

Strukturované podání

Příloha k žádosti o stanovení/změně výše a podmínek úhrady léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely předkládané Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv

Žadatel	Merck Europe B.V., IČ: 71283064, Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nizozemské království		
Léčivý přípravek	GARDASIL 9		
Léčivá látka	9valentní vakcína proti lidskému papilomaviru		
Hodnocená indikace (stručně)	aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru		
Datum vytvoření dokumentu	01. 01. 2026		
Verze dokumentu	1		
Tento dokument obsahuje informaci označenou za obchodní tajemství ¹		☒	NE (dokument je veřejný)
		☐	ANO
Podání dle § 39d (vysoce inovativní léčivý přípravek)		☐	ANO

¹ Pravidla pro předkládání dokumentů vedených v režimu obchodního tajemství lze nalézt na internetových stránkách v článku ze dne 1. 3. 2017 (Úvodní stránka / Průmysl a organizace/ Léčiva / Ceny a úhrady léčiv / Aktuality pro účastníky / Předkládání dokumentů vedených v režimu...): <https://sukl.gov.cz/aktuality-pro-ucastniky/predkladani-dokumentu-vedenych-v-rezimu-obchodniho-tajemstvi/>

Podání dle § 39da (léčivý přípravek pro vzácné onemocnění)	☐	ANO
---	--------------------------	-----

Předkládání odborné dokumentace

Správním řízením o úhradě je v případě nových léčivých přípravků nebo nových indikací (resp. změny stávajících indikací) zahájeno na základě žádosti, kterou Ústav obdrží od žadatele. Každá žádost musí být doprovázena dokumentací tvořenou dostupnou evidencí a plnými zněními publikací s výsledky klinických studií.

Abychom poskytli žadatelům dostatek informací a usnadnili jim práci na přípravě podkladů, shrnujeme v tomto vzorovém dokumentu minimální požadavky, které jsou na odbornou dokumentaci kladeny. Informace o požadavcích vycházejí z platné legislativy - příslušné části šesté zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“) a vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů a lze je rovněž nalézt v postupech SP-CAU-028 a SP-CAU-027 (Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity, resp. dopadu na rozpočet) a Postupu klinického hodnocení léčivých přípravků/PZLÚ pro účely úhradové regulace – obecné principy, na internetových stránkách <https://sukl.gov.cz>.

Při používání tohoto vzorového strukturovaného podání se prosím řiďte těmito doporučeními:

- V případě, že budete potřebovat pro lepší přehlednost rozdělit kapitoly na podkapitoly, můžete tak učinit podle vlastního uvážení v nadpisech úrovně 3 a 4 (např. v částech týkajících se údajů o účinnosti). Nevytvářejte však nové kapitoly na úrovni nadpisů 1 a 2.
- Pokud potřebujete vložit obsáhlejší celky (např. metodiku meta-analýz), přiložte je ve zvláštním dokumentu formou přílohy.
- Pokud některá z kapitol není relevantní pro vaše podání, uveďte pouze „Není relevantní“ a stručně zdůvodněte (např. „Ekonomické hodnocení se při zařazení do referenční skupiny nevyžaduje.“; nebo: „Bonifikace ani zvýšená úhrada není požadována.“). Podkapitoly poté není třeba vyplňovat a je možné je odstranit.
- Pokyny, které uvádíme pod nadpisem, jsou určeny pro vaši lepší orientaci v dokumentu a doporučujeme je při vyplňování dané kapitoly smazat. **Celková délka tohoto dokumentu bez příloh by neměla přesáhnout 100 stran.**
- Žádáte-li v jednom řízení o úhradu pro více rozdílných indikací, doporučujeme pro přehlednost předložit tento dokument pro každou samostatnou indikaci (onemocnění) zvlášť.
- Obsahuje-li dokument informace, které považujete za obchodní tajemství, označte je **modrým podbarvením** a nezapomeňte na titulní straně označit „ANO“ u položky obchodního tajemství.

Pro lepší orientaci v textu se označením „přípravek“ rozumí léčivý přípravek (LP) nebo potravinu pro zvláštní lékařské účely (PZLÚ).

Náležitosti předkládané dokumentace

Před tím, než zašlete své podání Ústavu, se prosím ujistěte, že jsou splněny všechny níže uvedené body.

Veškeré relevantní části tohoto formuláře byly vyplněny podle doporučení uvedeného v předchozí kapitole	☒
Elektronická verze vyplněného formuláře je součástí podání (povolené formáty jsou .doc, .docx, .pdf)	☒
Plná znění všech referencí jsou součástí podání v elektronické podobě, a to včetně síťových meta-analýz a souborů na disku („data on file“)	☒
Farmakoekonomické analýzy byly vypracovány v souladu s metodikami SP-CAU-027 a SP-CAU-028	☒
Farmakoekonomické modely jsou součástí podání	☒

Úvod

Základní údaje o onemocnění

Úvod

Lidský papilomavirus zapříčiní přibližně 5 % všech lidských karcinomů a jeho infekce genitálu patří k nejčastějším sexuálně přenosným chorobám.(1–4)

Lidský papilomavirus (human papilomavirus, HPV)

HPV, který patří mezi DNA viry, při své reprodukci infikuje epitelální buňky kůže a sliznic. Jednotlivé typy papilomavirů mají onkogenní potenciál, který se rozlišuje podle schopnosti proniknout do genomu buňky. Pokud zůstane DNA viru situována mimo chromozomy, dojde k benigní lézi, avšak jakmile se DNA viru včlenění do genomu postižené buňky, rozvine se malignita. Papilomaviry dělíme podle jejich onkogenního potenciálu na skupinu s nízkým rizikem (low risk group, LR HPV) – typy 6, 11, 42, 43, 44, a skupinu s vysokým rizikem (high risk group, HR HPV) – typy 16, 18, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 a další. (5)(1,2)

Výskyt HPV

Bylo popsáno více než 300 typů HPV, z toho asi 120 typů může u člověka vyvolat infekci. (6) Z epidemiologických dat vyplývá, že alespoň jednou za život se infekcí HPV nakazí 75–80 % sexuálně aktivních jedinců. (3), resp. 80 % žen a 20 až 50 % mužů (4) Hodnoty prevalence HPV jsou závislé na pohlaví a regionu. (4)

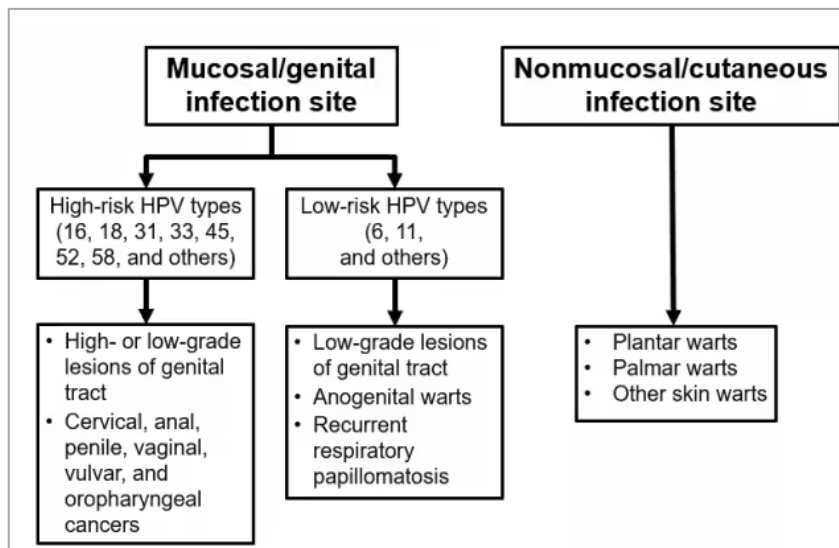
Onemocnění spojená s HPV infekcí

Většina HPV infekcí probíhá asymptomaticky a sama zcela odezní. Kromě asymptomatických infekcí jsou určité typy HPV schopny způsobit přetrvávající infekci, která následně iniciuje vznik onemocnění, obrázek 1. (6,7)

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze

Infekce LR-HPV, zejména typy 6 a 11, se projevuje jako genitální bradavice u obou pohlaví, nebo také jako laryngeální rekurentní papilomatóza dětí a dospělých. (Tachezy et Šmahelová 2023,)(4) Nákaza HR-HPV způsobuje perzistentní infekce, které mají potenciál vyvolat maligní bujení. Tyto karcinomy jsou lokalizovány na sliznicích anogenitální oblasti a v oblasti orofaryngu. (Tachezy et Šmahelová 2023)(4,7)

Obrázek 1: Onemocnění asociována s infekcí lidským papilomavirem (7)



Incidence benigních onemocnění spojených s infekcí HPV

Genitální bradavice (condyloma acuminatum)

Kondylomata patří mezi infekční benigní onemocnění postihující zevní genitál. Jde o vysoce infekční snadno přenosnou chorobu. Až 65 % partnerů infikovaných jedinců se nakazí v období od tří týdnů do osmi měsíců. Více než 90 % genitálních bradavic je způsobeno nízkorizikovými HPV typu 6 a 11. Kondylomata jsou spojena s vysokou morbiditou, ekonomickou a psychosociální zátěží v populaci. Podle dotazníkového šetření mezi 32 974 osobami ve věku 17–55 let v populaci České republiky (ČR) byla zjištěna prevalence kondylomat u 5,8 % jedinců. V letech 2010 až 2013 došlo k nárůstu incidence z 205,4 na 448 případů na 100 000 osob/roků. Mezi pohlavími nebyly pozorovány žádné významné rozdíly. Rostoucí prevalence je v posledních dekádách pozorována celosvětově. (, , Tachezy et Šmahelová 2023,)(3,4,7,8)

Laryngeální respirační papilomatóza (rekurentní respiratorní papilomatóza, RRP)

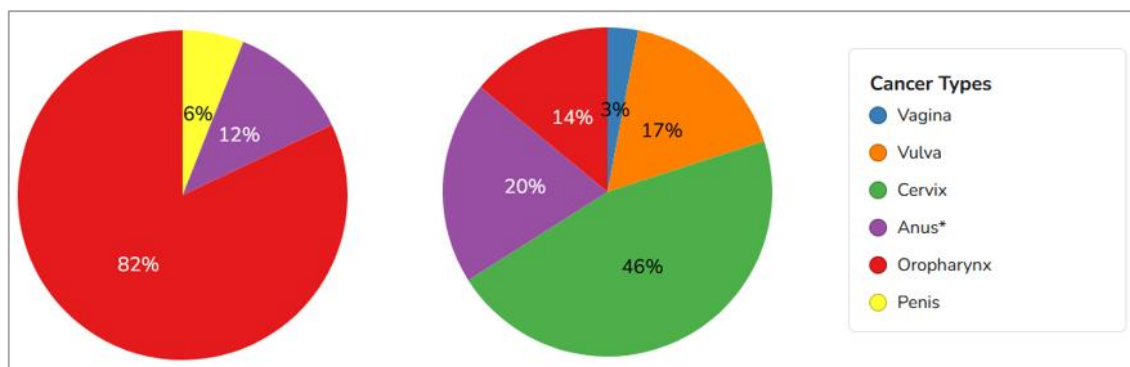
RRP je úporné benigní onemocnění, riziko maligní transformace je asi 2 %, u raritní plicní formy však dosahuje až 80 %. HPV typu 6, 11 jsou s RRP asociovány v 95 % nelze je tedy v oblasti dýchacího traktu považovat za nízké rizikové. Roční incidence je 0,024 –1,34/100 000 dětí/rok, resp. 0,18 –0,54/100 000 dospělých/rok. (9), Tachezy et Šmahelová 2023)(3)

Incidence maligních onemocnění spojených s infekcí HPV

Vysoce rizikové onkogenní typy HPV působí jako karcinogeny při vzniku rakoviny děložního hrdla, anu, vagíny, vulvy, penisu nebo orofaryngu, obrázek 2. (7)

Obrázek 2: Procentuální podíl nových případů rakoviny související s HPV infekcí u mužů (n = 21 704 nových nádorů ročně) a žen (n = 26 280 nových nádorů ročně) v USA (10)

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze



*includes anal and rectal squamous cell carcinomas

Odhaduje se, že v důsledku HPV infekce vzniká celosvětově asi 5 % malignit. Z celkového množství 12,8 mil. nových karcinomů na světě v roce 2008, asi 700 000 vzniklo v lokalizaci, kde se objevují karcinomy asociované s HPV, a 610 000 jich vzniklo skutečně v důsledku HPV infekce, obrázek 3 (3) Asi 80 % HPV dependentních karcinomů je způsobeno typy 16 a 18. Zbývajících 20 % vyvolávají méně časté typy jako HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73. (4)

Obrázek 3: Počet karcinomů asociovaných s HPV infekcí v roce 2008 v Evropě, v Austrálii a v České republice (zpracováno podle Sehnal et al. 2017(3)) [Poznámka. V Austrálii je od roku 2007 zaveden národní očkovací program proti HPV; region Austrálie + Nový Zéland má cca 2,6 x více obyvatel než ČR] (11,12)

Region	Celkový počet karcinomů	Počet HPV asociovaných karcinomů	PAF (%)	Cervix	Anus	Penis	Vulva Vagina	Orofarynx
Svět	12 700 000	610 000	4,8	530 000	24 000	11 000	21 000	22 000
Evropa	3 200 000	80 000	2,5	55 000	6 800	2 400	7 400	8 100
Austrálie/Nový Zéland	130 000	1 600	1,2	800	280	<100	190	230
Česká republika (2013)	57 239	1 530	2,7	970	130	50	150	230

V České republice je každoročně nově diagnostikováno téměř 2 500 nových případů karcinomů vyvolaných HPV, z toho 900 u mužů. Meziročně lze pozorovat vzestupný trend v incidenci těchto onemocnění i u mladších osob. Jedná se především o nádory hlavy a krku, a mezi nimi zejména o nádory oblasti orofaryngu, které se jako jediné malignity spojené s HPV vyskytují u mužů častěji, než u žen. Také incidence análních karcinomů se zvyšuje. (Tachezy et Šmahelová 2023)

Nádory děložního hrdla (cervikální karcinomy)

V karcinomu děložního hrdla jsou celosvětově nejčastěji zastoupeny typy HPV 16 (57 % případů), HPV 18 (16 %) a dále HPV 58, 33, 45, 31, 52 a 35 s malými rozdíly podle regionu. V Evropě byla nejčastěji prokázána infekce typem HPV 16 (66,2 %) a HPV 18 (10,8 %). (3)

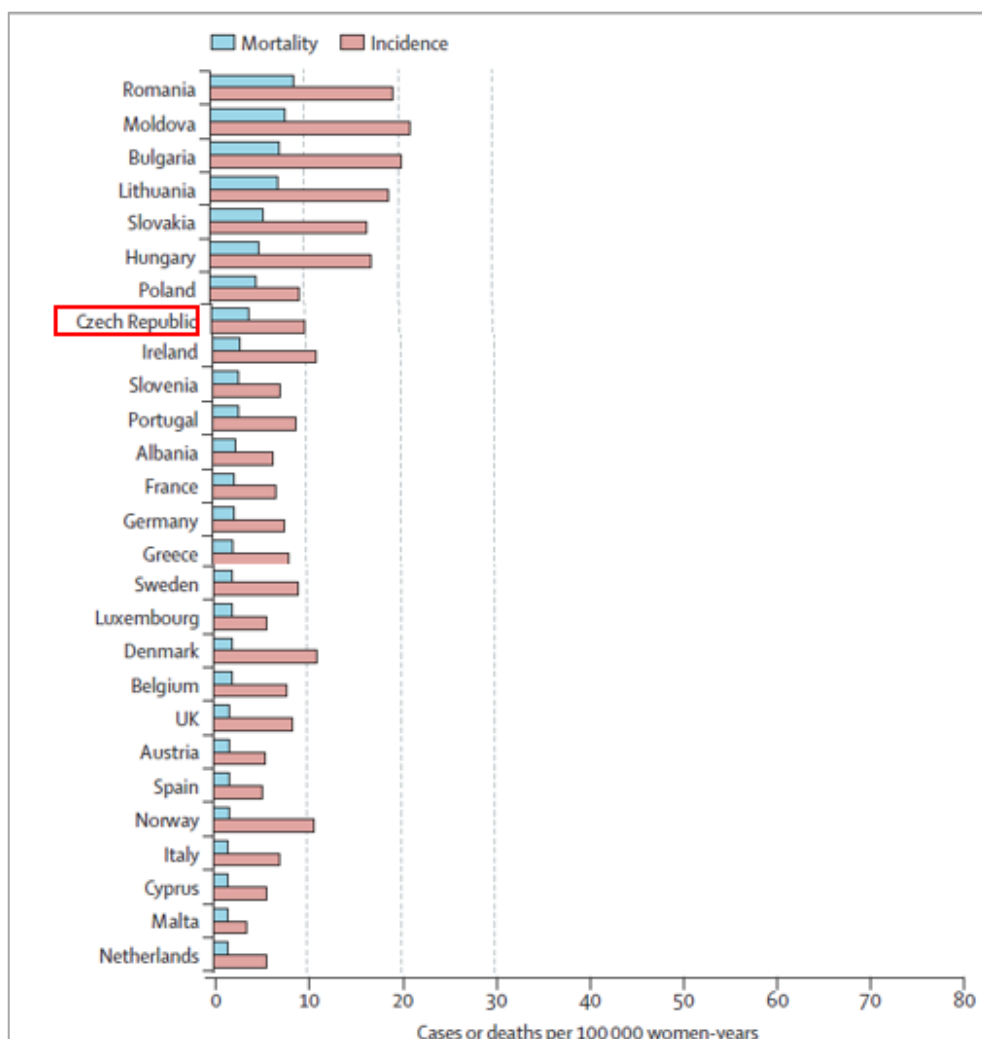
Nádory děložního hrdla je nejčastější malignita vzniklá následkem HPV infekce [americké Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (Centers for Disease Control and Prevention CDC) uvádí 91 % nádorů děložního hrdla]. Jedná se o druhý nejčastější karcinom (první je ca prsu), který postihuje ženy ve věku 15–44 let v zemích Evropské unie (EU). Každý rok je v EU hlášeno přibližně 33 tisíc případů onemocnění a 15 tisíc úmrtí. V celosvětových statistikách zastupuje téměř 7 % všech zhoubných onemocnění u žen a způsobuje 7,5 % všech úmrtí na rakovinu.(3,4,6,7)

V rozsáhlé celosvětově probíhající analýze, ve které byly použity údaje o odhadech rakoviny ze 185 zemí z Global Cancer Observatory (celková populace žen 3.782,1 milionu) bylo v roce 2018 detekováno 570 000 případů rakoviny děložního hrdla a 311 000 úmrtí na toto onemocnění. Incidence onemocnění se v jednotlivých regionech liší, v Evropě je nejvyšší v severní, východní a střední části kontinentu, úmrtnost je nejvyšší v zemích střední a východní Evropy, obrázek 4.

