebo na embryonální/fetální vývoj.

Podání přípravku Gardasil 9 samicím potkanů nemělo žádný vliv na vývoj, chování, reprodukční schopnosti nebo fertilitu potomstva. Protilátky proti všem 9 typům HPV byly v průběhu březosti a laktace přeneseny na potomstvo.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný  
Histidin  
Polysorbát 80  
Dekahydrát tetraboritanu sodného  
Voda na injekci

Adjuvans viz bod 2.

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

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

Gardasil 9 injekční suspenze:

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

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

Přípravek Gardasil 9 musí být po vyjmutí z lednice podán co nejdříve je to možné.

Stabilitní údaje naznačují, že složky očkovací látky jsou stabilní po dobu 72 hodin, pokud jsou uchovávány při teplotách od 8 °C do 25 °C nebo od 0 °C do 2 °C. Po uplynutí této doby musí být přípravek Gardasil 9 použit nebo zlikvidován. Tyto informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky v případě dočasného teplotního výkyvu.

#### Gardasil 9 injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

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

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

Přípravek Gardasil 9 musí být po vyjmutí z lednice podán co nejdříve je to možné.

Stabilitní údaje naznačují, že složky očkovací látky jsou stabilní po dobu 72 hodin, pokud jsou uchovávány při teplotách od 8 °C do 25 °C nebo od 0 °C do 2 °C. Po uplynutí této doby musí být přípravek Gardasil 9 použit nebo zlikvidován. Tyto informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky v případě dočasného teplotního výkyvu.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### Gardasil 9 injekční suspenze

0,5 ml suspenze v injekční lahvičce (sklo) se zátkou (halobutyl) a plastovým odnímatelným víčkem (hliníkový pertl) ve velikosti balení po 1 ks.

#### Gardasil 9 injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo) s pístem se zarážkou (silikonizovaný bromobutylelastomer potažený přípravkem FluroTec) a krytem hrotu (syntetická směs izoprenu a bromobutylu) se dvěma jehlami ve velikosti balení po 1 ks a 10 ks.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

#### Gardasil 9 injekční suspenze

- Přípravek Gardasil 9 může před protřepáním vypadat jako čirá tekutina s bílou sraženinou.
- Před použitím dobře protřepejte, aby vznikla suspenze. Po důkladném protřepání je tekutina bílá, zakalená.
- Před podáním suspenzi vizuálně zkontrolujte kvůli výskytu pevných částic a změně barvy. Pokud jsou přítomny částice nebo se objeví změna barvy, očkovací látku zlikvidujte.
- Pomocí sterilní jehly a injekční stříkačky natáhněte z injekční lahvičky 0,5ml dávku očkovací látky.
- Okamžitě aplikujte intramuskulární (i.m.) injekci, přednostně do deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblasti stehna.
- Očkovací látka se musí použít ve stavu, v jakém byla dodána. Má se použít celá doporučená dávka očkovací látky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### Gardasil 9 injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

- Přípravek Gardasil 9 může před protřepáním vypadat jako čirá tekutina s bílou sraženinou.
- Před použitím předplněnou injekční stříkačku dobře protřepejte, aby vznikla suspenze. Po důkladném protřepání je tekutina bílá, zakalená.
- Před podáním suspenzi vizuálně zkontrolujte kvůli výskytu pevných částic a změně barvy. Pokud jsou přítomny částice nebo se objeví změna barvy, očkovací látku zlikvidujte.
- V balení jsou k dispozici 2 injekční jehly rozdílné délky, vyberte injekční jehlu vhodnou k intramuskulární (i.m.) aplikaci podle velikosti pacienta a podle jeho hmotnosti.
- Připevněte jehlu otočením ve směru hodinových ručiček, dokud není jehla bezpečně připojena na injekční stříkačku. Podejte celou dávku podle standardního postupu.
- Okamžitě aplikujte intramuskulární (i.m.) injekcí, přednostně do deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblasti stehna.
- Očkovací látka se musí použít ve stavu, v jakém byla dodána. Má se použít celá doporučená dávka očkovací látky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

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

MSD VACCINS  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/15/1007/001  
EU/1/15/1007/002  
EU/1/15/1007/003

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

Datum první registrace: 10. června 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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