



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cervarix Injektionssuspension in einer Fertigspritze
 Cervarix Injektionssuspension in einer Durchstechflasche
 Cervarix Injektionssuspension in einem Mehrdosenbehältnis
 Humaner Papillomvirus-Impfstoff [Typen 16, 18] (rekombinant, adjuvantiert, adsorbiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml) enthält:
 L1-Protein^{2,3,4} vom humanen Papillomvirus¹-Typ 16 20 Mikrogramm
 L1-Protein^{2,3,4} vom humanen Papillomvirus¹-Typ 18 20 Mikrogramm
 1 Humanes Papillomvirus = HPV
 2 Adjuvantiert mit AS04, das enthält:
 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl-lipid A (MPL)³ 50 Mikrogramm
 3 Adsorbiert an wasserhaltiges Aluminiumhydroxid (Al(OH)₃) Gesamt: 0,5 Milligramm Al³⁺
 4 L1-Protein in Form von nicht-infektiösen, virusähnlichen Partikeln (VLPs), hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie unter Verwendung eines Baculovirus-Expressionssystems, für das Hi-5 Rix4446-Zellen, die aus *Trichoplusia ni* gewonnen werden, verwendet werden.
 Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension
 Trübe, weiße Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cervarix ist ein Impfstoff zur Anwendung ab einem Alter von 9 Jahren zur Prävention von prä-malignen ano-genitalen Läsionen der Zervix, Vulva, Vagina und des Anus sowie von Zervix- und Analkarzinomen, die durch bestimmte onkogene humane Papillomviren (HPV) verursacht werden. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für wichtige Informationen zu Daten, die diese Indikation stützen.
 Cervarix sollte gemäß den offiziellen Impfeempfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
 Das Impfschema richtet sich nach dem Alter der zu impfenden Person:
 Siehe Tabelle

Es ist noch nicht bekannt, ob eine Auffrischimpfung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.1).

Es wird empfohlen, dass die Personen, die bereits eine Dosis Cervarix erhalten haben, die komplette Impfserie mit Cervarix abschließen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche (im Alter von unter 9 Jahren)

Cervarix wird nicht zur Anwendung bei Kindern im Alter von unter 9 Jahren empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Immunogenität in dieser Altersgruppe vorliegen.

Art der Anwendung

Cervarix ist intramuskulär in den M. deltoideus zu injizieren (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

Cervarix darf unter keinen Umständen intravasal oder intradermal verabreicht werden. Zur subkutanen Verabreichung von Cervarix liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn Cervarix gleichzeitig mit einem anderen injizierbaren Impfstoff verabreicht wird, sollten die Impfstoffe immer in verschiedene Gliedmaßen verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes stets entsprechende medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten sofort verfügbar sein.

Besonders bei Jugendlichen kann es als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion nach oder sogar vor einer Impfung zu einer Synkope (Ohnmacht) kommen. Diese kann während der Erholungsphase von verschiedenen neurologischen Symptomen wie vo-

rübergehende Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonische Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Es ist wichtig, Maßnahmen zu ergreifen, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

Die Impfung mit Cervarix sollte bei Personen, die an einer akuten, schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung leiden, auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Ein banaler Infekt, wie z.B. eine Erkältung, stellt jedoch keine Kontraindikation für eine Impfung dar.

Der Impfstoff darf unter keinen Umständen intravasal oder intradermal verabreicht werden.

Zur subkutanen Verabreichung von Cervarix liegen keine Daten vor.

Wie alle Impfstoffe, die intramuskulär verabreicht werden, ist Cervarix mit Vorsicht bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer anderen Blutgerinnungsstörung zu verabreichen, da es bei diesen Personen nach intramuskulärer Injektion zu Blutungen kommen kann.

Wie bei jedem Impfstoff wird möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort erzielt.

Cervarix schützt nur vor durch die HPV-Typen 16 und 18 verursachten Erkrankungen und in einem gewissen Umfang vor durch bestimmte andere onkogene HPV-Typen verursachten Erkrankungen (siehe Abschnitt 5.1). Deshalb sind weiterhin geeignete Vorsichtsmaßnahmen gegen sexuelle übertragbare Erkrankungen anzuwenden.