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze

V České republice představuje karcinom děložního hrdla 3% roční incidenci a 3,6% podíl úmrtí mezi všemi nádory.(13) (14)

Obrázek 4: Incidence a úmrtnost na rakovinu děložního hrdla na 100 000 women-years v zemích Evropy [Poznámka: odhady pro rok 2018, standardizováno věkem seřazené v sestupném pořadí podle úmrtnosti] (zpracováno podle (13))



Nádory vulvy, vagíny (pochvy) a penisu

Přítomnost infekce HPV s dominancí HPV typu 16 je dokumentována v 55 % (vulvární karcinom), 72,7 % (karcinom pochvy) a od 12 % do 82 % (karcinom penisu, v závislosti na sexuálních praktikách a náboženských rituálech (obřízka)). (4) CDC uvádí zodpovědnost HPV za 69 % karcinomů vulvy, 75 % karcinomů pochvy a 63 % karcinomů penisu. (7) V metaanalýze 93 prací ze 4 světadílů byla HPV infekce diagnostikována u 85,3 % těžkých prekanceróz vulvy, u 40,4 % vulvárních karcinomů, u 90,1 % těžkých prekanceróz pochvy a u 69,9 % vaginálních karcinomů. (3)

Nádory vulvy a vaginy se vyskytují vzácněji, penisu velmi vzácně. Hlášená incidence karcinomu vulvy v roce 2016 dosahovala 4,82/100 000 žen, nejčastěji u žen ve věku 75–80 let. Hlášená incidence karcinomu pochvy v roce 2016 dosahovala 0,99/100 000 osob s maximem zhruba v 70 letech věku. Karcinom penisu nejčastěji postihuje muže ve věku 70–75 let. Jeho incidence se v České republice zvyšuje, roce 1990 byla 0,89/100 000 mužů, avšak v 2016 to byla už hodnota 1,96. (3,4)

Karcinom análního kanálu a kolorekta

Nádorem s druhou nejvyšší asociací s HPV infekcí je karcinom anu. CDC uvádí, že HPV je zodpovědný za 91 % nádorů anu. (7) Zastoupení HPV infekce hodnotila velká metaanalýza, která dokládá spojitost s HPV infekcí u 93,9 % těžkých análních prekanceróz a u 84,3 % análních karcinomů. (3) Populační studie provedená v USA na podkladě rostoucí incidence análního karcinomu prokázala přítomnost HPV v 88 % vzorků těchto karcinomů. Nejvíce zastoupenými typy byly HPV 16 (73 %) a HPV 18 (6,9 %). (4)

Celosvětově bylo v roce 2008 zaznamenáno 13 000 případů onemocnění u žen a 11 000 případů u mužů. V ČR byl gendrový poměr onemocnění obdobný s incidencí 144/100 000 jedinců a s maximem výskytu zhruba v 65 letech věku. V roce 2014 bylo zjištěno 108 případů u žen a 56 případů u mužů. (3,4)

Nádory hlavy a krku (head and neck squamous cell carcinoma, dlaždicobuněčný karcinom hlavy a krku, HNSCC)

HNSCC zahrnují malignity dutiny ústní, jazyka, dutiny nosní, paranazálních sinů, epifaryngu, orofaryngu, hypofaryngu, laryngu a slinných žláz. V posledních letech se potvrzuje spojitost s HPV infekcí u 70 % (7), resp. až u 85 % případů karcinomu HNSCC. (3) Rozsáhlá mezinárodní průřezová studie (29 zemí) hodnotící pozitivitu vzorků nádorové tkáně na HPV (n = 3 680) zjistila, že nejčastějším typem byl HPV 16, který byl v karcinomech detekován v 83,0 % (orofaryngu), 68,8 % (dutina ústní), a 50,8 % (hrtan). (15)

Celosvětově lze pozorovat významný trend vzestupu incidence. Uvádí se, že se jedná o sedmou příčinu výskytu nádorových onemocnění, s odhadem 686 328 nových případů ročně, 375 622 úmrtí ročně s nejvyšším výskytem v Jižní Americe, střední a východní Evropě a v severní Evropě. (16), resp. o šestou nejčastější skupinu malignit vyskytujících se asi 3krát více u mužů než u žen s trendem nárůstu incidence o 0,6–6,7 % ročně. (3) V České republice dosahuje incidence zhoubných tumorů orofaryngu téměř 6/100 000 obyvatel, průměrný věk diagnózy HPV pozitivních nádorů se pohybuje kolem 61 let. (3,17)

Inkubační doba

V případě nákazy LR HPV je inkubační doba nejčastěji 2 až 3 měsíce, u HR HPV nelze inkubační dobu přesně definovat. (6)

Původce

Human papillomavirus (6,7)

Zdroj

Člověk (6,7)

Přenos

Přenos HPV infekce je určen několika faktory: citlivostí hostitele, velikostí infekční dávky a délkou kontaktu. (6)

Typickou vstupní branou jsou mikrotraumata jak na epitelu, tak i na kůži. (1)

K přenosu infekce dochází přímým kontaktem s virem, převážně pohlavní cestou, ale taky přímým stykem při úzkém kontaktu. K přenosu tedy může dojít i orogenitálně při nepenetrativním styku, případně nepřímo kontaminovanými předměty. Těhotenství nebývá negativně narušeno, avšak transplacentární přenos viru přes placentární bariéru z matky na plod během těhotenství není vyloučen. Je možný intrapartální přenos infekce z matky na dítě během porodu při přítomnosti viru v porodních cestách a vertikální poporodní přenos způsobený osobním kontaktem. (1,6,7)

Nakažlivost

Nakažlivost je vysoká. (7)

Bezpříznakový průběh infekce podporuje její přenos a šíření. (2)

Míra kolonizace HPV (a tím i nakažlivost) během života kolísá, 80 % sexuálně aktivních osob se s HPV infekcí setká, první kolonizace HPV se objevuje brzy po zahájení pohlavního života. Infekce jedním typem HPV nebrání infekci jiným typem. Z osob infikovaných HPV, které infikují slizniční epitel, je 5-30 % infikováno více typy viru. (6,7)

Vnímavost je všeobecná, infikují se ženy i muži samotní a současně mohou být zdrojem nákazy pro své partnery a partnerky. (6)

Interval od infikování epitelu papilomaviry ke vzniku maligního onemocnění bývá obvykle delší než 10 let.(2)

Výskyt

HPV infekce je velmi častá na celém světě. (7)

Průběh infekce, příznaky, symptomy

K infekci HPV dochází v kožním a slizničním epitelu. Většina HPV infekcí (9 z 10) probíhá bezpříznakově, po určitém čase (1 až 2 roky) ji ve většině případů může organismus při dobré kondici buněčné imunity potlačit. V případě nákazy nízkorizikovými typy HPV se infekce projevuje jako genitální bradavice, nebo laryngeální respirační papilomatóza. U kontinuální perzistentní infekci vysoce rizikovými lidskými papilomaviry ve tkáních, po dobu jednotek až desítek let, se iniciuje vznik prekancerózních lézí. Ty mají potenciál progredovat do stadia invazivních karcinomů, nejčastěji karcinomu děložního hrdla, pochvy a vulvy u žen; u mužů karcinomu penisu; u obou pohlaví do karcinomu konečníku a tumoru v orofaryngeální oblasti. (Tachezy et Šmahelová 2023)(6,7)

Genitální bradavice (Condylomata acuminata)

Genitální bradavice jsou benigní léze různých tvarů (ploché, papilární nebo stopkaté výrůstky) ve formě tuhých kondylomat (bradavic) rozseté na různých místech sliznice genitálu (u žen v oblasti vulvy a cervixu, uvnitř pochvy a v jejím okolí, u mužů na penisu a skrotu, u obou pohlaví v okolí konečníku), Jsou většinou mnohočetné, ale vyskytují se také solitárně, mohou narůstat a vzájemně splývat, vrůstat do uretry. Nejčastějšími obtížemi při kondylomatóze jsou svědění a bolestivost a mechanické dráždění (např. uretrální kondylomata se mohou signalizovat změnou proudu moče, dysurií nebo krvavým výtokem). Toto onemocnění nehrozí maligním zvratem, ale při neléčené infekci může u pokročilých forem docházet k destrukci tkání, deformacím orgánů a poškození jejich biologické funkce.(1,4,18,19)

Laryngeální respirační papilomatóza (RRP, Recidivující respirační papilomatóza)

RRP představuje přítomnost papilomů na sliznici dýchacích cest, nejčastěji hrtanu, obrázek 5. Projevuje se typickými obtížemi, kterými je chrapot a stridor. U dětí se může objevit perzistující kašel a v pokročilých případech i pneumonie a dechová tíseň. U dospělých pozorujeme obtíže s polykáním a pocit cizího tělesa v krku. (9)(4)

Obrázek 5: Recidivující respirační papilomatóza postihující hrtan (9)

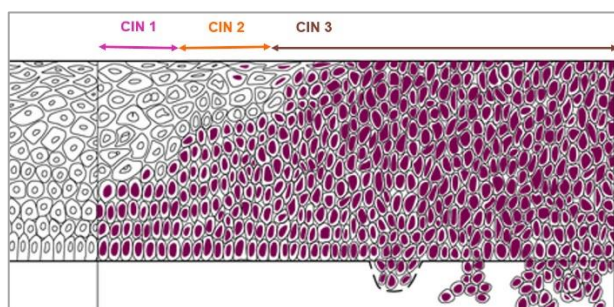


Karcinom děložního hrdla

Karcinom děložního hrdla se vyvíjí za průměrnou dobu 10 až 15 let z prekancerózních lézí, které jsou iniciovány infekcí HPV. Za prekancerózy děložního hrdla jsou označovány dysplazie cervixu a carcinoma in situ, označované jako cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN). Rozlišují se tři typy dysplazií: CIN 1: lehká, CIN 2 střední se změnami 2/3 epitelu a CIN 3: těžká dysplazie nebo již karcinom in situ (AIS) se ztrátou vrstev, obrázek 6. Jednotlivé druhy cervikálních dysplazií přechází do invazivního karcinomu. (2)

Klinický obraz cervikálních dysplazií je nenápadný, zpočátku velmi často asymptomatický. Šíření cervikálního karcinomu je obvykle kontinuální, postihující parametria, vaginální epitel, myometrium hrdla a těla děložního, lymfatické uzliny a okolní orgány. (2,4)

Obrázek 6: Přejchod normální zdravé tkáně epitelu hrdla děložního v invazivní karcinom (zpracováno dle Roztočil et al. 2011)(2)



Karcinom vulvy

Karcinom vulvy se velmi pomalu vyvíjí z prekancerózních lézí, které jsou iniciovány infekcí HPV. Prekancerózy vulvy se definují jako vulvární intraepiteliální neoplazie (VIN), které jsou identické s prekancerózami na děložním hrdle a v pochvě. Rozlišuje se lehká dysplazie s buněčnými atypii v dolní třetině epitelu vulvy (VIN 1), střední se zásahem atypií do střední části (VIN 2) a těžký typ dysplazie, při kterém je epitel plně nahrazen atypickými buňkami, ale neprorůstá pod bazální membránu (VIN 3). (2)

Klinickými projevy karcinomu vulvy jsou svědění a někdy mírné vyvýšení v místě léze, případně drobné krvácení. U pokročilých stádií mohou pacientky udávat zduření regionálních mízních uzlin. (4)

Karcinom vagíny

Prekancerózy vagíny se definují jako vaginální intraepiteliální neoplazie (VAIN) a rozlišuje se lehká dysplazie s buněčnými atypii v dolní třetině epitelu pochvy (VAIN 1), střední se zásahem atypií do střední části (VAIN 2) a těžký typ dysplazie, při kterém je epitel plně nahrazen atypickými buňkami, ale neprorůstá pod bazální membránu (VAIN 3). (2)

Nejčastějšími obtížemi pacientek bývá dyskomfort, případně svědění v pochvě. Pokročilé tumory pochvy mohou krváčet a infiltrovat okolní orgány, čímž způsobují bolesti podbřišku a obtíže s močením. (4)

Karcinom penisu

Klinické obtíže bývají v počátku onemocnění minimální. Může jít o plochou, tuhou lézi, v některých případech pak nacházíme formu exofytickou, někdy krvácející. U více než poloviny diagnostikovaných případů jsou hmatné inguinální (tříselné) uzliny. (4)

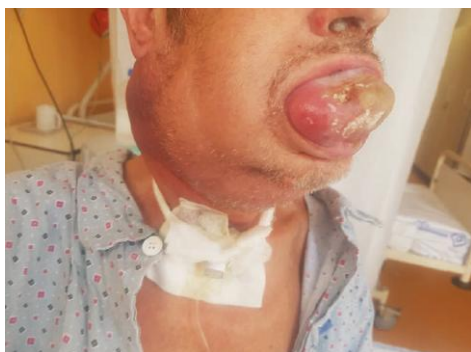
Karcinom análního kanálu a kolorekta

Mezi typické projevy karcinomu se řadí krvácení z oblasti řiti, svědění konečníku a bolest při stolici. (4)

Karcinom hlavy a krku

Klinické obtíže bývají v počátku onemocnění spíše nespecifické. Jde o bolest, škrábání či pocit cizího tělesa v krku, případně drobné krvácení, hlavně ve slinách. Pozornost může vzbudit jednostranně lokalizovaný a konstantní výskyt obtíží. S progresí onemocnění, obrázek 7, se často objevuje zduření krčních mízních uzlin. Pokud dojde k exulceraci tumoru, bývá popisován zápach z úst – foetor ex ore. (4)

Obrázek 7: Pokročilý nádor dutiny ústní (17)



Prevence

Principem primární prevence zhoubných nádorů asociovaných s HPV infekcí je zábrana rozvoje infekce vyvolávajícím činitelem – papilomavirem. Doporučována bariérová kontracepce, dokonalá hygiena a omezený zodpovědný výběr sexuálních partnerů není stoprocentní prevencí, proto je možné je považovat za doplnění primární specifické prevence. **Jediná reálná možnost primární prevence spočívá v profylaktické vakcinaci vzhledem k vysoké virulentnosti HPV** a jeho možnému přenosu i pouhým kožním nebo slizničním kontaktem, případně kontaminovanými předměty. **Vakcinace představuje jedinou vysoce účinnou ochranu** při rychle rostoucí incidenci genitálních bradavic, karcinomů HNSCC a anu. (Tachezy et Šmahelová 2023)(1,3,4,6,7)

Léčba

Benigní onemocnění asociována s infekcí HPV

Léčba kondylomat je zaměřena především na odstranění bradavic. Metody terapie lze rozdělit na mechanické/destruktivní, chemické a systémové. Pro dlouhodobý efekt lokální terapie v eradikaci viru neexistují potvrzující důkazy. (4,8)

Terapie RRS je konzervativní a spočívá v opakovaném odstraňování papilomů z dýchacích cest. (4,20)

Maligní onemocnění asociována s infekcí HPV

K záchytu a diagnostikování časných stádií onemocnění napomáhají pravidelné screeningové kontroly, popř. cytologické odběry. Léčba se řídí fyziologickou funkcí napadeného orgánu, lokalizací karcinomu, jeho rozsahem a histopatologickými vlastnostmi, prognostickými faktory a klinickým stavem pacienta. Terapie je komplexní, od konzervativního přístupu (low grade léze) až po lokální/ parciální/ radikální chirurgické výkony (včetně lymfadenektomie) / radioterapii/ chemoterapii s případnou následnou rekonstrukční operací.(1,2,4)

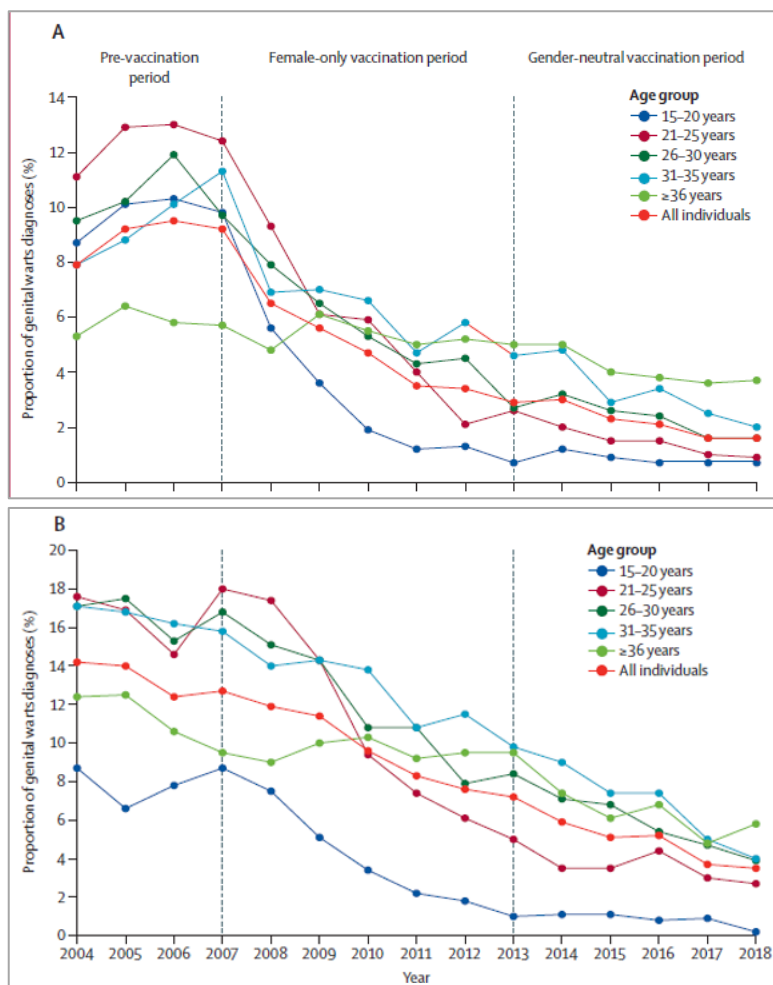
Nenaplněná medicínská potřeba

V prevenci onemocnění souvisejících s HPV infekcí doporučuje Světová zdravotnická organizace (WHO) vakcinaci u dětí ve věku 9 let nebo starších s prioritním cílem prevence rakoviny děložního hrdla. Současný stav proočkovanosti proti HPV se mezi státy liší, ale v převážné většině zemí nedosahuje úrovně, která by mohla vést ke splnění **cílů WHO, a sice aby se karcinom děložního hrdla zařadil mezi vzácné karcinomy s incidencí do 4 případů na 100 tisíc žen.** Důvodem je jednak nízká proočkovanost dívek a též dosud ve většině zemí světa neaplikovaná pohlavně neutrální plošná vakcinace, pro kterou byla prokázána nejlepší účelnost vakcinace. (, (21), (22)(20)

Protektivní ochranu a účinek vakcín proti HPV prokázaly studie ze zemí, kde k plošné vakcinaci přistoupili nejdříve a proočkovali velké procento obyvatel. Příkladem je Austrálie, jedna z prvních zemí, která zavedla v dubnu 2007 plošný Národní očkovací program proti HPV cílený na všechny dívky a mladé ženy a v únoru 2013 do něj zahrnula i chlapce. (23) Již ve 4letém odstupu byl u sledovaných vakcinovaných dívek ve věku 18–24 let pozorován významný pokles prevalence vakcinačních typů HPV; a to na 2,3 % (kohorta očkovanych dívek a žen) v porovnání s 28,7 % (kohorta dívek před zahájením plošné vakcinace). V roce 2016 byla dokumentován pokles incidence laryngeální respirační papilomatózy u dětí, a to z 0,16 na 0,02/100 000 obyvatel. (20) V multicentrické (35 center) australské analýze [n = 237 379 (121 038 mužů a 116 341 žen); z let 2005 až 2018] hodnotící trend počtu diagnostikovaných genitálních bradavic se ukázal výrazný pokles (58 % u žen, 45 % u heterosexuálních mužů), u osob ve věku 15 až 20 let došlo k trvalému poklesu (z 9 % v roce 2006 na <1 % v letech 2016 až 2018). **Byl prokázán komunitní efekt ochrany**, protože v době, kdy byly očkovány pouze dívky (2007 až 2012), došlo k poklesu o 49 % u mladých neočkovanych heterosexuálních mužů. Jakmile došlo k očkování bez ohledu na pohlaví, došlo k 89% redukci počtu diagnostikovaných genitálních bradavic ve srovnání s obdobím před očkováním, obrázek 8. (23)

Obrázek 8: Podíly diagnóz genitálních bradavic u žen narozených v Austrálii (A) a heterosexuálních mužů (B) mezi lety 2004 a 2018 (23)

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze



CDC odhaduje, že ve Spojených státech (US) bylo před zavedením vakcinace infikováno 79 mil. osob a každoročně přibýlo 14 mil. nových HPV infekcí. Během deseti let po zavedení 4vHPV vakcíny se prevalence HPV typů 6, 11, 16 a 18 snížila o 86 % u žen ve věku 14 až 19 let a o 71 % u žen ve věku 20 až 24 let. (7) Podle odhadů bylo v letech 2017 až 2021 každý rok 37 800 případů rakoviny (79 %) způsobeno HPV. Z toho 35 000 případů rakoviny by bylo možné předejít 9vHPV vakcínou, včetně 30 700 případů způsobených HPV typu 16 a 18 a 4 300 případů způsobených HPV typu 31, 33, 45, 52 a 58. (10)

V US je doporučena vakcinace proti HPV od 9 let. [Poznámka: podrobněji v kapitole B-3: Doporučené postupy] (24)

HPV infekce je nejčastějším virovým pohlavně přenosným onemocněním a může způsobovat řadu klinicky rozdílných onemocnění, jejichž asociace s HPV je v současnosti již dostatečně potvrzena. Vysoký nárůst incidence je pozorován u genitálních bradavic, které jsou sice benigním onemocněním, avšak jeho recidivující chronický charakter s klinickým působením v intimních partiích významným způsobem snižuje kvalitu života pacientů. Karcinom hrdla děložního a karcinom HNSCC jsou dvě nejčastější HPV asociované malignity. Zatímco incidence cervikálního karcinomu klesá, v případě s HPV asociovaného HNSCC karcinomu se dnes mluví o epidemii, současně rychle roste incidence karcinomu anu. (Tachezy et Šmahelová 2023,)(1,3,4,6,7)

Vzhledem ke zdravotním, psychosociálním a ekonomickým dopadům HPV asociovaných onemocnění je kladen velký důraz na jejich prevenci. **Správně nastavená opatření dokážou předejít pokročilým formám onemocnění, vzhledem k několik desetiletí trvající prodlevě mezi perzistentní infekcí onkogenními HPV a diagnózou karcinomu se dá v návaznosti na vakcinaci bez ohledu na pohlaví očekávat pokles incidence nádorů asociovaných s HPV v dlouhodobém horizontu. Pilířem primární prevence infekce HPV je zastavení šíření**

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze

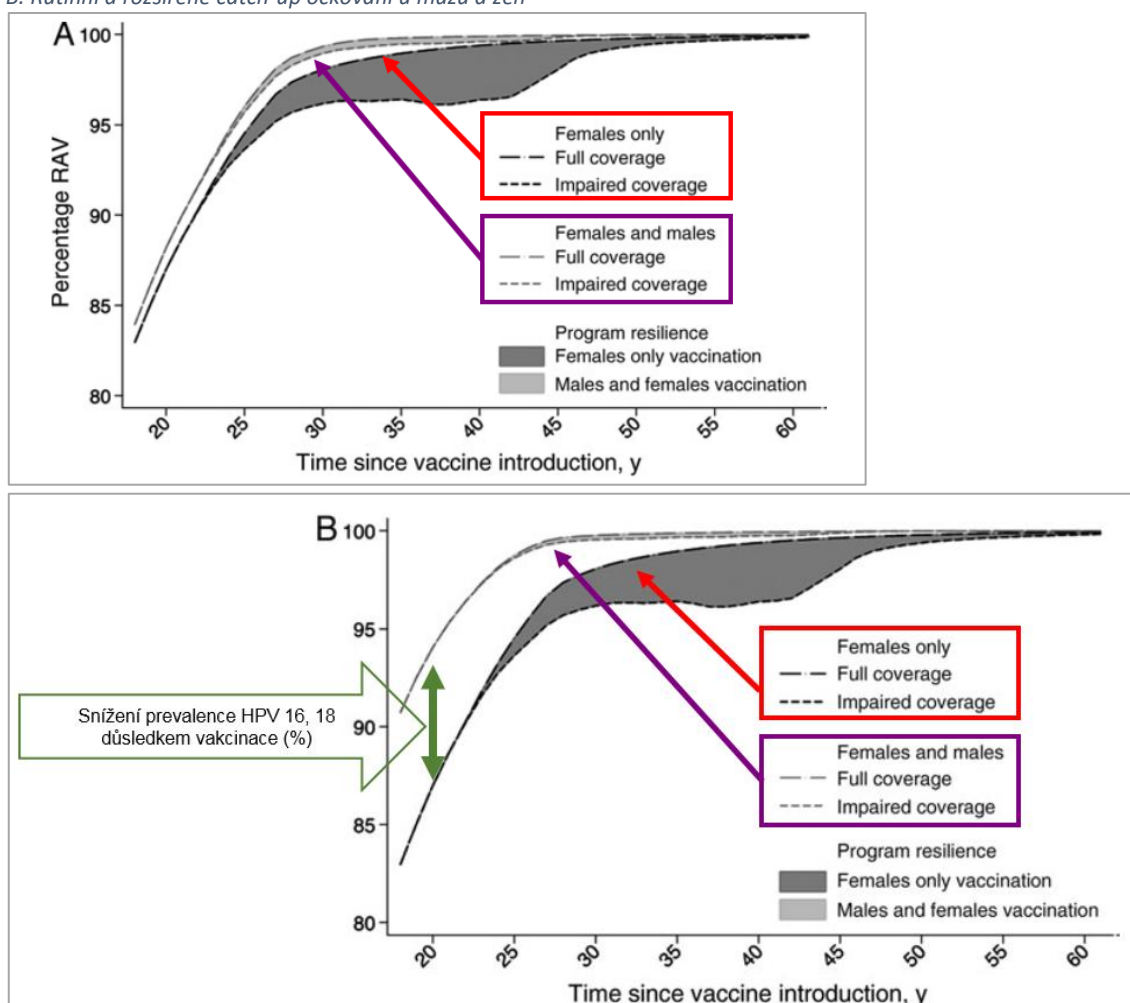
infekce pomocí HPV vakcinace. Očkování zabraňuje infekci HPV a je prospěšné jak pro očkovanou osobu, tak pro její budoucí sexuální partnery, protože poskytuje komunitní ochranu a zabraňuje šíření HPV. (3,4,7,23,25)

Významnou roli při snížení výskytu infekcí HPV hraje očkování mužů, které přináší komunitní efekt ochrany (stádový efekt). Za stejné období 10 let přinesla stávající očkovací strategie, očkovací strategie rozšířená o doočkování žen a o catch-up mužů snížení prevalence HPV o 38 %, 49,3 % a 55,6 %. Odolnost očkovacího programu zvýšilo rutinní očkování mužů bez catch-up, resp. s catch-up 7,2 x, resp. 12,6 x ve srovnání očkovacím programem, kdy byly pouze ženy rutinně očkovány s catch-up. Ukázalo se, že **očkovací strategie založená na doočkování (catch-up) žen, mužů a rutinním očkování mužů snižuje prevalenci HPV rychleji a zvyšuje odolnost očkovacích programů**, obrázek 9. (25)

Obrázek 9: Vliv očkovacích programů na prevalenci HPV infekce [Poznámka: RAV = reduction attributable to vaccination, snížení prevalence HPV přičitatelné očkování] (25)

A. Rutinní a rozšířené doočkování u žen a rutinní očkování u mužů

B. Rutinní a rozšířené catch-up očkování u mužů a žen

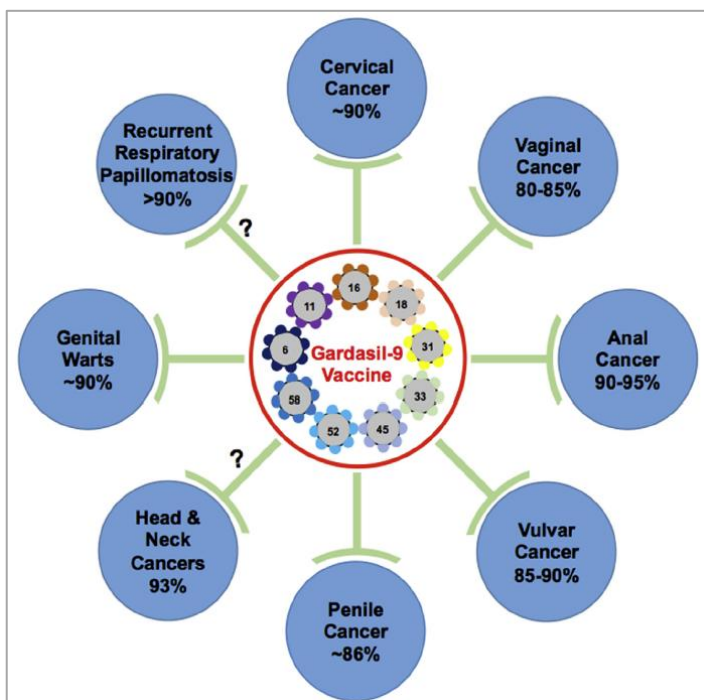


Vakcína proti HPV je léčivý přípravek GARDASIL 9. Jedná se o adjuvovanou neinfekční rekombinantní **9valentní vakcínu**, vyrobenou z vysoce čistěných viru podobných částic hlavního L1 proteinu kapsidy ze 4 stejných typů HPV (6, 11, 16, 18) jako u 4vHPV vakcíny a z 5 dalších typů HPV (31, 33, 45, 52, 58). 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. (26) [Poznámka: V textu Žádosti je 9valentní vakcína označována 9vHPV vakcína, resp. GARDASIL 9 a 4valentní HPV vakcína jako 4vHPV vakcína, resp. Gardasil, popř. qHPV vakcína.]

Léčivý přípravek GARDASIL 9 je indikován k aktivní imunizaci proti HPV onemocněním, kterými jsou genitální bradavice a premaligní léze a karcinomy cervikální, vulvální, vaginální a anální způsobené HPV typy obsaženými ve vakcíně. GARDASIL 9 se podává v intramuskulární injekci ve dvou, popř. třídávkovém schématu u dívek a chlapců od 9 do 14 let, nebo ve třídávkovém schématu u mužů a žen od 15 let. V případě dvoudávkového schématu je druhou dávkou třeba podat 5 až 13 měsíců po první dávce. V případě třídávkového schématu je druhou dávkou třeba podat dva měsíce po první dávce a třetí dávku čtyři měsíce po druhé dávce. Je nutné, aby mezi první a druhou dávkou vždy uplynul nejméně jeden měsíc a mezi druhou a třetí dávkou nejméně tři měsíce, přičemž všechny dávky je třeba podat během jednoho roku. Doporučuje se, aby osoby, které dostanou první dávku přípravku GARDASIL 9, dokončili dávkovací schéma s tímto léčivým přípravkem. (26),(27)

Léčivý přípravek GARDASIL 9 je očkovací vakcína používaná u mužů a žen ve věku od devíti let k ochraně proti onemocněním způsobeným devíti typy lidského papilomaviru (HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58). GARDASIL 9 byl vyvinut tak, aby poskytoval přímou ochranu proti typům HPV, které již pokrývá 4vHPV vakcína, a proti dalším pěti vysoce rizikovým typům lidského papilomaviru: 31, 33, 45, 52 a 58 (způsobují přibližně 20 % karcinomů děložního hrdla). **Na základě epidemiologických studií bylo zjištěno, že GARDASIL 9 by mohl zabránit přibližně 90 % případů rakoviny děložního hrdla a 80 až 95 % dalších anogenitálních karcinomů spojených s HPV u mužů i žen, obrázek 10.** (28) (27)(29)

Obrázek 10: Celosvětově odhadované procento nemocí asociovaných s infekcí HPV, před kterými chrání vakcína GARDASIL 9 [Poznámka: Vzhledem k rozdílům v prevalenci a distribuci jednotlivých typů HPV vakcína poskytne různou procentuální protekci v různých zeměpisných oblastech] (28)



Účinnost a/nebo imunogenita přípravku GARDASIL 9 byla hodnocena v řadě klinických studií, které jednoznačně prokázaly, že léčivý přípravek GARDASIL 9 může zajistit ochranu před všemi devíti typy infekce HPV.

Klinická studie 001(29,30) hodnotila účinnost přípravku GARDASIL 9 u více než 14 000 žen ve věku od 16 do 26 let. Studie zkoumala, u kolika žen, kterým byl podán přípravek GARDASIL 9, se rozvine onemocnění (abnormální růst tkáně nebo nádorové onemocnění) způsobené infekcí HPV vyvolanou HPV typy 31, 33, 45, 52 a 58, přičemž tento počet porovnávala s výsledky při

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze

podání očkovací látky Gardasil (4vHPV vakcína). V této studii se onemocnění související s HPV typu 31, 33, 45, 52 a 58 rozvinulo u 1 z 6 016 žen očkovaných třemi dávkami přípravku GARDASIL 9 v porovnání s 30 z 6 017 žen očkovaných třemi dávkami přípravku Gardasil. Z této studie také vyplynulo, že hladiny protilátek proti HPV typu 6, 11, 16 a 18 jsou dostatečné na to, aby zajistily ochranu před těmito čtyřmi typy infekce HPV. Ženy byly sledovány pod dobu přibližně 3,5 roku po podání třetí dávky očkovací látky. (27)

Klinická studie 002 (31), která zahrnovala 3 066 osob, porovnávala účinek přípravku GARDASIL 9 u dívek a chlapců ve věku od 9 do 15 let s účinkem přípravku GARDASIL 9 u mladých žen ve věku od 16 do 26 let. Hlavním měřítkem účinnosti byly hladiny protilátek proti HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 vytvořené jeden měsíc po podání třetí dávky. Ze studie vyplynulo, že očkovací látka stimuluje u dívek i u chlapců ve věku od 9 do 15 let vytvoření hladin protilátek proti všem devíti typům HPV, které jsou obdobné jako u žen ve věku od 16 do 26 let, u nichž byla ochrana před onemocněním prokázána ve studii 001. (27)

Klinická studie 003 (32) porovnávala hladiny protilátek proti všem devíti typům HPV jeden měsíc po podání třetí dávky u 1 419 mužů ve věku od 16 do 26 let s hladinami protilátek u 1 101 žen ve věku od 16 do 26 let. Tato studie zjistila, že přípravek GARDASIL 9 navozuje podobnou míru ochrany proti všem devíti typům viru u mužů i žen. (33)

Klinická studie 020 porovnávala účinek přípravku GARDASIL 9 s účinkem přípravku Gardasil u 500 mužů ve věku od 16 do 26 let. Studie zkoumala hladiny protilátek proti všem devíti typům HPV. Vyplynulo z ní, že muži očkovaní přípravkem GARDASIL 9 vykazují podobnou míru ochrany proti HPV typu 6, 11, 16 a 18 jako muži očkovaní přípravkem Gardasil a muži po podání GARDASIL 9 vytvořili významnou hladinu protilátek proti HPV typu 31, 33, 45, 52 a 58. (34)

Podskupina jedinců je dlouhodobě sledována 10 až 14 let po očkování přípravkem GARDASIL 9 s ohledem na bezpečnost, imunogenitu a účinnost proti klinickým onemocněním spojeným s HPV typy obsaženými ve vakcíně. Sledování ukazuje setrvalou protekci. (26) (35))

Klinická účinnost vakcíny GARDASIL 9 byla jednoznačně prokázána v celosvětově probíhajících rozsáhlých multicentrických klinických studiích a demonstrovala klinicky významnou účinnost v prevenci onemocnění asociovaných s infekcí HPV, iniciací a přetrvání protektivní úrovně imunitní odpovědi proti typům HPV obsaženým ve vakcíně. Léčivý přípravek GARDASIL 9 je dobře snášen a jeho bezpečnostní profil je dlouhodobě stabilní.

Více než 15 let monitorování a výzkumu shromáždilo přesvědčivé důkazy o tom, že očkování proti HPV poskytuje bezpečnou, účinnou a dlouhodobou ochranu před rakovinou způsobenou infekcí HPV. (36) Léčivý přípravek GARDASIL 9 byl během klinických studií před udělením registrace studován u více než 15 000 mužů a žen a bylo zjištěno, že je účinný a bezpečný. Prokázaná účinnost a příznivý bezpečnostní profil vakcíny GARDASIL 9 se odráží v začlenění vakcíny GARDASIL 9 do národních očkovacích programů plošné vakcinace. (24))(37)

V současné době není v České republice žádné vakcíně proti HPV stanovena výše a podmínky úhrady Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Léčivý přípravek GARDASIL 9 má potenciál pokrýt nenaplněnou medicínskou potřebu, protože přináší klinicky významný účinek, který chrání očkované jedince a efektem komunitní ochrany také jejich blízké před HPV infekcemi vyvolanými HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 a s nimi spojenými asociovanými onemocněními benigních, nebo maligních forem. Významnou redukcí výskytu onemocnění asociovaných s HPV infekcí GARDASIL 9 zachovává kvalitu života široké populaci. Plošná vakcinace GARDASIL 9 cílí na razantní redukcí, resp. zastavení zvyšující se incidence onemocnění asociovaných s infekcí HPV, s pozitivním vlivem na veřejné zdraví a s úsporným dopadem do finančních prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Souhrn ke klinické evidenci

Registrovaná indikace léčivého přípravku GARDASIL 9 je založena na:

- a) průkazu účinnosti 4vHPV vakcíny v prevenci perzistentní infekce a nemoci související s HPV typu 6, 11, 16 a 18 u žen ve věku 16 až 45 let a u mužů ve věku 16 až 26 let (27)(26)
- b) průkazu stejné nebo vyšší imunogenity 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 4vHPV vakcíny 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 4vHPV vakcíny(27) (26)
- c) 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 (27)
- d) průkazu stejné nebo vyšší imunogenity proti HPV typům obsaženým v přípravku GARDASIL 9 u chlapců a dívek ve věku 9 až 15 let, u mužů ve věku 16 až 26 let a u žen ve věku 27 až 45 let v porovnání s dívkami a ženami ve věku 16 až 26 let

Imunitní odpověď na přípravek GARDASIL 9: (26)

Imunitní odpověď (imunogenita) byla měřena 1) jako procento jedinců, kteří byli séropozitivní na protilátky proti příslušným typům HPV obsaženým ve vakcíně a 2) pomocí geometrických průměrných (středních) hodnot titru (GMT, Geometric Mean Titres) protilátek proti HPV typům obsaženým ve vakcíně (dále také „hodnoty GMT“), kdy pro prokázání non-inferiority bylo třeba, aby byla pro poměr GMT dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti vyšší než 0,67.

Kompetitivní imunologické stanovení protilátek proběhlo na bázi Luminexu (competitive Luminex Immunoassay, cLIA).

Klinické studie s léčivým přípravkem GARDASIL 9: (26,27)

Účinnost a/nebo imunitní odpověď přípravku GARDASIL 9 byla hodnocena v klíčových a podpůrných 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. Z uvedeného důvodu klinické studie hodnotily přípravek GARDASIL 9:

I. proti HPV typům 6, 11, 16, 18, obsaženým v komparátoru, kterým byla 4vHPV vakcína [klíčová studie 001,](29,30) a klinická studie 020 (34)],

II. proti HPV typům 31, 33, 45, 52 a 58 [klíčová studie 001 a klinická studie 020],(29,30,34)

III. proti HPV typům 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 (dále také „vakcinační typy HPV“) u rozdílných skupin pacientů [klíčové studie 002 (31) a 003 (32)].