Der Impfstoff ist nur zur Prophylaxe bestimmt und hat keinen Effekt auf aktive HPV-Infektionen oder auf bereits bestehende Erkrankungen. Eine therapeutische Wirkung wurde für den Impfstoff nicht nachgewiesen. Der Impfstoff ist daher nicht zur Behandlung von Zervixkarzinomen oder intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN) indiziert. Der Impfstoff ist außerdem nicht dazu bestimmt, das Fortschreiten von anderen bereits bestehenden HPV-assoziierten Läsionen oder bereits bestehenden Infektionen mit HPV-16 oder HPV-18 oder nicht im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen zu verhindern (siehe Abschnitt 5.1 „Wirksamkeit des Impfstoffes gegen HPV-16/18 bei Frauen mit einer nachgewiesenen HPV-16- oder HPV-18-Infektion zu Studienbeginn“).

Die Impfung ist kein Ersatz für die routinemäßigen Untersuchungen zur Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung. Da kein Impfstoff zu 100% wirksam ist und Cervarix nicht gegen jeden HPV-Typ oder gegen bereits bestehende HPV-Infektionen schützt, bleiben die routinemäßigen Untersuchungen zur Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung sehr wichtig und sollten den lokalen Empfehlungen folgen.

Die Dauer der Schutzwirkung ist noch nicht vollständig bekannt. Die Notwendigkeit und der Zeitpunkt von Auffrischimpfungen sind noch nicht bekannt.

Abgesehen von Frauen mit einer asymptomatischen HIV-Infektion, für die wenige Immunogenitätsdaten zur Verfügung stehen

Alter zum Zeitpunkt der ersten Dosis	Impfschema
9 bis 14 Jahre*	2 Dosen (je 0,5 ml). Die zweite Dosis kann im Abstand von 5 bis 13 Monaten nach der ersten Dosis verabreicht werden.
15 Jahre und älter	3 Dosen (je 0,5 ml) im Monat 0, 1 und 6**

* Wenn die zweite Impfstoffdosis früher als 5 Monate nach der ersten Dosis verabreicht wird, sollte immer eine dritte Dosis gegeben werden.

** Wenn ein flexibles Impfschema notwendig ist, kann die zweite Dosis im Abstand von 1 bis 2,5 Monaten nach der ersten Dosis und die dritte Dosis im Abstand von 5 bis 12 Monaten nach der ersten Dosis verabreicht werden.

(siehe Abschnitt 5.1), liegen zur Anwendung von Cervarix bei Personen mit eingeschränkter Immunantwort, wie Patienten, die eine immunsuppressive Behandlung erhalten, keine Daten vor. Wie bei anderen Impfstoffen wird möglicherweise bei diesen Personen keine ausreichende Immunantwort erzielt.

Es liegen keine Daten zur Sicherheit, Immunogenität oder Wirksamkeit vor, wenn Cervarix während der Impfserie mit anderen HPV-Impfstoffen ausgetauscht wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In allen klinischen Studien wurden Personen, die innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Impfdosis Immunglobuline oder Blutprodukte erhalten hatten, ausgeschlossen.

Verabreichung mit anderen Impfstoffen

Cervarix kann gleichzeitig mit einem Kombinations-Auffrischungsimpfstoff gegen Diphtherie (d), Tetanus (T) und Pertussis (azellulär = pa), mit oder ohne inaktivierten Polio-myelitis (IPV) (dTpa-, dTpa-IPV-Impfstoffe) verabreicht werden, ohne dass es zu einer klinisch relevanten Beeinträchtigung der Antikörperantwort auf eine der in beiden Impfstoffen enthaltenen Komponenten kommt. Nach Verabreichung von Cervarix einen Monat nach Gabe eines dTpa-IPV-Kombinationsimpfstoffes zeigte sich im Vergleich zu der alleinigen Verabreichung von Cervarix eine Tendenz zu niedrigeren Antikörpertitern (GMTs) gegen anti-HPV-16 und anti-HPV-18. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Cervarix kann gleichzeitig mit einem kombinierten Hepatitis A (inaktiviert)- und Hepatitis B (rDNA)-Impfstoff (Twinrix) oder gleichzeitig mit einem Hepatitis B (rDNA)-Impfstoff (Engerix-B) verabreicht werden.