Poznámka: Klíčové klinické studie 001, 002 a 003 relevantní pro předmětnou Žádost (skupina pacientů ve věku 16 až 26 let) jsou spolu s klinickou studií 020 detailně prezentovány v kapitole C-1 Přehled klinické evidence.

I. Hodnocení přípravku GARDASIL 9 oproti 4vHPV vakcíně jako komparátoru: (26)(27)

Srovnání imunitní odpovědi přípravku GARDASIL 9 a 4vHPV vakcíny (Gardasil) s ohledem na HPV typy 6, 11, 16 a 18 bylo provedeno v populaci dívek ve věku 9 až 15 let (klinická studie 009), žen ve věku 16 až 26 let (klinická studie 001) a u mužů ve věku 16 až 26 let (klinická studie 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, poměr GMT byl vyšší než 0,67 (95% CI), obrázek 11. (26)

Výsledky klinických studií prokázaly účinnost GARDASIL 9 v ženské i mužské populaci a jednoznačnou non-inferioritu 9vHPV vakcíny GARDASIL 9 a 4vHPV vakcíny Gardasil. (26)(29,34)

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze

Obrázek 11: Srovnání imunitní odpovědi (na základě cLIA) mezi přípravkem GARDASIL 9 a 4vHPV vakcínou proti HPV typům 6, 11, 16 a 18 mezi skupinami populace (26) [Poznámka: ženy ve věku 16 až 26 let (studie 001), muži ve věku 16 až 26 let (studie 020), $p < 0,001$, poměr GMT $> 0,67$ (95% CI) je důkazem non-inferiority] (26)(29,30,34)

POPULACE	Gardasil 9		qHPV vakcína		Gardasil 9/ qHPV vakcína	
	N (n)	GMT (95% CI) mMU ₅ /ml	N (n)	GMT (95% CI) mMU ₅ /ml	Poměr GMT	(95% CI)
Protilátky proti HPV 6						
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) [†]
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) [†]
Protilátky proti HPV 11						
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) [†]
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) [†]
Protilátky proti HPV 16						
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) [†]
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) [†]
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) [†]
Protilátky proti HPV 18						
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) [†]
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) [†]
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) [†]

*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(e) typ(y) HPV před 1. dávkou až 1 měsíc po 3. dávce (7. měsíc)

II. Hodnocení přípravku GARDASIL 9 proti HPV typům 31, 33, 45, 52 a 58:

Přípravek GARDASIL 9 byl účinný v prevenci přetrvávající infekce a onemocnění souvisejících s HPV typy 31, 33, 45, 52 a 58, současně snižoval incidenci abnormalit Papanicolaouova testu (Pap), cervikálních zákroků a zákroků na vnějších genitáliích (tj. biopsií) a konečných terapeutických zákroků na děložním hrdle souvisejících s HPV 31, 33, 45, 52 a 58, obrázek 12. (26). Ve sledované populaci byl celkový výskyt vysokého stupně závažnosti karcinomu děložního hrdla, vulvy a pochvy v souvislosti s HPV 31, 33, 45, 52 a 58 ve skupině s 9vHPV vakcínou 0,5 případů na 10 000 osoboroků a 19,0 případů na 10 000 osoboroků ve skupině se 4vHPV vakcínou, což představuje 97,4% účinnost (95% CI 85,0-99,9) vakcíny GARDASIL 9 u karcinomu děložního hrdla, vulvy a pochvy ve vysokém stupni závažnosti. Hodnoty GMT u HPV typu 6, 11, 16 a 18 byly non-inferiorní ve skupině 9vHPV oproti skupině 4vHPV od 1. měsíce do 3 let po očkování. (26)(29)

Vakcína GARDASIL 9 v souvislosti s HPV typy 31, 33, 45, 52 a 58 indukuje u žen i mužů silnou protilátkovou odpověď proti příslušným HPV typům, působí protektivně před HPV infekcí, brání

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze

vzniku cytologických abnormalit a lézí vysokého stupně, chrání pacientky před vysoce stresujícími zákroky na děložním hrdle. U HPV typů 6, 11, 16 a 18 měl GARDASIL 9 i 4vHPV vakcína podobný profil imunogenity. Účinnost GARDASIL 9 setrvala po dobu až 6 let. **Vakcína 9vHPV by potenciálně mohla zajistit širší pokrytí a celosvětově zabránit 90 % případů rakoviny děložního hrdla(29)**

Obrázek 12: Hodnocení účinnosti přípravku GARDASIL 9 proti HPV typům 31, 33, 45, 52 a 58 u žen ve věku 16 až 26 let (29,30)

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

N = počet jedinců randomizovaných do jednotlivých očkovacích skupin, kteří obdrželi alespoň 1 injekci, n = počet jedinců v analýze, 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).

III. Hodnocení přípravku GARDASIL 9 proti HPV typům 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 u rozdílných skupin pacientů

Přípravek GARDASIL 9 indukoval silnou protilátkovou odpověď na HPV typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58, měřeno v 7. měsíci. (26)

V klinických studiích se v 7. měsíci 98,2 % (anti-HPV6, muži 16 až 26 let, studie 020) a 99,5 % až 100 % jedinců obou pohlaví ve všech dalších testovaných skupinách, kteří dostali přípravek GARDASIL 9, stalo séropozitivními na protilátky na všech 9 typů HPV obsažených ve vakcíně. (26)(29,31,32,34)

GMT hodnoty 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.

V 7. měsíci byly GMT hodnoty u heterosexuálních mužů ve věku 16 až 26 let srovnatelné s hodnotami GMT u žen ve věku 16 až 26 let. Podobně jako u 4vHPV vakcíny, byla také pozorována vysoká imunogenita u mužů majících sex s muži, i když byla nižší než u heterosexuálních mužů. (26)(32) V 7. měsíci byly hodnoty GMT protilátek proti HPV typům 6, 11, 16 a 18 u heterosexuálních mužů ve věku 16 až 26 let srovnatelné s hodnotami GMT u heterosexuálních mužů ve věku 16 až 26 let, jimž byla podaná 4vHPV vakcína. (26)(34) **Tyto výsledky podporují účinnost přípravku GARDASIL 9 v mužské populaci. (26)**

Studie dlouhodobé účinnosti

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze

Podskupina subjektů je dlouhodobě sledována 10 až 14 let po očkování přípravkem GARDASIL 9 s ohledem na bezpečnost, imunogenitu a účinnost proti klinickým onemocněním spojeným s HPV typy obsaženými ve vakcíně. (26)

V dlouhodobé prodloužené registrační klinické studii 001 nebyly u žen (n = 1 628), kterým bylo v době očkování přípravkem GARDASIL 9 od 16 do 26 let, po dobu 13,6 roku po podání 3. dávky (medián trvání následného sledování 10,4 roku) pozorovány žádné případy cervikální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně závažnosti související s vakcinačními typy HPV. (26)

V prodloužení klinické studie 002 nebyly u dívek (n = 872) nebo chlapců (n = 262), kterým bylo 9 až 15 let v době očkování přípravkem GARDASIL 9, po dobu 11,0 let po podání 3. dávky (medián trvání následného sledování 10,0 let) u dívek a po dobu 10,6 roku po podání 3. dávky (medián trvání následného sledování 9,9 roku) u chlapců pozorovány žádné případy intraepiteliálních neoplazií vysokého stupně závažnosti a genitálních bradavic souvisejících s vakcinačními typy HPV. Během studie byly pozorovány míry výskytu 6měsíčních perzistentních infekcí souvisejících s vakcinačními typy HPV u dívek v 52,4 případech na 10 000 osoboroků a v 54,6 případech na 10 000 osoboroků u chlapců. Tyto míry výskytu byly v rozmezí očekávané míry výskytu u očkovaných kohort podobného věku (na základě výsledků z předchozích studií účinnosti vakcíny GARDASIL 9 a 4vHPV vakcíny). [SPC GARDASIL]

RESUMÉ

Konzistentní výsledky klinických studií prokázaly celkový protektivní účinek 9valentní vakcíny GARDASIL 9 proti HPV typům 6,11,16,18,31,33,45,52,58. Byla prokázána klinická účinnost proti 5 novým HPV typům (31, 33, 45, 52, 58) a současně byla demonstrována non-inferiorita vakcíny 9vHPV oproti 4vHPV vakcíně, u které již byla klinická účinnost prokázána dříve. Klinické studie porovnávaly skupiny dívek, žen, chlapců a mužů v různých věkových kohortách a jejich výsledky potvrdily imunogenitu a protekci GARDASIL 9 u jedinců od 9 do 26 let bez ohledu na pohlaví.(27)

Vzhledem k robustnosti údajů se protektivní účinnost přípravku GARDASIL 9 celkově považuje za prokázanou ve schválené indikaci.(27)

Souhrn ke zdravotně-ekonomické evidenci

Model ukazuje, že očkování dosud neočkované populace je u žen dominantní alternativou a u mužů vysoce nákladově efektivní alternativou s hodnotou ICER 11 723,70 Kč/QALY. Pokud kombinujeme výsledky obou kohort, je očkování stále vysoce nákladově efektivní alternativou, jen těsně na hranici dominance. V nižších věkových kategoriích je dokonce i v celé populaci dominantní alternativou. To ukazuje jasnou potřebu zvýšit povědomí, a proočkovanost, mladší populace o očkování. Zvýšení podílu očkovaných do 17 let povede k významným úsporám na zdravotním pojištění. Očkování se ukazuje jako účinné i u populace, kterou již není možné považovat za naivní. Zde již nevznikají úpory na zdravotním pojištění, ale efektivní je stále efektivní výměnou za použití minimálních dodatečných nákladů.

Model porovnává očkování v celé vhodné populaci ČR, tj. 15 – 25 let. Ačkoliv model neobsahuje porovnání standardní porovnání 1 očkovaný vs 1 neočkovaný, dá se předpokládat, že očkování bude stále nákladově efektivní. Vzhledem k charakteru modelu a reálnému chování očkování je takovýto přístup vhodný.

Vysoce inovativní léčba (VILP)

Žadatel nepožaduje pro léčivý přípravek GARDASIL 9 statut vysoce inovativního léčiva v indikaci aktivní imunizace jedinců ve věku od 15 do 26 let proti HPV onemocněním:

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze

- a) premaligní léze a cervikální, vulvální, vaginální a anální karcinomy způsobené HPV typy obsaženými ve vakcíně,
- b) genitální bradavice způsobené specifickými HPV typy.

Léčivý přípravek určený pro léčbu vzácné onemocnění (LPVO)

Žadatel nepožaduje, aby úhrada léčivého přípravku GARDASIL 9 byla hodnocena a posouzena dle ustanovení § 39da zákona o veřejném zdravotním pojištění v indikaci aktivní imunizace jedinců ve věku od 15 do 26 let proti HPV onemocněním:

- a) premaligní léze a cervikální, vulvální, vaginální a anální karcinomy způsobené HPV typy obsaženými ve vakcíně,
- b) genitální bradavice způsobené specifickými HPV typy.

Postavení v klinické praxi

Terapeutická indikace a podskupina pacientů, pro kterou je požadována úhrada, nebo které se žádost týká

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 ve vakcíně,
- genitální bradavice (*Condyloma acuminata*) způsobené specifickými HPV typy.

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

Aktuální stav: Hrazenou službou je očkování a úhrada léčivých přípravků obsahujících očkovací látky pro očkování proti lidskému papilomaviru, je-li očkování zahájeno od **dovršení jedenáctého do dovršení patnáctého roku věku pojištěnce**; hrazenou službou je dále i očkování provedené po uplynutí lhůty stanovené v tomto ustanovení, pokud došlo k odložení aplikace jedné nebo více dávek očkovacích látek z důvodu zdravotního stavu pojištěnce; hrazené očkovací látky schvaluje Ministerstvo zdravotnictví a zveřejňuje je formou sdělení ve Sbírce zákonů.

Předmětem této žádosti je rozšíření podmínek úhrady o dospívající muže a ženy ve věku 15-26 let.

Požadované podmínky úhrady

A

P: Gardasil 9 je dále hrazen k aktivní imunizaci proti lidskému papilomaviru jedinců ve věku od dovršení patnáctého do dovršení dvacátého šestého roku věku pojištěnce.

Žadatel nepožaduje změnu aktuálních podmínek úhrady, pouze žádá o rozšíření úhrady pro pojištěnce ve věku od dovršení patnáctého do dovršení dvacátého šestého roku věku pojištěnce.

Doporučené postupy

Světová zdravotnická organizace vyhlásila Globální strategii s cílem rozšířit preventivní, screeningové a léčebné zásahy a eliminovat rakovinu děložního hrdla jako problém veřejného zdraví v průběhu 21. století. **Globální strategie WHO cílí na celosvětové snížení karcinomu děložního hrdla na méně než 4 na 100 000 ženských roků** (women-years) tím, že 90 % dívek do 15 let věku bude plně očkováno HPV vakcínou, 70 % žen ve věku 35 až 45 let podstoupí dvě screeningová vyšetření a 90 % žen, u nichž bylo zjištěno onemocnění děložního hrdla, dostane adekvátní léčbu a péči. ((13), Gultekin et al. 2020, (21)(38)

Americké Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) a **Poradní výbor CDC pro imunizační postupy (The Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)** **doporučují očkování proti HPV** dětem ve věku 11 nebo 12 let jako ochranu před HPV infekcí, která může v pozdějším věku způsobit některé druhy rakoviny. Podle doporučení CDC lze očkování proti HPV zahájit ve věku 9 let a doporučuje se **až do 26 let věku pro ty, kteří nebyli dostatečně očkovaní v mladším věku.** (24)

Australský Národní imunizační program doporučuje HPV vakcínu specifickým skupinám obyvatel, kterými jsou **mladí lidé od 9 do 25 let**, osoby s významnými imunokompromitovanými stavy a muži, kteří mají pohlavní styk s muži. Vakcína je pro všechny osoby ve věku 12 až 25 let zdarma. Je používán GARDASIL 9. (37,39)

Národní onkologický plán České republiky 2030(40)

NOPL ČR 2030 je v souladu s Evropským plánem boje proti rakovině (Europe's Beating Cancer Plan) a za velmi relevantní oblast pro ČR považuje **preventabilní opatření proti vzniku onkologického onemocnění**, které se mj. zaměřuje na rozšíření rutinního očkování dívek a chlapců proti lidským papilomavirům – s cílem odstranit rakovinu děložního hrdla a další rakoviny způsobené lidskými papilomaviry. **Cílem je očkovat alespoň 90 % cílové populace EU dívek a výrazně zvýšit proočkovanost chlapců do roku 2030.** (40)

Česká vakcinologická společnost doporučuje HPV vakcínou očkovat ženy a muže, kteří nebyli očkovaní v dětství. (41)

Schéma managementu léčby

Očkovací kalendář pro dospělé – podle věku. Česká vakcinologická společnost. 23.8.2019 (41)

Nemoc	Věková kategorie					Přeočkování	Poznámka
	18–26 let	27–49 let	50–59 let	60–64 let	65+ let		
HPV	3 dávky					nestanoveno	pro ženy i muže neočkované v dětství

doporučeno všem dané věkové kategorie

doporučeno v případě rizikových faktorů

Možné komparátory

Léčivý přípravek GARDASIL 9 je registrován v indikaci k aktivní imunizace jedinců ve věku od 9 let. GARDASIL 9 je do dovršení 15 let v současné chvíli hrazen, a proto je v předmětné Žádosti požadována úhrada GARDASIL 9 jedinců od dovršení 15 let do dovršení 26 let.

Primární prevence onemocnění asociovaných s HPV infekcí je nespecifická a specifická.

V rámci nespecifické primární prevence se doporučuje bariérová kontracepce, dokonalá hygiena a omezený zodpovědný výběr sexuálních partnerů, avšak tato doporučení je možné považovat pouze za doplnění specifické prevence, jak je blíže uvedeno v kapitole A-1.10: Přenos, A-1.11: Nakažlivost.

V rámci specifické prevence se doporučují a podávají vakcíny indikované k aktivní imunizaci proti lidskému papilomaviru, jak je blíže uvedeno v kapitole B-3: Doporučené postupy.

V ČR je aktuálně na trhu dostupná vakcína Cervarix pokrývající dva HPV typy 16 a 18 a vakcína GARDASIL 9, cílcí proti devíti HPV typům, a to 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58. (42)(26)

Relevantní komparátory

Léčivý přípravek Cervarix je bivalentní HPV vakcína registrována k prevenci premaligních anogenitálních lézí (cervikálních, vulválních, vaginálních a análních) a cervikálních a análních karcinomů, které jsou způsobeny určitými onkogenními typy lidských papilomavirů. Vakcína Cervarix chrání **před dvěma HR HPV** (typy 16 a 18), avšak vakcína GARDASIL přináší protekci před **sedmi HR HPV** (typy 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58) a navíc ochraňuje před **dvěma LR HPV** (typy 6 a 11). *[Poznámka: Gardasil chrání před HPV typu 6, 11 (LR) a 16, 18 (HR).]* **Odlišný rozsah zacílených HPV typů u obou vakcín (úplná absence LR HPV u Cervarix) dává důvodný předpoklad klinicky významně vyšší protekce u vakcíny GARDASIL 9 v porovnání s vakcínou Cervarix.** Možnost doočkování vakcínou GARDASIL 9 jedince, kteří dříve dostali Cervarix, ukazuje na odlišné klinické využití. **Na základě odlišné klinické účinnosti a odlišného klinického využití je možné 9valentní HPV vakcínu (GARDASIL 9) a 2valentní HPV vakcínu (Cervarix) považovat za vzájemně terapeuticky nezaměnitelné.**

Vakcíne Cervarix nebyly Státním ústavem pro kontrolu léčiv stanoveny výše a podmínky úhrady ve správním řízení, není obvykle hrazenou preventivní specifickou léčbou. (43)

Léčivý přípravek Cervarix kumulativně nesplňuje požadavek Ústavu, že je běžně / obvykle používáný a hrazený z prostředků veřejného pojištění, a proto není relevantním komparátorem.

U jedinců, kterým nebyla podána HPV vakcína, je možné aplikovat pouze doplňkovou nespecifickou prevenci. Na místě je pravidelný screening, popř. cytologická vyšetření nálezu. Onemocnění asociovaná s HPV infekcí jsou léčena s individuální přístupem ke každému pacientovi podle specifických léčebných standardů, resp. postupů uplatňovaných v české klinické praxi pro každou konkrétní nemoc, kterou infekce HPV zapříčinila.

V souladu s požadavkem Ústavu, kdy by za relevantní komparátory měly být uvažovány komparátory, které jsou běžně / obvykle používány a hrazené z prostředků veřejného pojištění a současně v situaci, kdy na českém trhu není dostupná specifická prevence zastoupená HPV vakcínou, které byly stanoveny výše úhrady Státním ústavem pro kontrolu léčiv v režimu správního řízení s pevně stanovenými lhůtami, plně respektující Evropskou transparenční směrnici a v souladu s metodikou stanovení cen a úhrad Státního ústavu pro kontrolu léčiv, a která by byla podávána k aktivní imunizaci za účelem prevence před onemocněním asociovaným s HPV infekcí, je na místě pro účely hodnocení jako relevantní komparátor považovat nespecifickou prevenci (základní scénář).

Druh klinické evidence

Typ klinické evidence použité pro	Klinickou analýzu	Ekonomickou analýzu	Komparátor č. nebo název

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze

Přímé srovnání			
Studie s aktivní kontrolou	☒	☒	Studie 001 (4vHPV vakcína) Studie 020 (4vHPV vakcína)
Placebem kontrolovaná studie	☐	☐	
Meta-analýza	☐	☐	
Nepřímé srovnání			
Naivní nebo neupravené nepřímé srovnání	☐	☐	
Upravené nepřímé srovnání (Bucherovo srovnání)	☐	☐	
Síťová meta-analýza nebo mixed-treatment comparison (nepřímé)	☐	☐	
Síťová meta-analýza nebo mixed-treatment comparison (jak přímé, tak nepřímé)	☐	☐	
Matched-adjusted indirect comparison	☐	☐	
Další metody	☐	☐	
Jiné (např. studie bez komparátoru)			
Klinická studie porovnávající účinek a bezpečnost vakcíny mezi chlapci, dívkami (9 až 15 let) a ženami (16 až 26 let)	☒	☒	Studie 002
Klinická studie porovnávající účinek a bezpečnost vakcíny mezi 16 až 26letými muži a ženami			Studie 003
Existují další relevantní důkazy k účinnosti či bezpečnosti, které nebyly v podání zahrnuty?	NE ☒ ANO ☐		

Komparativní účinnost

Klinická účinnost vakcíny GARDASIL 9 byla jednoznačně prokázána v řadě celosvětově probíhajících klinických studií. Účinnost vakcíny GARDASIL 9 potvrdily klíčové klinické studie 001 , 002 (), 003 a klinická studie 020).(29–32,34)

Přehled klinické evidence

Stu die č.*	Základní design studie	Počet pacientů	Hodnocené intervence a počet zařazených pacientů	Zdroj financování	Ref.

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze

001	A Randomized, International, Double-Blinded (With In-House Blinding), Controlled With GARDASIL, Dose-Ranging, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy Study of a Multivalent Human Papillomavirus (HPV) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine Administered to 16- to 26- Year-Old Women (ClinicalTrials.gov, number: NCT00543543)	n = 14 215	9vHPV vakcína 4vHPV vakcína ženy <u>ve věku 16 až 26 let:</u> II. fáze klinické studie výběr dávky 9vHPV pro III. fázi [II. fáze není v předmětné Žádosti detailně zpracována] n = 1 242 <u>9v HPV vakcína</u> n = 315 (nízká dávka) n = 307 (střední dávka) n = 310 (vysoká dávka) <u>4vHPV vakcína</u> n = 310 III. fáze klinické studie <u>9vHPV vakcína</u> n = 6 799 n = 307 (ženy se střední dávkou z II. fáze klinické studie) <u>4vHPV vakcína</u> n = 6 799 n = 310 (ženy z II. fáze klinické studie)	Merck Sharp & Dohme LLC	(29,30)
002	A Phase III Clinical Trial to Study the Immunogenicity, Tolerability, and Manufacturing Consistency of V503 (A Multivalent Human Papillomavirus [HPV] L1 Virus-Like Particle [VLP] Vaccine) in Preadolescents and Adolescents (9 to 15 Year Olds) With a Comparison to Young Women (16 to 26 Year Olds) [ClinicalTrials.gov, number: NCT00943722]	n = 3 074	9vHPV vakcína dívky, chlapci, ženy <u>ve věku 9 až 15 let:</u> n = 669 chlapci n = 646 dívky n = 1 289 dívky sledování konzistence imunogenity u tří šarží [podskupina není v předmětné Žádosti detailně zpracována] <u>ve věku 16 až 26 let:</u> n = 470 ženy	Merck Sharp & Dohme LLC	(31)

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze

003	A Phase III Clinical Trial to Study the Tolerability and Immunogenicity of 9vHPV (V503), a Multivalent Human Papillomavirus (HPV) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine, in 16- to 26-Year-Old Men and 16- to 26-Year-Old Women. (ClinicalTrials.gov, number: NCT01651949)	n = 2 515	9vHPV vakcína muži, ženy <u>ve věku 16 až 26 let:</u> n = 1 103 heterosexuální muži (HM) n = 313 muži mající sex s muži (MSM) n = 1 099 ženy (W)	Merck Sharp & Dohme LLC	(32)
020	A Randomized, Double-Blinded, Controlled With GARDASIL (Human Papillomavirus Vaccine [HPV] [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, Adsorbed)), Phase 3 Clinical Trial to Study the Immunogenicity and Tolerability of V503 (9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle [VLP] Vaccine) in 16- to 26-year-old Men (ClinicalTrials.gov, number: NCT02114385)	n = 500	9vHPV vakcína 4vHPV vakcína heterosexuální muži <u>ve věku 16 až 26 let:</u> <u>9vHPV vakcína</u> n = 249 <u>4vHPV vakcína</u> n = 251	Merck Sharp & Dohme LLC	(34)

Design studie

Studie č.	Sledovaná populace	Zařazovací kritéria	Vylučovací kritéria
001	The patients were women aged from 16 to 26 years	<u>Inclusion Criteria:</u> 1. Female between 16- to 26-years-old 2. Has never had Pap testing or has only had normal Pap (Papanicolaou) test results	<u>Exclusion Criteria:</u> 1. History of an abnormal cervical biopsy result 2. History of a positive test for HPV 3. History of external genital/vaginal warts 4. Currently a user of any illegal drugs or an alcohol abuser

		3. For the immune memory substudy in the extension (Cohort 1): was randomized to V503 in the base study and was in the per-protocol immunogenicity population for ≥ 1 HPV type 4. For the 3-dose V503 vaccination substudy in the extension (Cohort 2): was randomized to GARDASIL in the base study and received ≥ 1 dose of GARDASIL	5. History of severe allergic reaction that required medical attention 6. Are pregnant 7. Received marketed HPV vaccine or participated in an HPV trial 8. Currently enrolled in a clinical trial 9. Currently has or has a history of certain medical conditions or is currently taking or has taken certain medications (details will be discussed at the time of consent.)
002	The patients were boys and girls aged from 9 to 15 years and women aged from 16 to 26 years	<u>Inclusion Criteria:</u> <u>Boys and Girls Age 9 to 15:</u> 1. Participant has not had sexual intercourse prior to the study and does not plan to become sexually active during the study period Day 1 to Month 7 <u>Women Age 16 to 26:</u> 1. Participant has never had Pap testing or has had only normal results 2. Participant has had 0 to 4 sexual partners at the time of enrollment	<u>Exclusion Criteria:</u> <u>Boys and Girls Age 9 to 15:</u> 1. History of allergic reaction that required medical intervention 2. Currently enrolled in any other clinical study 3. Participant is pregnant 4. Participant is immunocompromised or has taken immunosuppressants in the last year 5. Participant has received a marketed HPV vaccine or participated in an HPV vaccine clinical trial 6. Participant has a history of positive test for HPV <u>Women Age 16 to 26:</u> 1. History of allergic reaction that required medical intervention 2. Currently enrolled in any other clinical study 3. Participant is pregnant 4. Participant is immunocompromised or has taken immunosuppressants in the last year 5. Participant has received a marketed HPV vaccine or participated in an HPV vaccine clinical trial 6. Participant has a history of positive test for HPV 7. Participant has a history of abnormal cervical biopsy result 8. Participant has a history of external genital lesions
003	The patients were men and women aged from 16 to 26 years	<u>Inclusion Criteria:</u> 1. Good physical health 2. Has never had Papanicolaou testing (Pap, cervical or anal) or has only had normal Pap test results 3. Other inclusion criteria will be discussed with the investigator	<u>Exclusion Criteria:</u> 1. History of severe allergic reaction that required medical intervention 2. Currently enrolled in a clinical trial 3. If participant is female, pregnant 4. Currently immunocompromised or having received immunosuppressive therapy in the last year 5. Positive test for HPV 6. History of HPV-related external genital lesions or HPV-related anal lesions or anal cancer

			7. If participant is female, history of abnormal cervical biopsy results 8. Other exclusion criteria will be discussed with the investigator
020	The patients were men aged from 16 to 26 years	<u>Inclusion Criteria:</u> 1. Subject is a man, between the ages of 16 years and 0 days and 26 years and 364 days on the day of enrolment. 2. Subject is a man who has had no more than 5 lifetime female sexual partners. 3. Subject is judged to be in good physical health on the basis of medical history, physical examination, and laboratory results. 4. Subject, or subject's parent or guardian, fully understand study procedures, alternative treatments available, the risks involved with the study, and voluntarily agree to participate by giving written informed consent.	<u>Exclusion Criteria:</u> 1. Subject who has had sex with a male partner. 2. Subject has a history of HPV-related external genital lesions or HPV-related anal lesions 3. Subject has a known allergy to any vaccine component, including aluminium, yeast, or benzonase 4. Subject has a history of severe allergic reaction that required medical intervention. 5. Subject has thrombocytopenia or any coagulation disorder that would contraindicate intramuscular injections. 6. Subject is concurrently enrolled in clinical studies of investigational medicinal products. 7. Subject has donated blood within 1 week prior to the Day 1 vaccination, or intends to donate during Day 1 through Month 7 of the study. 8. Subject is currently immunocompromised or has been diagnosed as having a congenital or acquired immunodeficiency, HIV infection, lymphoma, leukemia, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, juvenile rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, or other autoimmune condition. 9. Subject has had a splenectomy. 10. Subject is receiving or has received in the year prior to enrolment the following immunosuppressive therapies: radiation therapy, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, any chemotherapy, cyclosporin, leflunomide, TNF-α antagonists, monoclonal antibody therapies, intravenous gamma globulin, antilymphocyte sera, or other therapy known to interfere with the immune response. 11. Subject has received any immune globulin product or blood-derived product within the 6 months prior to the Day 1 vaccination, or plans to receive any such product during Day 1 through Month 7 of the study. 12. Subject has received non-replicating (inactivated) vaccines within 14 days prior to the Day 1 vaccination or has received replicating (live) vaccines within 21 days prior to the Day 1 vaccination.

			13. Subject has received a marketed HPV vaccine, or has participated in an HPV vaccine clinical trial and has received either active agent or placebo. 14. Subject has had a fever within the 24-hour period prior to the Day 1 vaccination. 15. Subject has a history or current evidence of any condition, therapy, laboratory abnormality or other circumstance that might confound the results of the study, or interfere with the subject's participation for the full duration of the study, such that it is not in the best interest of the subject to participate. 16. Subject is unlikely to adhere to the study procedures, keep appointments, or is planning to relocate during the study. 17. Subject is, at the time of signing informed consent, a user of recreational or illicit drugs or has had a recent history (within the last year) of drug abuse or dependence. Alcohol abusers are defined as those who drink despite recurrent social, interpersonal, and/or legal problems as a result of alcohol use. 18. Subject, or subject's parent or guardian, is or has an immediate family member (spouse or children) who is investigational site or sponsor staff directly involved with this trial.
--	--	--	--

Výstupy použité jako sledované parametry studie

Studie č.	Sledované parametry týkající se klinického přínosu	Sledované parametry týkající se kvality života	Další sledované parametry (čerpání péče, atd.)
001.	Primární cílové parametry: <u>KLINICKÁ ÚČINNOST</u> Kombinovaný výskyt onemocnění souvisejících s HPV typů 31, 33, 45, 52 a 58 <u>IMUNOGENITA</u> Geometrická střední hodnota titrů (GMT, Geometric Mean Titers) protilátek proti HPV typům 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 Sekundární cílové parametry: <u>KLINICKÁ ÚČINNOST</u> Kombinovaný výskyt perzistentní		Primární cílové parametry: <u>BEZPEČNOST</u> Podíl pacientů s ≥ 1 a) nežádoucím účinkem, b) reakcí na podání injekce, c) celkovým nežádoucím účinkem, d) nežádoucím účinkem v souvislosti s vakcínou Podíl pacientů, kteří přerušili studijní medikaci z důvodů nežádoucích účinků

	infekce souvisejících s HPV typu 31, 33, 45, 52 a 58 <u>IMUNOGENITA</u> Podíl pacientů, kteří jsou séropozitivní na protilátky proti HPV typům 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58		
002	Primární cílové parametry: <u>IMUNOGENITA</u> GMT protilátek proti HPV typům 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 Sekundární cílové parametry: <u>IMUNOGENITA</u> Podíl pacientů, kteří jsou séropozitivní na protilátky proti HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58		Primární cílové parametry: <u>BEZPEČNOST</u> Procentuální podíl pacientů s a) celkovým nežádoucím účinkem (AE), b) reakcí na podání injekce, c) zvýšením tělesné teploty.
003	Primární cílové parametry: <u>IMUNOGENITA</u> GMT protilátek proti HPV typům 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58 Sekundární cílové parametry: <u>IMUNOGENITA</u> Podíl pacientů, kteří jsou séropozitivní na protilátky proti HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58		Primární cílové parametry: <u>BEZPEČNOST</u> Procentuální podíl pacientů s a) ≥ 1 reakcí na podání injekce b) zvýšením tělesné teploty, c) nežádoucím účinkem, d) přerušením léčby pro nežádoucí účinek
020	Primární cílové parametry: <u>IMUNOGENITA</u> GMT protilátek proti HPV typům 6, 11, 16 a 18 Sekundární cílové parametry: <u>IMUNOGENITA</u> GMT protilátek proti HPV typům 31, 33, 45, 52 a 58 Podíl pacientů, kteří jsou séropozitivní na protilátky proti HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58		Sekundární cílové parametry: <u>BEZPEČNOST</u> Procentuální podíl pacientů s: a) ≥ 1 nežádoucím účinkem, b) přerušením léčby pro nežádoucí účinek, c) ≥ 1 reakcí na podání injekce, d) tělesnou teplotou ≥ 37.8 °C, e) ≥ 1 celkovým nežádoucím účinkem, f) ≥ 1 závažným nežádoucím účinkem,

Studie použité v rámci syntézy důkazů

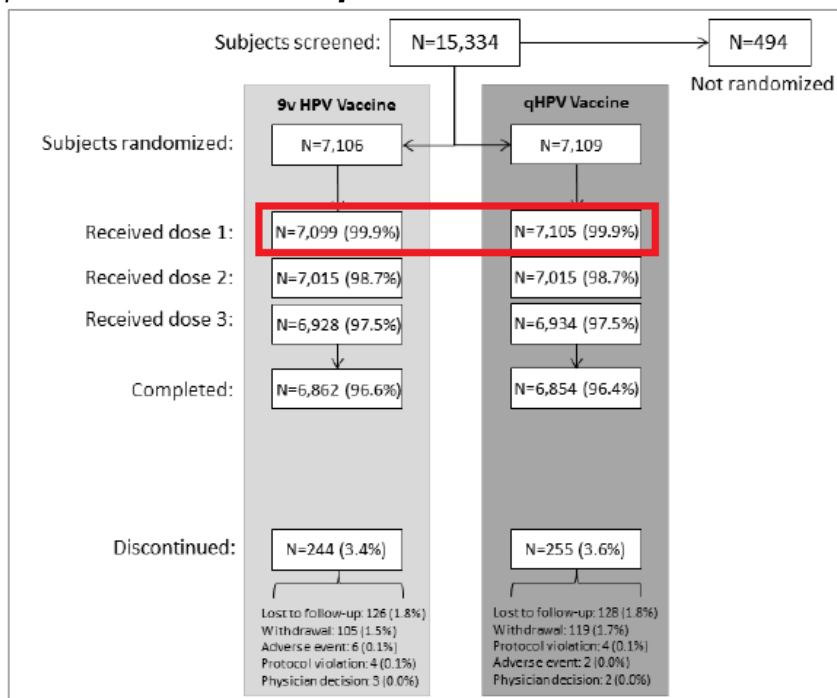
V rámci syntézy důkazů byly použity studie uvedené v kapitole B – 7. Druh klinické evidence a v rámci ekonomické analýzy byly použity studie uvedené v ekonomické části předmětného Strukturovaného podání.

Změny počtu pacientů v průběhu studií

Identifikátor studie	Rameno studie		Počet randomizovaných pacientů	Počet pacientů ztracených z dalšího sledování	Počet pacientů, kteří léčbu přerušili	Počet pacientů, kteří byli analyzováni*
Studie 001 ⁰⁰¹	9vHPV vakcína	ženy, 16 až 26 let	7 106	126	118	7 099
	4vHPV vakcína		7 109	128	127	7 105
Studie 002	9vHPV vakcína	dívky, 9 až 15 let	646	12	13	646
		chlapci, 9 až 15 let	669	8	14	666
		ženy, 16 až 26 let	470	11	15	468
Studie 003	9vHPV vakcína, 16 až 26 let	heterosexuální muži	1 106	30	17	1 103
		muži mající sex s muži	313	20	9	313
		ženy	1 101	56	18	1 099
Studie 020	9vHPV vakcína	muži, 16 až 26 let	249	0	3	249
	4vHPV vakcína		251	6	2	251

*Populace léčená podle protokolu [Per Protocol Efficacy, PPE (studie 001), resp. Per Protocol Immunogenicity, PPI (studie 002, 003, 020)]: populace sestávala z jedinců, kteří dostali 3 dávky vakcíny, měli výsledky imunogenity na příslušný typ HPV v 7. měsíci, dodrželi předem stanovená kritéria a neměli větší odchylky od protokolu studie..., (29–32,34)

⁰⁰¹Detailní schéma změny počtu pacientů v průběhu klinické studie 001(44)[Poznámka: červený rámeček ukazuje počet analyzovaných pacientů (PPE); obdobný postup zvolily také ostatní prezentované klinické studie]



Výsledky

KLINICKÁ STUDIE 001 (27) *Huhn et al. 2017, (30)*

Klinická studie 001 byla multicentrická (105 center) dvojitě zaslepená randomizovaná kontrolovaná 4v HPV vakcínou Gardasil, která ve III. fázi hodnotila klinickou účinnost, imunogenitu, bezpečnost a non-inferioritu 9v HPV vakcíny oproti 4v HPV vakcíně u žen ve věku 16 až 26 let.