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Cervarix und Twinrix zeigte sich keine klinisch relevante Beeinträchtigung der Antikörperantwort auf die HPV- und Hepatitis-A-Antigene. Die geometrischen Mittelwerte der Anti-HBs-Antikörpertiter waren bei der gleichzeitigen Verabreichung signifikant niedriger; die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist jedoch nicht bekannt, da die Seroprotektionsraten unverändert blieben. Der Anteil der Personen mit einem Anti-HBs-Antikörpertiter von ≥ 10 mI.E./ml betrug 98,3% bei der gleichzeitigen Verabreichung von Cervarix und Twinrix und 100% bei der alleinigen Verabreichung von Twinrix. Vergleichbare Ergebnisse wurden beobachtet, wenn Cervarix gleichzeitig mit Engerix-B verabreicht wurde. 97,9% der Personen erreichten dabei Anti-HBs-Antikörpertiter von ≥ 10 mI.E./ml im Vergleich zu 100% bei alleiniger Verabreichung von Engerix-B.

Wenn Cervarix gleichzeitig mit einem anderen injizierbaren Impfstoff verabreicht wird, sollten die Impfstoffe immer in verschiedene Gliedmaßen verabreicht werden.

Verabreichung mit hormonellen Kontrazeptiva

In klinischen Studien verwendeten ca. 60% der mit Cervarix geimpften Frauen hormo-

nelle Kontrazeptiva. Es gibt keine Hinweise, dass die Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva einen Einfluss auf die Wirksamkeit von Cervarix hat.

Verabreichung mit systemischen immunsuppressiven Arzneimitteln

Siehe Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine spezifischen Studien zur Verabreichung des Impfstoffes an schwangere Frauen durchgeführt. Die Daten, die bei schwangeren Frauen im Rahmen von Schwangerschaftsregistern, epidemiologischen Studien und unbeabsichtigter Verabreichung während klinischer Studien erhoben wurden, sind nicht ausreichend, um darauf zu schließen, ob eine Impfung mit Cervarix einen Einfluss auf das Risiko eines unerwünschten Ausgangs der Schwangerschaft einschließlich Spontanaborts hat.

Jedoch wurde im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms insgesamt von 10.476 Schwangerschaften berichtet, einschließlich 5.387 bei Frauen, die Cervarix erhalten hatten. Insgesamt war der Anteil der schwangeren Frauen mit einem bestimmten Ausgang der Schwangerschaft (z. B. normales Kind, abnormales Kind einschließlich kongenitale Anomalien, Frühgeburt und Spontanaborts) in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Fertilität, Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, die Impfung mit Cervarix während der Schwangerschaft zu vermeiden. Frauen, die schwanger sind oder planen, schwanger zu werden, wird geraten, die Impfung bis nach dem Ende der Schwangerschaft zu verschieben oder auszusetzen.

Stillzeit

Die Auswirkungen auf gestillte Kinder, deren Mütter Cervarix erhalten haben, wurden in klinischen Studien nicht untersucht.

Cervarix sollte während der Stillzeit nur verabreicht werden, wenn die möglichen Vorteile die möglichen Risiken überwiegen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Einige der im Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen können jedoch die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

In klinischen Studien mit Mädchen und Frauen im Alter von 10 bis 72 Jahren (von denen zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie 79,2% im Alter von 10 bis 25 Jahren waren) wurde Cervarix an 16.142 Probandinnen verabreicht, während 13.811 Probandinnen die Kontrolle erhielten. Diese Probandinnen wurden hinsichtlich schwerwiegender Nebenwirkungen über die gesamte Studiendauer beobachtet. In einer vorab definierten Untergruppe von Probandinnen (Cervarix = 8.130 versus Kontrolle = 5.786) wurden die Nebenwirkungen über einen Zeitraum von 30 Tagen nach jeder Impfung untersucht.

In zwei klinischen Studien mit Jungen im Alter von 10 bis 18 Jahren erhielten 2.617 Probanden Cervarix und wurden durch aktive Überwachung der Nebenwirkungen nachverfolgt.