PRIMÁRNÍ CÍLOVÉ PARAMETRY

a) KLINICKÁ ÚČINNOST

Hodnocení klinické účinnosti bylo založeno na výskytu s HPV typy 31, 33, 45, 52 a 58 asociovaným onemocněním děložního hrdla (CIN 2/3, AIS, invazivní karcinom), vulvy (VIN 2/3, karcinom vulvy) a pochvy (VAIN 2/3, karcinom pochvy) [dále „kombinované neoplazie“]. (27)(29)

Primárním cílovým parametrem bylo prokázat, že po podání GARDASIL 9 dojde k redukci výskytu kombinovaných neoplazií v porovnání s výskytem po očkování 4v HPV vakcínou u žen ve věku 16 až 26 let. (27)(29)

Výskyt **kombinovaných neoplazií vysokého stupně závažnosti** asociovaných s HPV typy 31, 33, 45, 52 a 58 dosahoval u 9vHPV vakcíny 0,5 případů na 10 000 osoboroků oproti 19,0 případů na 10 000 osoboroků po podání 4vHPV vakcíny, což představuje **klinicky významnou 97,4% účinnost (95% CI: 85,0% až 99,9%, $p < 0,0001$) vakcíny GARDASIL 9.** (29)

Výskyt **kombinovaných neoplazií jakéhokoliv stupně závažnosti** asociovaných s HPV typy 31, 33, 45, 52 a 58 dosahoval u 9vHPV vakcíny 1,5 případů na 10 000 osoboroků oproti 63,8 případů na 10 000 osoboroků po podání 4vHPV vakcíny, což představuje **klinicky významnou 97,7% účinnost (95% CI: 93,3% až 99,4%, $p < 0,0001$) vakcíny GARDASIL 9.** (29)

Výskyt **onemocnění děložního hrdla vysokého stupně závažnosti** (CIN 2/3, AIS, invazivní karcinom) v asociaci s HPV typy 31, 33, 45, 52 a 58 dosahoval 0,5 případů na 10 000 osoboroků po vakcinaci GARDASIL 9 oproti 18,1 případů na 10 000 osoboroků po podání 4vHPV vakcíny, což představuje **klinicky významnou 97,1% účinnost (95% CI: 83,5% až 99,9%, $p < 0,0001$) vakcíny GARDASIL 9.**(29)

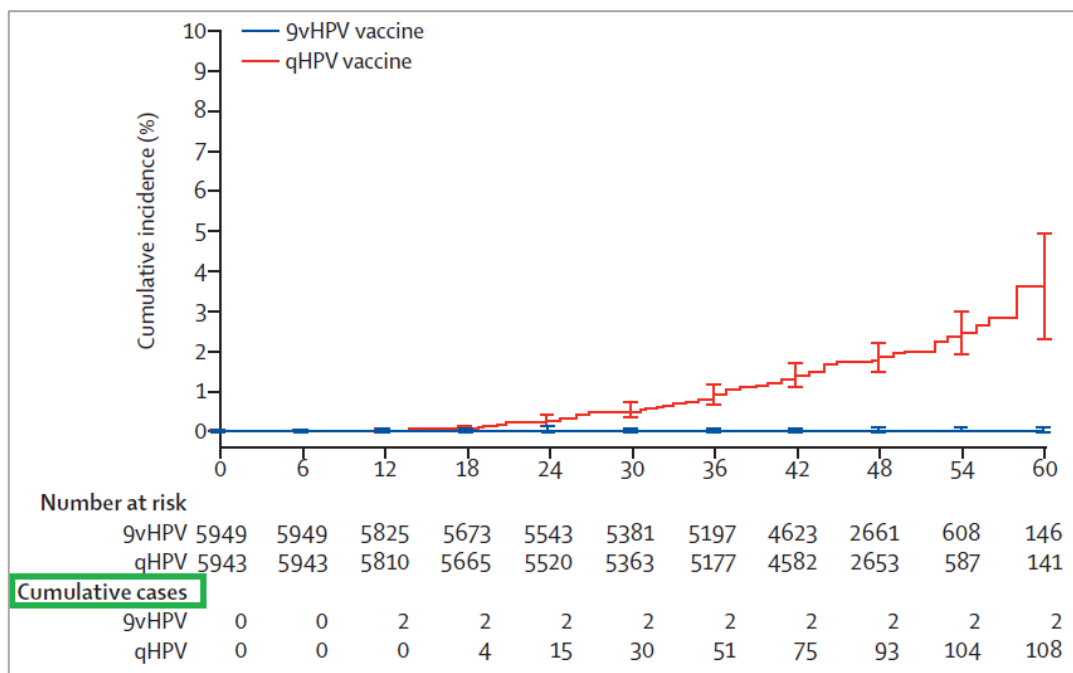
Výskyt **karcinomu děložního hrdla v závažnosti CIN 3, AIS, invazivní karcinom** asociovaných s HPV typy 31, 33, 45, 52 a 58 dosahoval 0,0 případů na 10 000 osoboroků po vakcinaci GARDASIL 9 oproti 3,6 případů na 10 000 osoboroků po podání 4vHPV vakcíny, což představuje **klinicky významnou 100 % účinnost (95% CI: 39,4% až 100%, $p < 0,0001$) vakcíny GARDASIL 9.** (29)

Výskyt **onemocnění děložního hrdla jakéhokoliv stupně závažnosti** v souvislosti s HPV typy 31, 33, 45, 52 a 58 dosahoval 1,0 případů na 10 000 osoboroků po vakcinaci GARDASIL 9 oproti 57,2 případům na 10 000 osoboroků po podání 4vHPV vakcíny, a to znamená **klinicky významnou 98,2% účinnost (95% CI: 93,7% až 99,7%, $p < 0,0001$) vakcíny GARDASIL 9.**(29)

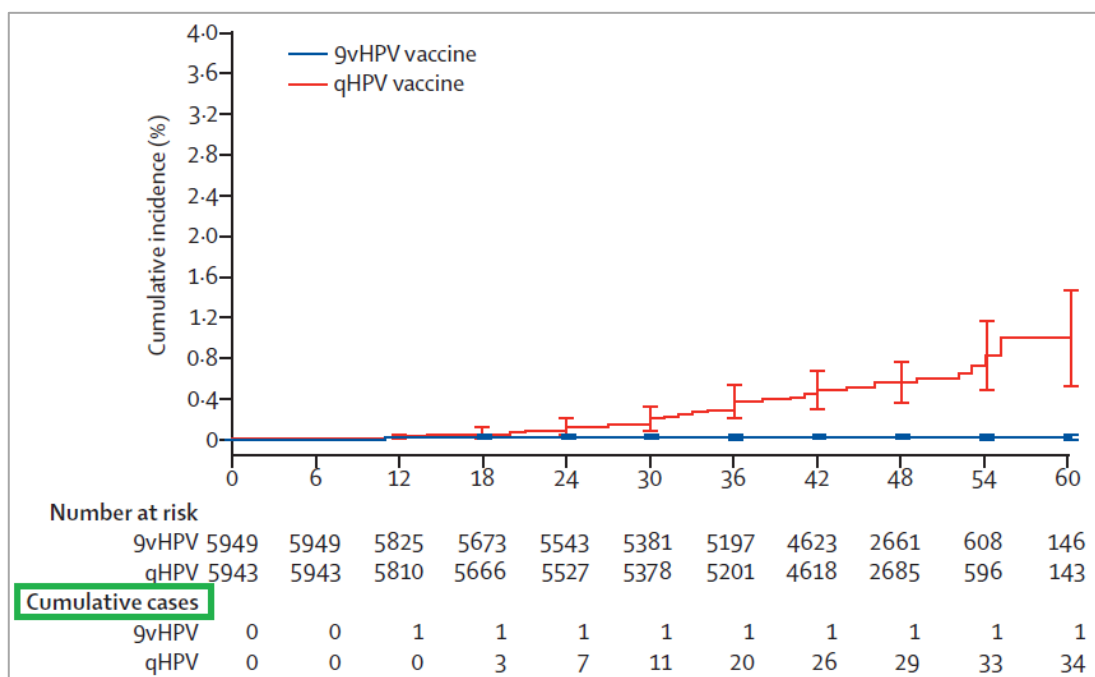
Během 60měsíčního sledování je pozorována setrvale nižší incidence onemocnění děložního hrdla jakéhokoliv závažnosti a vysoké závažnosti v rameni s 9v HPV vakcínou oproti 4v HPV vakcíně, obrázek 13, 14.(29)

Obrázek 13: Procentuální kumulativní incidence jakéhokoliv závažnosti cervikální neoplazie v souvislosti s HPV typy 31, 33, 45, 52 a 58 u PPE populace během 60měsíčního sledování po vakcinaci 9vHPV a po očkování 4vHPV vakcínou(29)

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze



Obrázek 14: Procentuální kumulativní incidence vysoce závažné cervikální neoplazie v souvislosti s HPV typu 31, 33, 45, 52 a 58 u PPE populace během 60měsíčního sledování po vakcinaci 9vHPV a po očkování 4vHPV vakcínou (29)



Výskyt onemocnění vulvy a pochvy vysokého stupně závažnosti v souvislosti s HPV typu 31, 33, 45, 52 a 58 dosahoval 0 případů na 10 000 osoboroků po vakcinaci 9vHPV vakcínou oproti 1,5 případů na 10 000 osoboroků po podání 4vHPV vakcíny, což ukazuje **klinicky významnou 100% účinnost (95% CI: -71,5% až 100%, $p < 0,0001$) vakcíny GARDASIL 9**(29)

Výskyt onemocnění vulvy a pochvy jakéhokoliv stupně závažnosti v souvislosti s HPV typu 31, 33, 45, 52 a 58 dosahoval 0,5 případů na 10 000 osoboroků po vakcinaci 9vHPV vakcínou oproti 9,0 případům na 10 000 osoboroků po podání 4vHPV vakcíny, což je **klinicky významná 94,4% účinnost (95% CI: 67,7% až 99,7%, $p < 0,0001$) vakcíny GARDASIL 9**. (29)

Ve skupině vakcinované GARDASIL 9 ve srovnání s očkovanými 4v HPV vakcínou došlo k podstatnému snížení počtu cytologických abnormalit děložního hrdla a konečných

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze

terapeutických zákroků na zevním genitálu. **Cytologické abnormality děložního hrdla asociované s HPV typu 31, 33, 45, 52 a 58 se vyskytly u 19,6 případů na 10 000 osoboroků (GARDASIL 9) oproti 277,2 případům na 10 000 osoboroků (4vHPV vakcína) což odráží klinicky významnou 92,9% účinnost (95% CI: 90,2% až 95,1%, $p < 0,0001$) vakcíny GARDASIL 9.**(29) **Konečné terapeutické zákroky na zevním genitálu** související s HPV 31, 33, 45, 52 a 58 byly provedeny ve 2,0 případech na 10 000 osoboroků (GARDASIL 9) oproti 20,6 zákrokům na 10 000 osoboroků (4vHPV vakcína), což ukazuje **klinicky významnou 90,2% účinnost (95% CI: 75,0% až 96,8%, $p < 0,0001$) vakcíny GARDASIL 9.** (29)

b) IMUNITNÍ ODPOVĚĎ

Primárním cílovým parametrem bylo demonstrovat non-inferioritu GARDASIL 9 a 4vHPV vakcíny srovnáním GMT (na bázi cLIA) anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18. (27)

Statistická analýza non-inferiority byla provedena srovnáním GMT (na základě cLIA) anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 mezi jedinci, kteří dostali přípravek GARDASIL 9, a jedinci, kterým byla podána 4vHPV vakcína. Pro prokázání non-inferiority bylo třeba, aby dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti pro poměr GMT (tj. dolní hranice 95% CI poměru GMT [9vHPV/ 4vHPV]) byla vyšší než 0,67. Poměry GMT (9vHPV/ 4vHPV; 95% CI) se v průběhu času měnily jen minimálně; od 7. do 42. měsíce se poměry GMT pohybovaly v rozmezí od 1,02 do 1,03 (anti-HPV 6), od 0,80 do 0,83 (anti-HPV 11), od 0,96 do 1,02 (anti-HPV 16) a od 1,17 do 1,26 (anti-HPV 18).(29) **Byla prokázána non-inferiorita GARDASIL 9 a 4vHPV vakcíny.** Imunitní odpovědi, měřeny jako GMT, pro GARDASIL 9 nebyly menší než imunitní odpovědi na 4vHPV vakcínu a **u subjektů, jimž byla podána 4v HPV vakcína nebo GARDASIL 9, byly srovnatelné po dobu alespoň 3,5 roku.** (26)

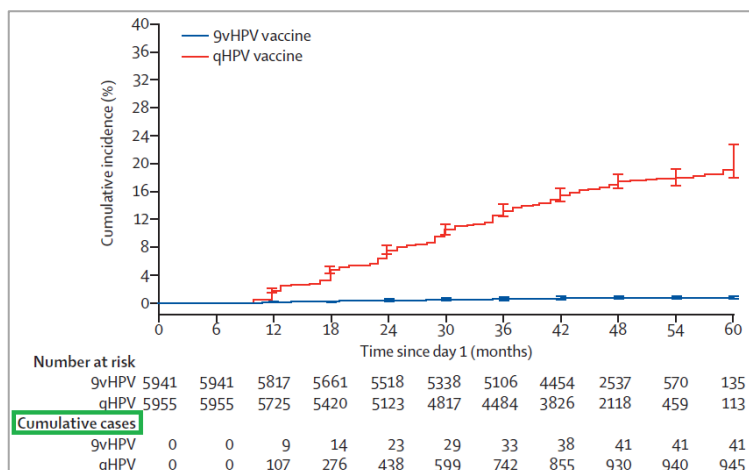
SEKUNDÁRNÍ CÍLOVÉ PARAMETRY

a) KLINICKÁ ÚČINNOST

Sekundárním cílovým parametrem bylo sledování kombinovaného výskytu perzistentní infekce asociované s HPV typu 31, 33, 45, 52, 58 (dále „perzistentní infekce“). **Perzistentní infekce přetrvávající ≥ 6 měsíců** představovala na 10 000 osoboroků 21,5 případů (9v HPV), resp. 538,8 případů (4v HPV) a odpovídá **96,0% účinnosti** (95%: 94,6 % až 97,1 %, $p < 0,0001$) **vakcíny GARDASIL 9.** **Perzistentní infekce přetrvávající ≥ 12 měsíců** představovala na 10 000 osoboroků 12,1 případů (9v HPV), resp. 366,2 případů (4v HPV) a znamená **96,7% účinnost** (95%: 95,1 % až 97,9 %, $p < 0,0001$) **vakcíny GARDASIL 9.** Klinická účinnost sekundárního cílového parametru setrvala během 60měsíčního sledování, obrázek 15.(29) **V čase setrvale razantně redukováný výskyt perzistentní infekce demonstruje významnou klinickou účinnost vakcíny GARDASIL 9.**

Obrázek 15: Procentuální kumulativní incidence perzistentní infekce přetrvávající ≥ 6 měsíců u PPE populace během 60měsíčního sledování po vakcinaci 9vHPV a po očkování 4vHPV vakcínou(29)

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze

*b) IMUNITNÍ ODPOVĚĎ*

Robustní protilátkové odpovědi ke všem devíti HPV typům byly pozorovány ve 3. měsíci (1 měsíc po druhé dávce vakcíny) a v 7. měsíci (1 měsíc po třetí dávce). V 7. měsíci po podání GARDASIL 9 se prakticky všichni vakcinovaní jedinci stali séropozitivními (99,6 až 100 %) a v 60. měsíci zůstala většina očkovanych na protilátky proti všem 9 typům obsaženým ve vakcíně séropozitivní (77,5 % až 100 %). (29)

SOUHRN

Klinická studie jednoznačně prokázala klinicky významnou účinnost GARDASIL 9 při redukci výskytu s HPV typy 31, 33, 45, 52 a 58 asociovaným onemocněním děložního hrdla (CIN 2/3, AIS, invazivní karcinom), vulvy (VIN 2/3, karcinom vulvy) a pochvy (VAIN 2/3, karcinom pochvy), a to jak u vysoké, tak u jakékoliv závažnosti. Po vakcinaci přípravkem GARDASIL 9 došlo k výrazné redukci počtu detekovaných cytologických abnormalit děložního hrdla a konečných terapeutických zákroků na zevním genitálu asociovaných s HPV typy 31, 33, 45, 52 a 58. GARDASIL 9 razantním způsobem minimalizoval výskyt perzistentní infekce asociované s HPV typy 31, 33, 45, 52 a 58 a tento výskyt zůstal razantně redukován během 60měsíčního sledování. V porovnání se 4vHPV vakcínou byla po celých 60 měsících pozorována setrvale nižší incidence ženských genitálních onemocnění asociovaných s HPV typy 31, 33, 45, 52 a 58. (29)

Vakcína GARDASIL 9 prakticky u všech očkovanych jedinců iniciovala imunitní odpověď proti HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58, která během 60měsíčního sledování přetrvávala. (29)

Vakcína GARDASIL 9 prokázala non-inferioritu se 4vHPV vakcínou srovnáním poměru hodnot GMT (na bázi cLIA) anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 (29)

Klinicky významná účinnost GARDASIL 9 byla konzistentní ve všech cílových parametrech během celého trvání klinické studie. (29,30)

KLINICKÁ STUDIE 002 (27) (26)(31)

Klinická studie 002 byla multicentrická (72 center) otevřená randomizovaná studie III. fáze, která hodnotila bezpečnost a imunogenitu v 7. měsíci u preadolescentů a adolescentů ve věku od 9 do 15 let v porovnání s ženami ve věku 16 až 26 let (1. část) a konzistenci imunogenity v 7. měsíci tří šarží vakcíny (2. část) u dívek ve věku od 9 do 15 let. [Poznámka: 2. část studie není detailně zpracována, protože její porovnání není pro předmětnou Žádost relevantní]

PRIMÁRNÍ CÍLOVÉ PARAMETRY

IMUNITNÍ ODPOVĚĎ

Primárním cílovým parametrem bylo prokázání non-inferiority srovnáním imunogenity v 7. měsíci mezi skupinou dívek, chlapců a skupinou žen. Imunitní odpověď byla měřená pomocí

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze

geometrických průměrných (středních) hodnot titru protilátek proti HPV typům obsaženým v GARADIL 9. Statistická analýza non-inferiority byla provedena srovnáním GMT cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52 a anti-HPV 58 mezi dívkami ve věku od 9 do 15 let (Girls, G (n = 646) v porovnání s ženami ve věku 16 až 26 let (Young Women, W; n = 468) a mezi chlapci ve věku od 9 do 15 let (Boys, B; n = 666) v porovnání s ženami ve věku 16 až 26 let (W). Pro prokázání non-inferiority bylo třeba, aby poměr GMT (děvčata/ ženy (G:W), chlapci/ ženy (B:W) byl vyšší než 0,67 (95% CI) pro každý jednotlivý HPV typ obsažený ve vakcíně GARDASIL 9. Poměry GMT se pohybovaly v rozmezí od 1,83 do 2,62 (G:W; 95% CI), resp. od 2,10 do 3,33 (B:W; 95% CI) pro všechny sledované anti-HPV ($p < 0,001$), obrázek 16. (31) Byla prokázána non-inferiorita imunitní odpovědi na vakcinaci GARDASIL 9 mezi skupinou dívek a chlapců **ve věku od 9 do 15 let** a skupinou žen **ve věku 16 až 26 let**.

Obrázek 16: Imunitní odpovědi v 7. měsíci vyjádřené pomocí hodnot poměrů GMT (na bázi cLIA) protilátek proti HPV typům obsaženým v GARADIL 9 v porovnávaných kohortách (dívky/ ženy a chlapci/ ženy) [Poznámka: poměr GMT >0,67 (95% CI) je důkazem non-inferiority; $p < 0,001$] (31)

Assay (cLIA)	GMT Ratio (95% CI)	
	Girls:Young Women	Boys:Young Women
Anti-HPV 6	1.90 (1.70–2.14)	2.31 (2.07–2.59)
Anti-HPV 11	1.83 (1.63–2.06)	2.10 (1.88–2.36)
Anti-HPV 16	1.98 (1.77–2.22)	2.45 (2.19–2.74)
Anti-HPV 18	2.44 (2.13–2.80)	3.20 (2.80–3.65)
Anti-HPV 31	2.51 (2.21–2.85)	2.95 (2.60–3.34)
Anti-HPV 33	2.10 (1.87–2.36)	2.57 (2.29–2.88)
Anti-HPV 45	2.62 (2.27–3.03)	3.33 (2.89–3.84)
Anti-HPV 52	2.22 (1.97–2.51)	2.47 (2.19–2.79)
Anti-HPV 58	2.18 (1.93–2.45)	2.66 (2.37–2.98)

SEKUNDÁRNÍ CÍLOVÉ PARAMETRY

IMUNITNÍ ODPOVĚĎ

Sekundárním cílovým parametrem bylo prokázání non-inferiorní imunogenity srovnáním séropozitivity mezi skupinou dívek, chlapců a skupinou žen. (31)

Non-inferiorita imunitní odpovědi, měřená pomocí séropozitivity, zjišťovala procentuální zastoupení těch, kteří se stali v 7. měsíci séropozitivní na protilátky proti jednotlivým devíti HPV typům obsaženým v GARDASIL 9 ve skupině dívek ve věku od 9 do 15 let (G) v porovnání se skupinou žen ve věku 16 až 26 let (W) a ve skupině chlapců ve věku od 9 do 15 let (B) v porovnání se skupinou žen ve věku 16 až 26 let (W). V 7. měsíci bylo séropozitivních na protilátky proti všem 9 typům obsaženým ve vakcíně více než 99 % jedinců. Rozdíl mezi procentuálním výskytem séropozitivity na protilátky byl zanedbatelný, pohyboval se mezi 0,0 až 0,4 (G - W; 95% CI), resp. mezi 0,0 až 0,5 (B - W; 95% CI) pro všechny jednotlivě sledované anti-HPV ($p < 0,001$), obrázek 17. Ve 36. měsíci bylo více než 90 % jedinců séropozitivních na každý z 9 HPV typů obsažených v GARDASIL 9. (31) **Imunitní odpověď měřená pomocí séropozitivity na protilátky proti jednotlivým 9 HPV typům obsaženým v GARDASIL 9 prokázala non-inferioritu mezi porovnávanými skupinami pro všechny HPV typy obsažené ve vakcíně.**

Obrázek 17: Non-inferiorní rozdíly séropozitivity na protilátky proti jednotlivým HPV typům obsaženým v GARADIL 9 v porovnávaných kohortách (dívky - ženy a chlapci - ženy) v 7. měsíci (31)

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze

Assay (cLIA)	Difference (95% CI)	
	Girls—Young Women	Boys—Young Women
Anti-HPV 6	0.1 (−0.8, 1.5)	0.1 (−0.7, 1.5)
Anti-HPV 11	0.0 (−0.7, 1.2)	0.0 (−0.7, 1.2)
Anti-HPV 16	0.0 (−0.7, 1.2)	0.0 (−0.7, 1.2)
Anti-HPV 18	0.1 (−0.8, 1.5)	0.3 (−0.4, 1.6)
Anti-HPV 31	0.3 (−0.4, 1.7)	0.3 (−0.4, 1.7)
Anti-HPV 33	0.3 (−0.4, 1.6)	0.3 (−0.4, 1.6)
Anti-HPV 45	0.4 (−0.6, 1.8)	0.5 (−0.1, 2.0)
Anti-HPV 52	0.3 (−0.4, 1.7)	0.3 (−0.4, 1.7)
Anti-HPV 58	0.0 (−0.7, 1.2)	0.0 (−0.7, 1.2)

SOUHRN

Ve všech skupinách s vakcínou došlo k imunitní odpovědi měřené jako zvýšení GMT proti HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58, obsaženým ve vakcíně GARADIL 9. Imunogenita preadolescentů a adolescentů ve věku od 9 do 15 let byla non-inferiorní v porovnání s imunitní odpovědí žen ve věku 16 až 26 let. Přetrvávání imunitní odpovědi bylo prokázáno po dobu 2,5 roku po 3. dávce.(31)

KLINICKÁ STUDIE 003 (27)(26)(32)

Klinická studie 003 byla mezinárodní multicentrická (76 center) otevřená studie III. fáze, která hodnotila imunogenitu a bezpečnost 9vHPV vakcíny u mužů a žen ve věku 16 až 26 let.

PRIMÁRNÍ CÍLOVÉ PARAMETRY

IMUNITNÍ ODPOVĚĎ

Primárním cílovým parametrem bylo demonstrovat, že podání vakcíny indukuje v 7. měsíci non-inferiorní imunitní reakci mezi skupinou heterosexuálních mužů ve věku 16 až 26 let a skupinou žen ve věku 16 až 26 let.

Imunogenita byla měřena jako GMT protilátek proti 9 HPV typům obsaženým v GARADIL 9. Jedinci, zařazení do klinické studie, byli rozděleni do třech skupin [heterosexuální muži (HM), muži mající sex s muži (MSM), ženy (W)]. V každé skupině byly zjištěny hodnoty GMT (na bázi cLIA) anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52 a anti-HPV 58. Pro statistickou analýzu byly v 7. měsíci nalezené hodnoty GMT porovnány v poměru HS/ W (hodnocení non-inferiority) a MSM/ W, resp. MSM/ HM (nebyla hodnocena non-inferiorita: u skupiny MSM byly protilátkové odpovědi na všechny typy HPV nižší než u skupiny HM, resp. skupiny W). Pro prokázání non-inferiority bylo nezbytné, aby dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti ($p < 0,001$) pro poměr GMT (tj. dolní hranice 95% CI poměru GMT [HM/ W] byla vyšší než 0,67 pro každý jednotlivý HPV typ. Poměry GMT se pohybovaly v rozmezí od 1,09 do 1,27 (HM/ W; 95% CI) pro všechny sledované typy anti-HPV ($p < 0,001$), obrázek 18. Poměry GMT v 7. měsíci mezi skupinou heterosexuálních mužů a skupinou žen pro každý jednotlivý sledovaný typ HPV potvrdily u heterosexuálních mužů a žen ve věku 16 až 26 let po podání GARDASIL 9 komplexní non-inferiorní imunogenitu. (31)

Při statistickém srovnání hodnot ve skupině MSM oproti hodnotám ve skupině W, resp. HM dosahovaly pro všechny sledované anti-HPV typy ($p < 0,001$) hodnoty poměru GMT rozmezí od 0,70 do 0,89 (MSM/ W; 95% CI), resp. od 0,59 až 0,75 (MSM/ HM; 95% CI).(32)

Obrázek 18: Imunitní odpovědi v 7. měsíci vyjádřené pomocí poměrů GMT (na bázi cLIA) protilátek proti 9 HPV typům obsaženým v GARADIL 9 u heterosexuálních mužů ve věku 16 až 26 let (HM) v porovnání s ženami ve věku 16 až 26 let (women) [Poznámka: poměr GMT >0,67 (95% CI) je důkazem non-inferiority; $p < 0,001$] (32)

Assay	HM/women	
	GMT ratio	95% CI
Anti-HPV 6	1.11	(1.02, 1.21)
Anti-HPV 11	1.09	(1.00, 1.19)
Anti-HPV 16	1.20	(1.10, 1.30)
Anti-HPV 18	1.19	(1.08, 1.31)
Anti-HPV 31	1.24	(1.13, 1.37)
Anti-HPV 33	1.19	(1.10, 1.30)
Anti-HPV 45	1.27	(1.14, 1.41)
Anti-HPV 52	1.15	(1.05, 1.26)
Anti-HPV 58	1.25	(1.14, 1.36)

SEKUNDÁRNÍ CÍLOVÉ PARAMETRY

IMUNITNÍ ODPOVĚĎ

Sekundárním cílovým parametrem bylo prokázání non-inferiorní imunitní odpovědi srovnáním séropozitivity mezi skupinou heterosexuálních mužů a skupinou žen. (32)

V 7. měsíci bylo séropozitivních na protilátky proti jednotlivým 9 typům HPV obsaženým ve vakcíně více než 99 % jedinců, a to 99,6 % až 100 % (skupina HM), 99,4 % až 100 % (skupina MSM) a 99,5 % až 100 % (skupina W). (32)

Non-inferiorita imunitní odpovědi mezi skupinou heterosexuálních mužů a skupinou žen, měřená pomocí séropozitivity, porovnávala v obou skupinách procentuální zastoupení těch, kteří se stali v 7. měsíci séropozitivní na protilátky proti jednotlivým devíti typům HPV, obsaženým ve vakcíně. Rozdíly mezi procentuálním výskytem séropozitivity pro všechny jednotlivě sledované anti-HPV potvrdily non-inferioritu, s hodnotami 0,0 až 0,2 (HM/W; 95% CI, $p < 0,001$), obrázek 19. (32)

Imunitní odpověď měřená pomocí séropozitivity na protilátky proti jednotlivým 9 HPV typům obsaženým v GARDASIL 9 jednoznačně deklarovala non-inferiorní imunogenitu mezi skupinou heterosexuálních mužů a skupinou žen.

Obrázek 19: Non-inferiorní rozdíly séropozitivity na protilátky proti jednotlivým HPV typům obsaženým ve vakcíně GARDASIL 9 v porovnávané kohortě (heterosexuální muži - ženy) v 7. měsíci [Poznámka: rozdíl v míře séropozitivity větší než -5 % (95% CI) je důkazem non-inferiority; $p < 0,001$] (32)

Assay	HM/women	
	Difference	95% CI*
Anti-HPV 6	0.1	(-0.7, 0.9)
Anti-HPV 11	0.1	(-0.3, 0.8)
Anti-HPV 16	0.1	(-0.3, 0.7)
Anti-HPV 18	0.1	(-0.4, 0.8)
Anti-HPV 31	0.0	(-0.4, 0.5)
Anti-HPV 33	0.1	(-0.3, 0.7)
Anti-HPV 45	0.2	(-0.4, 1.0)
Anti-HPV 52	0.2	(-0.2, 0.9)
Anti-HPV 58	0.2	(-0.2, 0.9)

SOUHRN

Klinická studie jednoznačně demonstrovala účinnost GARDASIL 9 a prokázala, že imunitní protilátková odpověď na 9vHPV vakcínu u mužů ve věku 16 až 26 let dosahuje protektivní úrovně. Byla deklarována non-inferiorní imunogenita mezi skupinou heterosexuálních mužů a skupinou žen po podání GARDASIL 9. Dosažené výsledky klinické studie podporují přenos výsledků účinnosti 9vHPV vakcíny u mladých žen ve věku 16 až 26 let na populaci mužů ve věku 16 až 26 let. (32)

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze

KLINICKÁ STUDIE 020 (26)/(34)

Klinická studie 020 byla mezinárodní multicentrická (7 center) dvojité zaslepená randomizovaná kontrolovaná 4vHPV vakcínou, která ve III. fázi hodnotila imunogenitu a bezpečnost 9vHPV vakcíny u mužů ve věku 16 až 26 let.

PRIMÁRNÍ CÍLOVÉ PARAMETRY*IMUNITNÍ ODPOVĚĎ*

Primárním cílovým parametrem bylo dokázat, že GMT v 7. měsíci pro anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 u jedinců, kterým byl podán GARDASIL 9, bude non-inferiorní s GMT v 7 měsíci u jedinců, kteří dostali 4vHPV vakcínu. (34)

Statistická analýza non-inferiority byla provedena v 7. měsíci srovnáním GMT (na základě cLIA) anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 mezi muži, kterým byl podán přípravek GARDASIL 9, a muži, kterým byl podán Gardasil. Pro prokázání non-inferiority byl poměr GMT (9vHPV vakcína/ 4vHPV vakcína) $\geq 0,5$, $p < 0,001$. (34)

Zjištěné poměry GMT pro všechny sledované anti-HPV se pohybovaly v rozmezí od 0,89 do 1,23 (9vHPV/ 4vHPV; 95% CI) ($p < 0,001$), obrázek 20. Hodnoty GMT anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 byly numericky vyšší u mladších mužů (16-17 let) než u starších (18-26 let), v rámci stejné věkové skupiny byly poměry GMT pro obě porovnávané vakcíny srovnatelné. (34)

Protektivní účinnost GARDASIL 9 proti HPV typu 6, 11, 16 a 18 měřená jako GMT prokázala v porovnání se 4vHPV vakcínou non-inferiorní imunogenitu u mužů ve věku 16 až 26 let. (34)

Obrázek 20: Imunitní odpovědi mužů ve věku 16 až 26 let v 7. měsíci vyjádřené pomocí poměrů (9vHPV vakcína/ 4vHPV vakcína) GMT (na bázi cLIA) pro anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 [Poznámka: poměr GMT $\geq 0,5$ (95% CI) je důkazem non-inferiority; $p < 0,001$] (34)

Assay	Estimated GMT ratio 9vHPV/qHPV (95% CI)
Anti-HPV 6	1.23 (1.04; 1.45) ^b
Anti-HPV 11	0.89 (0.76; 1.04) ^b
Anti-HPV 16	1.04 (0.89; 1.21) ^b
Anti-HPV 18	1.12 (0.91; 1.37) ^b

^b Non-inferiority was achieved if the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMT ratio was greater than 0.50 ($p < 0,001$)

SEKUNDÁRNÍ CÍLOVÉ PARAMETRY*a) IMUNITNÍ ODPOVĚĎ*

Sekundárním cílovým parametrem bylo zjistit hodnoty GMT anti-HPV typu 31, 33, 45, 52 a 58 u mužů ve věku 16 až 26 let. Cílem sledování bylo zjistit imunitní odpověď u jedinců, kterým byl podán přípravek GARDASIL 9, a u jedinců, kterým byla podána 4vHPV vakcína.

Po 3. podané dávce byly ve skupině jedinců očkováných 9vHPV vakcínou zjištěny výrazně vyšší hodnoty (dvojnásobně až patnáctinásobně) GMT protilátek proti HPV typu 31, 33, 45, 52 a 58 než u jedinců, kterým byla aplikována 4vHPV vakcína (která necílí na HPV typu 31, 33, 45, 52 a 58). U 16 až 17letých byly pozorovány vyšší hodnoty GMT než u 18 až 26letých. (34)

b) IMUNITNÍ ODPOVĚĎ

Sekundárním cílovým parametrem bylo vyhodnotit podíl pacientů, který bude séropozitivní na protilátky proti HPV typům 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58.

Séropozitivními na protilátky proti HPV typům 31, 33, 45, 52 a 58 se po aplikaci třetí dávky GARDASIL 9 stalo 100 % jedinců. Po aplikaci 4vHPV vakcíny byly zjištěny nízké měřitelné hodnoty séropozitivity.

Séropozitivní na protilátky HPV typu 6, 11, 16 a 18 byla více než 98 % mužů, bez ohledu na podanou vakcínu. Konkrétně bylo séropozitivních po podání 9vHPV vakcíny 98,2 % (anti-HPV 6), 99,6 % (anti-HPV 18) 100 % (anti-HPV 11, anti-HPV 16) jedinců, ve skupině se 4vHPV vakcínou šlo o 98,7 % (anti-HPV 6), 99,6 % (anti-HPV 18) a 100 % (anti-HPV 11, anti-HPV 16) očkovaných. (34)

SOUHRN

Klinická studie jednoznačně prokázala klinický přínos 9vHPV vakcíny a její výsledky dosažené u mužů ve věku 16–26 let jednoznačně podporují přenos důkazů o účinnosti 4vHPV vakcíny na 9vHPV vakcínu. U mužů ve věku 16 až 26 let vyvolalo podání 9vHPV vakcíny a 4vHPV vakcíny srovnatelnou imunitní odpověď na HPV typy 6, 11, 16 a 18. Míra imunitní odpovědi u HPV typů 31, 33, 45, 52 a 58 po podání 9vHPV vakcíny byla významně vyšší oproti imunitní odpovědi u 4vHPV, která na tyto kmeny svoji protekci necílí. (34)

RESUMÉ

Léčivý přípravek GARDASIL 9 nad jakoukoliv pochybnost prokázal klinicky významnou protekci před infekcí onkogenními HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58. Klíčová klinická studie 001 jednoznačně doložila klinickou účinnost GARDASIL 9 při redukci závažných onemocnění cervixu, vulvy a vagíny asociovaných s vakcinačními typy HPV a současně zásadním způsobem demonstrovala eliminaci výskytu perzistentních infekcí souvisejících s vakcinačními typy HPV, které mají potenciál iniciovat rozvoj maligních lézí. Výsledky klinických studií zcela jasně demonstrovaly non-inferioritu imunogenity GARDASIL 9 (9vHPV vakcíny) a Gardasil (4vHPV vakcíny) u HPV typů 6, 11, 16 a 18. Současně deklarovaly non-inferiorní protektivní účinek vakcíny GARDASIL 9 mezi skupinami dívek, chlapců, žen a mužů ve věkových skupinách 9 až 15, resp. 16 až 26 let. Přípravek GARDASIL 9 indukoval silnou protilátkovou odpověď na HPV typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58, měřeno v 7. měsíci. V klinických studiích se v 7. měsíci 99,2 % až 100 % jedinců ve všech testovaných skupinách, kteří dostali přípravek GARDASIL 9, stalo séropozitivními na protilátky ke všem jednotlivým 9 typů HPV obsažených ve vakcíně. (26) Geometrické střední hodnoty titrů protilátek proti HPV typu 6, 11, 16 a 18 v 7. měsíci u mužů ve věku 16 až 26 let byly srovnatelné s hodnotami u mužů ve věku 16 až 26 let, jimž byla podána 4vHPV vakcína. Tyto výsledky podporují účinnost přípravku GARDASIL 9 v mužské populaci. (26)

Probíhající studie nebo aktualizované analýzy již popsanych studií

V současnosti probíhají dlouhodobé ověřovací studie mající za cíl stanovit délku trvání ochrany. (26)

U klinické studie 001 probíhá desetileté prodloužené sledování v dlouhodobé sledovací studii (clinicaltrials.gov, Number: NCT02653118) s cílem posoudit trvání ochrany GARDASIL 9.

Oficiální název: A Registry-Based Extension of Protocol V503-001 in Countries With Centralized Cervical Cancer Screening Infrastructures to Evaluate the Long-Term Effectiveness, Immunogenicity, and Safety of Multivalent Human Papillomavirus (HPV) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine as Administered to 16- to 26- Year-Old Women

Prvotní dokončení (odhad): 1. 1. 2040

Poslední zveřejněná aktualizace: 12. 11. 2024

Stručný souhrn:

Protokol V503-021 je dlouhodobá prodloužená studie základní klíčové klinické studie 001 (NCT00543543), jejímž cílem je zhodnotit bezpečnost, imunogenitu a dlouhodobou účinnost vakcíny GARDASIL 9 v prevenci rakoviny děložního hrdla a prekanceróz způsobených onkogenními HPV typy 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58. Předpokládá se, že vakcína V503 zůstane účinná nejméně 30 let po zahájení očkování.

Průběžné výsledky

Výsledky průběžné analýzy odráží sledování klinické účinnosti GARDASIL 9 po dobu až 9,5 roku od podání třetí dávky vakcíny (medián: 6,3 roku) nebo po dobu 10,0 let od podání první dávky vakcíny (medián: 6,8 roku).