Die häufigste Nebenwirkung, die nach der Verabreichung des Impfstoffes beobachtet wurde, war Schmerzen an der Injektionsstelle (bei 78% aller Impfdosen). Die Mehrzahl dieser Reaktionen war mild oder mäßig und nicht langanhaltend.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, bei denen zumindest ein möglicher Zusammenhang zur Impfung gesehen wird, werden nach Häufigkeiten aufgeführt.

Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:
Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Siehe Tabelle auf Seite 3

In klinischen Studien war das Nebenwirkungsprofil bei Probanden mit vorangegangener oder bestehender HPV-Infektion vergleichbar mit dem bei Probanden, bei denen keine onkogene HPV-DNA nachgewiesen wurde oder die seronegativ für HPV-16- und HPV-18-Antikörper waren.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe
und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51–59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.



Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Klinische Studien		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Infektion der oberen Atemwege
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Gastrointestinale Beschwerden, einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Juckreiz/Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Myalgie
	Häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen, Rötung, Schwellung; Müdigkeit
	Häufig	Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
	Gelegentlich	andere Reaktionen an der Injektionsstelle wie Verhärtung, lokale Parästhesie
Anwendungserfahrung nach der Markteinführung		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt*	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt*	Allergische Reaktionen (einschließlich anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen), Angioödem
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt*	Synkopen oder vasovagale Reaktionen auf die Injektion, manchmal begleitet von tonisch-klonischen Bewegungen (siehe Abschnitt 4.4)

* Da diese Ereignisse spontan berichtet wurden, ist eine verlässliche Abschätzung der Häufigkeit nicht möglich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Papillomvirus-Impfstoffe, ATC-Code: J07BM02

Wirkmechanismus

Cervarix ist ein adjuvanter, nicht-infektöser, rekombinanter Impfstoff, der aus hochgereinigten, virusähnlichen Partikeln (VLPs) des Hauptkapsidproteins L1 der onkogenen HPV-Typen 16 und 18 hergestellt wird. Da die VLPs keine virale DNA enthalten, können sie keine Zellen infizieren, sich nicht vermehren oder Erkrankungen verursachen. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Wirksamkeit der L1-VLP-Impfstoffe hauptsächlich durch die Ausbildung einer humoralen Immunantwort vermittelt wird.

HPV-16 und HPV-18 verursachen schätzungsweise ca. 70 % aller Zervixkarzinome, 90 % aller Analkarzinome, 70 % der HPV-assoziierten hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Vulva und Vagina und 78 % der HPV-assoziierten hochgradigen intraepithelialen Neoplasien des Anus (AIN2/3). Andere onkogene HPV-Typen können ebenfalls ano-genitale Karzinome verursachen (ca. 30 %). HPV-45, -31 und -33 sind die drei häufigsten, nicht im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen, die in Plattenepithelkarzinomen (12,1 %) und Adenokarzinomen (8,5 %) nachgewiesen wurden.

Der Begriff „prä-maligne ano-genitale Läsionen“ in Abschnitt 4.1 entspricht hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN2/3), hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Vulva (VIN2/3), hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Vagina (VaIN2/3) und hochgradigen intraepithelialen Neoplasien des Anus (AIN2/3).

Klinische Studien

Klinische Wirksamkeit bei Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren

Die Wirksamkeit von Cervarix wurde in zwei kontrollierten, doppelblinden, randomisierten klinischen Phase II- und III-Studien mit insgesamt 19.778 Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren untersucht.

Die Phase II-Studie (Studie 001/007) schloss nur Frauen ein, die

- DNA-negativ für die onkogenen HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 waren,
- seronegativ für HPV-16 und HPV-18 waren und
- eine normale Zytologie hatten.

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die Neuinfektion mit HPV-16 und/oder HPV-18. Als zusätzlicher Endpunkt für die Wirksamkeit wurde die persistierende Infektion über einen Zeitraum von 12 Monaten untersucht.