Během prodlouženého sledování, které zahrnuje 4 084,2 osoboroků (n = 1 448) nebyl u žen očkových GARDASIL 9 pozorován žádný nový případ cervikální dysplazie vysokého stupně související s HPV typy 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58. Zároveň nebyly detekovány žádné signály, které by naznačovaly pokles účinnosti vakcíny pod 90 %. (35)

Resumé:

Výsledky průběžné analýzy, na základě mediánu a průměru doby sledování, potvrzují, že GARDASIL 9 poskytuje kontinuální významnou ochranu po dobu nejméně 6 let, s náznaky přetrvávající účinnosti po dobu 8 let. (35)

Silné stránky klinické evidence

Studie č.	Silné stránky
001	Vysoký počet jedinců, kteří byli do klinických studií zařazeni
020	Multicentrické vedení klinických studií
002	Důkaz non-inferiorní imunogenity mezi 9vHPV vakcínou a 4vHPV vakcínou u
003	HPV typů 6, 11, 16 a 18 (studie 001, 020)
	Důkaz non-inferiorní imunogenity mezi muži a ženami ve 16 až 26 let (studie 003)
	Důkaz non-inferiorní imunogenity mezi jedinci ve věku 9 až 15 let a ženami ve 16 až 26 let (studie 002)
	Jednoznačný a konkrétní důkaz o protektivní imunogenitě vakcíny před infekcí onkogenními HPV typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58
	Jednoznačný a konkrétní důkaz o klinickém účinku vakcíny při razantní redukci výskytu perzistentních infekcí a onemocnění asociovaných s HPV typy 31, 33, 45, 52 a 58, které mají potenciál iniciovat rozvoj maligních lézí (studie 001)
	Skupiny pacientů v klinických studiích odráží skupinu pacientů, pro kterou jsou navrženy podmínky úhrady
	Příznivý bezpečnostní profil vakcíny
	Dobrá snášenlivost vakcíny

Slabé stránky klinické evidence

Studie č.	Limitace	Možnost zkreslení výsledků
001	Jako komparátor nebylo	Klinické studie srovnávající účinnost přípravku
020	podáno placebo	GARDASIL 9 proti placebo nebyly povoleny, protože očkování proti HPV je v mnoha zemích doporučováno a zavedeno k ochraně proti HPV infekci a onemocnění. (26)

002 003	Nebyl podáván komparátor	Klinická studie byla designována na prokázání non-inferiority mezi odlišnými věkovými skupinami, mezi chlapci/muži a dívkami/ženami
001 020 002 003	Doba sledování účinnosti vakcíny	V současnosti probíhají dlouhodobé ověřovací studie mající za cíl stanovit délku trvání ochrany. (26) Validitu dat klinických studií potvrzuje rozsáhlá dlouhodobá klinická praxe. (36) (39)

Doplňující informace ke zpracování údajů o účinnosti

Studie 001, 002, 003, 020: Žádné

Komparativní bezpečnost

Přehled důkazů o bezpečnosti

Uvedeno v části C-1: Přehled klinické evidence

Design studie

Uvedeno v části C-1.1: Design studie

Změny počtu pacientů v průběhu studií

Uvedeno v části C-1.4: Změny počtu pacientů v průběhu studií

Popis bezpečnostního profilu

Na celém světě bylo v klinické praxi distribuováno více než 500 milionů dávek vakcíny proti HPV, v US bylo distribuováno více než 135 milionů dávek HPV vakcín a monitorování bezpečnosti probíhá déle než 15 let. Více než 110 milionů dávek vakcíny GARDASIL 9, kterou se v Austrálii plošně vakcinuje, bylo aplikováno v Austrálii. **Pro HPV vakcíny obecně existují validní a spolehlivé údaje o jejich bezpečnosti.**(36) (39)

Bezpečnost vakcíny GARDASIL 9 byla hodnocena v 7 klinických studiích, ve kterých obdrželo alespoň jednu dávku vakcíny celkem 15 776 jedinců (10 495 mužů a žen ve věku 16 až 26 let a 5 281 dospívajících dívek a chlapců ve věku 9 až 15 let při zařazení do studie). **Vakcína GARDASIL 9 byla ve studované populaci dobře snášena a celkový bezpečnostní profil vakcíny GARDASIL 9 je považován za přijatelný** (kvůli nežádoucím účinkům skočilo vakcinaci 0,1 % jedinců), obrázek 21.,(27) (26) (45)(45)

Prokázaná účinnost a příznivý bezpečnostní profil vakcíny GARDASIL 9 podporují programy plošného očkování. (24)(37,45)

Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými po aplikaci přípravku GARDASIL 9 byly reakce v místě aplikace injekce (84,8 % očkovaných jedinců v průběhu 5 dnů). Intenzita těchto reakcí a

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze

výskyt otoku v místě vpichu měly tendenci se zvyšovat s dalšími dávkami vakcíny. Zvýšená lokální reakce byla zřetelnější u žen ve věku 16 až 26 let než u chlapců a dívek ve věku 9 až 15 let. Nejčastěji hlášenými celkovými nežádoucími účinky byla bolest hlavy (13,2 % očkovaných jedinců v průběhu 15 dnů) a pyrexie. Tyto nežádoucí účinky byly obvykle mírné nebo středně závažné. (27) (26)

V klinické studii 001 probíhající u žen ve věku 16 až 26 let se po aplikaci GARDASIL 9 častěji, než po podání 4vHPV vakcíny vyskytly nežádoucí příhody související s místem vpichu [90,7 % (6 414/7 071) vs. 84,9 % (6 012/7 078)], přičemž nejčastějšími příhodami (výskyt ≥ 2 %) byly bolest, otok, erytém a pruritus. Více než 90 % těchto příhod mělo mírnou až střední intenzitu. Výskyt bolesti se po aplikaci 9vHPV vakcíny při mírné intenzitě s následnými dávkami snižoval, u střední a závažné intenzity bolesti se s následujícími dávkami naopak výskyt zvyšoval (z 11,2 % po první dávce na 19,9 % po třetí dávce u střední intenzity a z 0,7 % (48/7 069) po první dávce na 2,6 % (178/6 909) po třetí dávce u závažné intenzity). Obdobný trend byl pozorován také při aplikaci 4vHPV vakcíny. (30,45)

Četnost celkových nežádoucích příhod byla po aplikaci GARDASIL 9, resp. Gardasil srovnatelná, vyskytla se u 55,8 % očkovaných [3 948/7 071 (9vHPV vakcína)], resp. u 54,9 % očkovaných [3 883/7 078 (4vHPV vakcína)]. Nejčastějšími celkovými nežádoucími účinky souvisejícími s očkováním (výskyt ≥ 2 %) byly bolest hlavy, pyrexie, nevolnost, závratě a únava. (30) Bolest hlavy se po aplikaci GARDASIL 9, resp. Gardasil vyskytla u 14,6 %, resp. u 13,7 % očkovaných a pyrexie u 5,0 %, resp. u 4,3 % očkovaných. Frekvence systémových nežádoucích účinků obecně klesala s následnými dávkami obou vakcín. Z důvodu nežádoucí příhody související s vakcínou přerušilo očkování v klinické studii méně než 0,1 % účastníků [7/7 071 (9vHPV vakcína) a 3/7 078 (4vHPV vakcína)]. (30,45)

V klinické studii 002, která probíhala u preadolescentů a adolescentů ve věku do 9 do 15 let a u žen ve věku od 16 do 26 let, byla vakcína GARDASIL 9 celkově dobře snášena ve všech třech kohortách. Nežádoucí účinek, reakci v místě vpichu většinou mírné až střední intenzity, hlásil nižší podíl dívek (81,9 %) a chlapců (72,8 %) než mladých žen (85,4 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence ≥ 2 %) souvisejícími s reakcí v místě podání vakcíny GARDASIL 9 byla bolest, otok, erytém a pruritus; většinou mírné až střední intenzity. Celkové nežádoucí účinky spojené s aplikací vakcíny hlásilo 20,9 % dívek, 21,8 % chlapců a 26,0 % mladých žen, k nejčastějším (incidence ≥ 2 %) patřila bolest hlavy (9,1 % až 9,9 %) a pyrexie (6,7 % až 8,6 %). Podíly účastníků s horečkou ($\geq 37,8$ °C) do 5 dnů po podání vakcíny byly ve třech kohortách srovnatelné. (31)

V klinické studii 003 prováděné mezi muži a ženami od 16 do 26 let byla vakcína GARDASIL 9 všeobecně dobře snášena. Reakci v místě vpichu, většinou mírné až střední intenzity, jako nežádoucí účinek, hlásilo méně mužů než žen (67,6 % vs. 84,1 %) a projevovala se jako bolest, otok, erytém a pruritus. Celkový nežádoucí účinek spojený s aplikací vakcíny byl pozorován u 16 % mužů a 23,4 % žen a zahrnoval bolest hlavy, pyrexii a nauzeu. Teplota $\geq 37,8$ °C byla pozorována u srovnatelného podílu očkovaných v obou kohortách. Přerušeni očkování v důsledku nežádoucích účinků bylo vzácné (celkem 5/ 2 469). (32)

V klinické studii 020, do které byli zařazeni muži ve věku 16 až 26 let, byl bezpečnostní profil GARDASIL 9 a 4vHPV vakcíny podobný. Po aplikaci vakcíny GARDASIL 9 se oproti podání 4vHPV vakcíny častěji vyskytly nežádoucí účinky související s reakcí v místě vpichu injekce [79,0 % (196/248) vs. 72,2 % (179/248)], ke kterým nejčastěji patřila bolest, otok (obojí bez statistické významnosti výskytu). Celkové nežádoucí účinky související s vakcínou GARDASIL 9, resp. Gardasil uvedlo 23 % (57/248), resp. 21,8 % (54/248) očkovaných. Zvýšenou teplotu $\geq 37,8$ °C mělo 2,8 % (GARDASIL 9), resp. 2,4 % (4vHPV vakcína) očkovaných. Nedošlo k žádnému přerušeni vakcinace pro nežádoucí účinek vakcíny. ((34), NCT02114385)

Vakcína GARDASIL 9 byla u očkovaných jedinců obecně dobře snášena a příznivý profil nežádoucích účinků byl v jednotlivých klinických studiích u GARDASIL 9 podobný jako byl pozorován u 4vHPV vakcíny.

Závažné nežádoucí příhody

Závažné nežádoucí účinky související s vakcínou GARDASIL 9 se vyskytují velmi vzácně.

V klinické studii 001 nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly ve výskytu závažných nežádoucích účinků mezi 9valentní a 4valentní HPV vakcínou, jejich výskyt byl u obou vakcín srovnatelný [2/7 071 (9vHPV vakcína) a 2/7 078 (4vHPV vakcína)]. V klinické studii 002 byl závažný nežádoucí účinek ve spojitosti s vakcínou pozorován u 0,18 % (2/ 3 051) jedinců. V klinické studii 003 a 020 se ve spojitosti s vakcínou GARDASIL 9 nevyskytl žádný závažný nežádoucí účinek.(31,32,34,45)

Obrázek 21: Souhrnný výskyt nežádoucích účinků u jedinců (n = 15 776) očkovaných vakcínou GARDASIL 9 (45)

	All (N = 15 776)		Female Subjects (n = 12 583)		Male Subjects (n = 3 193)	
	Count	%	Count	%	Count	%
With ≥ 1 AEs ^a	14 295	90.6	11 660	92.7	2 635	82.5
Injection-site event ^b	13 372	84.8	11 085	88.1	2 287	71.6
Pain	13 118	83.2	10 937	86.9	2 181	68.3
Mild	8 068	51.1	6 480	51.5	1 588	49.7
Moderate	4 497	28.5	3 942	31.3	555	17.4
Severe	552	3.5	514	4.1	38	1.2
Unknown	1	0.0	1	0.0	0	0.0
Swelling	5 698	36.1	4 918	39.1	780	24.4
Mild (0 to ≤2.5 cm)	3 914	24.8	3 348	26.6	566	17.7
Moderate (>2.5 to ≤5.0 cm)	1 158	7.3	1 036	8.2	122	3.8
Severe (>5.0 cm)	618	3.9	526	4.2	92	2.9
Unknown	8	0.1	8	0.1	0	0.0
Erythema	4 859	30.8	4 145	32.9	714	22.4
Mild (0 to ≤2.5 cm)	3 896	24.7	3 304	26.3	592	18.5
Moderate (>2.5 to ≤5.0 cm)	698	4.4	611	4.9	87	2.7
Severe (>5 cm)	251	1.6	216	1.7	35	1.1
Unknown	14	0.1	14	0.1	0	0.0
Pruritus	636	4.0	594	4.7	42	1.3
Mild	487	3.1	454	3.6	33	1.0
Moderate	138	0.9	130	1.0	8	0.3
Severe	11	0.1	10	0.1	1	0.0
Systemic event ^c	8 183	51.9	6 772	53.8	1 411	44.2
Vaccine-related ^d systemic event	4 217	26.7	3 500	27.8	717	22.5
Headache	2 090	13.2	1 765	14.0	325	10.2
Pyrexia	955	6.1	734	5.8	221	6.9
Nausea	503	3.2	451	3.6	52	1.6
Dizziness	355	2.3	317	2.5	38	1.2
Fatigue	294	1.9	249	2.0	45	1.4
Serious event ^e	356	2.3	310	2.5	46	1.4
Vaccine-related ^d event	7	0.0	6	0.0	1	0.0

Injection-site and systemic AEs shown are those with incidence ≥2% in any vaccination group during the study. N/n = Number of subjects as-treated who received at least 1 dose of the indicated vaccine and had at least 1 follow-up visit for an AE.

a At any time during the study.

b Days 1 to 5 after any vaccination visit.

c Days 1 to 15 after any vaccination visit.

d As determined by the reporting investigator.

e Study vaccination withdrawn.

Data z klinické praxe

Požadavek SÚKL: Tato část by měla zahrnovat informace o údajích účinnosti a bezpečnosti ze současné klinické praxe (např. registry organizované v ČR nebo v zahraničí), pokud jsou taková data dostupná a relevantní pro posuzovaný případ.

Údaje zde uvedené by měly zahrnovat charakteristiky pacientů a odlišnosti oproti klinickým studiím, metodiku sběru dat a jejich vyhodnocení.

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze

Data z reálné klinické praxe pro léčivý přípravek GARDASIL 9 relevantní pro posuzovanou Žádost nejsou v současné chvíli k dispozici.

Literatura

Z uvedených referencí jsou k Žádosti přiloženy full texty, které nejsou knižní publikace, nebo nejsou dostupné on-line

1. Roztočil A. Porodnictví v kostce. GRADA; 2020. 595 p.
2. Roztočil A. Moderní gynekologie. Praha: GRADA; 2011. 528 p.
3. Sehnal B, Rozsypal H, Nipčová M, Sláma J. Prevalence, incidence, perzistence a možnosti přenosu infekce lidským papilomavirem (HPV). Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie. 2017;66:198–209.
4. Karásek L. HPV asociovaná onemocnění – přehledový článek. Vakcinologie [Internet]. 2021;(1). Available from: www.vakcinologieaktualne.cz
5. Jenkins D, Bosch X. Human Papillomavirus. Proving and Using a Viral Cause for Cancer. Academic Press, ISBN: 9780128144862, 0128144866 ; 2019.
6. Státní zdravotní ústav. Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, CEM. HPV, human papillomavirus, lidské papilomaviry. HPV – základní informace. 21. 5. 2019 Dostupné z: <https://szu.gov.cz>.
7. Meites E, Gee J, Unger E, Lauri M. <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-11-human-papillomavirus.html>. 2025. Chapter 11: Human Papillomavirus. Center for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services, April 23, 2024.
8. Petráš M, Adámková V. Rates and predictors of genital warts burden in the czech population. International Journal of Infectious Diseases. 2015 Jul;35:29–33.
9. Formánek M, Zeleník K, Staníková L, Chlíbek R. Recidivující respirační papilomatózy. Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP, Česká vakcinologická společnost. 2021 Jun;1(1).
10. <https://www.cdc.gov/united-states-cancer-statistics/publications/hpv-associated-papillomavirus>. Center for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services; September 18, 2024. Available from: <https://www.cdc.gov/united-states-cancer-statistics/publications/hpv-associated-cancers.html>
11. <https://www.abs.gov.au/ausstats/abs@.nsf/Lookup/by%20Subject/1301.0~2012~Main%20Features~Population%20size%20and%20growth~47> [Internet]. Australian Bureau of Statistics. Population size and growth.
12. Stats Nz. Population [Internet]. [cited 2025 May 16]. Available from: <https://www.stats.govt.nz/topics/population>
13. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. Lancet Glob Health. 2020 Feb 1;8(2):e191–203.
14. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. Lancet Glob Health. 2020 Feb 1;8(2):e191–203.
15. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. J Natl Cancer Inst. 2016 Jun;108.
16. Golusiński W, Leemans CR, Dietz A, Golusiński W, Leemans CR, Dietz A. HPV Infection in Head and Neck Cancer. 1st ed. Cham: Springer International Publishing; 2016. (Recent Results in Cancer Research; vol. 206).
17. Batko S. Role vakcín v prevenci a léčbě nádorů hlavy a krku. Vakcinologie. 2022;(2).
18. Kolombo I, Porš J, Poršová M, Pabišta R, Grubský P, Poněšický J, et al. Human papillomavirus v urologii. Urologie pro praxi [Internet]. 2009;10(6):320–7. Available from: <https://www.medvik.cz/link/bmc10000651>
19. <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/anogenital-warts.htm> [Internet]. Anogenital Warts.

20. Adresa K, Tachezy RR, Šmahelová RJ. Proč vakcinovat chlaPce Proti PaPilomavirům? [Internet]. Vol. 22, Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2021. Available from: www.pediatricpropraxi.cz/Pediatr.praxi2021;22
21. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problém. World Health Organization; 2020. ISBN 978-92-4-001410-7 .
22. Considerations for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Product Choice. Second edition. World Health Organization; 2024. ISBN 978-92-4-010093-0.
23. Chow EPF, Carter A, Vickers T, Fairley CK, McNulty A, Guy RJ, et al. Effect on genital warts in Australian female and heterosexual male individuals after introduction of the national human papillomavirus gender-neutral vaccination programme: an analysis of national sentinel surveillance data from 2004–18. *Lancet Infect Dis.* 2021 Dec;21:1747–56.
24. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html> [Internet]. HPV Vaccine Recommendations. Center for Disease Control and Prevention. U.S. Department of Health and Human Services; July 9, 2024. Last Updated Jan 2025.
25. Elfström KM, Lazzarato F, Franceschi S, Dillner J, Baussano I. Human papillomavirus vaccination of boys and extended catch-up vaccination: Effects on the resilience of programs. *Journal of Infectious Diseases.* 2016 Jan 15;213(2):199–205.
26. SPC přípravku GARDASIL 9. SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků SLP a PZLU. [cit. 15. 2. 2025] Dostupné z https://prehledy.sukl.cz/prehled_leviv.html.
27. GARDASIL 9, European Medicines Agency. Assessment report. EMA/CHMP/76591/2015 . 2015 Mar.
28. Zhai L, Tumban E. Gardasil-9: A global survey of projected efficacy. Vol. 130, *Antiviral Research.* Elsevier B.V.; 2016. p. 101–9.
29. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *The Lancet.* 2017 Nov;390:2143–59.
30. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *New England Journal of Medicine.* 2015 Feb;372:711–23.
31. Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T, et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. *Pediatrics.* 2015 Jul;136:e28–39.
32. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Palefsky JM, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine.* 2015 Nov;33:6892–901.
33. GARDASIL 9. European Medicines Agency. Souhrn zprávy EPAR pro veřejnost. EMA/192711/2016. EMA/H/C/003852 Aktualizace 2016. 2016.
34. Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D, Schuyleman A, Thomas S, Luxembourg A, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine.* 2016 Jul;34:4205–12.
35. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, Munk C, Berger S, Dzabic M, et al. Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: interim analysis after 8 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17:943–9.
36. <https://www.cdc.gov/hpv/hcp/vaccination-considerations/safety-and-effectiveness-data.html> [Internet]. HPV Vaccine Safety and Effectiveness Data. Center for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services; July 8, 2024.
37. <https://www.health.gov.au/topics/immunisation/vaccines/human-papillomavirus-hpv-immunisation-service> [Internet]. 2021. Australian Government Department of Health and Aged Care. HPV (human papillomavirus) vaccine.
38. Gultekin M, Ramirez PT, Broutet N, Hutubessy R. World Health Organization call for action to eliminate cervical cancer globally. Vol. 30, *International Journal of Gynecological Cancer.* BMJ Publishing Group; 2020. p. 426–7.
39. <https://www.hpvvaccine.org.au/> [Internet]. 2025. Australian Cancer Council: The HPV Vaccine.
40. Národní onkologický plán České republiky 2030. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Plán obnovy.
41. Očkovací kalendář pro dospělé – podle věku. Česká vakcinologická společnost. 23.8.2019.

GARDASIL 9, aktivní imunizace proti lidskému papilomaviru, 1. veřejná verze

42. SPC přípravku Cervarix. SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků SLP a PZLU. [cit. 15. 2. 2025].
43. <https://www.sukl.cz/> [Internet]. Seznam cen a úhrad LP/PZLÚ k 1. 2. 2025. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cit. 20. 2. 2025] .
44. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *New England Journal of Medicine*. 2015 Feb;372:711–23.
45. Moreira ED, Block SL, Ferris D, Giuliano AR, Iversen OE, Joura EA, et al. Safety profile of the 9-valent HPV vaccine: A combined analysis of 7 phase III clinical trials. *Pediatrics*. 2016 Aug;138.