In die Phase III-Studie (Studie 008) wurden Frauen aufgenommen, ohne dass vorher bestimmt wurde, ob eine HPV-Infektion vorliegt, d. h. unabhängig der bestehenden

Zytologie und des serologischen HPV-Status bzw. des HPV-DNA-Status. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit waren mit HPV-16 und/oder HPV-18 (HPV-16/18) assoziierte CIN2+-Läsionen. Intraepitheliale Neoplasien der Zervix, Grad 2 und 3 (CIN2/3) und Adenokarzinom in situ (AIS) wurden in den klinischen Studien als Surrogatmarker für das Zervixkarzinom verwendet. Zu den sekundären Endpunkten zählte eine persistierende HPV-Infektion über einen Zeitraum von 6 und 12 Monaten.

Es zeigte sich, dass eine persistierende HPV-Infektion über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten bei Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren ebenfalls ein relevanter Surrogatmarker für das Zervixkarzinom ist.

Prophylaktische Wirksamkeit gegen HPV-16/18-Infektionen bei für onkogene HPV-Typen negativen Frauen

Nach der Impfung in Studie 001 wurden die Frauen (N = 1.113) bis zu 27 Monate untersucht, um die Wirksamkeit zu bestimmen. Eine Untergruppe von in Studie 001 geimpften Frauen (N = 776) wurde in Studie 007 bis zu 6,4 Jahre (ca. 77 Monate) nach der ersten Dosis (mittlere Nachbeobachtung von 5,9 Jahren) weiter untersucht. In der Studie 001 gab es in der Kontrollgruppe 5 Fälle einer persistierenden HPV-16/18-Infektion über einen Zeitraum von 12 Monaten (4 HPV-16, 1 HPV-18) und 1 Fall von HPV-16 in der Impfstoffgruppe. In der Studie 007 betrug die Wirksamkeit von Cervarix gegen persistierende HPV-16/18-Infektionen über einen Zeitraum von 12 Monaten 100 % (95 % KI: 80,5; 100). Es gab 16 Fälle einer persistierenden HPV-16-Infektion und 5 Fälle einer persistierenden HPV-18-Infektion, alle waren in der Kontrollgruppe.

In der Studie HPV-023 wurden Frauen aus der brasilianischen Kohorte der Studie 001/007 (N=437) bis zu 8,9 Jahre (mittlere Nachbeobachtung; Standardabweichung: 0,4 Jahre) nach der ersten Dosis weiter untersucht. Am Ende der Studie gab es in der Impfstoffgruppe keinen Fall einer HPV-Infektion oder von histopathologischen Läsionen, die mit HPV-16 oder HPV-18 assoziiert waren. In der Placebogruppe gab es 4 Fälle mit einer persistierenden Infektion über einen Zeitraum von 6 Monaten und 1 Fall mit einer persistierenden Infektion über 12 Monate. Die Studie war nicht ausgelegt, um für diese Endpunkte einen Unterschied zwischen der Impfstoff- und der Placebogruppe zu zeigen.

Prophylaktische Wirksamkeit gegen HPV-16/18 bei für HPV-16 und/oder HPV-18 negativen Frauen

In der Studie 008 wurde die primäre Analyse für die Wirksamkeit in der gemäß Protokoll geimpften Kohorte („According to Protocol“) (ATP)-Kohorte: Frauen, die 3 Impfdosen erhielten und die im Monat 0 HPV-DNA-negativ und seronegativ und im Monat 6 HPV-DNA-negativ für den in der Analyse betrachteten HPV-Typ waren) durchgeführt. Diese Kohorte umfasste Frauen mit normaler oder niedriggradiger Zytologie zu Studienbeginn und schloss nur Frauen mit hochgradiger Zytologie (0,5 % der gesamten Population) aus. Die Fallzahlbestimmung für die ATP-

Tabelle 1: Wirksamkeit des Impfstoffes gegen hochgradige Zervixläsionen, die mit HPV-16/18 assoziiert sind (ATP-Kohorte)

HPV-16/18-Endpunkt	ATP-Kohorte ⁽¹⁾		
	Analyse am Studienende ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7.338)	Kontrolle (N = 7.305)	% Wirksamkeit (95 % KI)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7; 98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6; 99,1)

N = Anzahl der Frauen in jeder Gruppe

n = Anzahl der Fälle

⁽¹⁾ ATP-Kohorte: umfasst Frauen, die 3 Impfdosen erhielten und die im Monat 0 HPV-DNA-negativ und seronegativ und im Monat 6 HPV-DNA-negativ für den relevanten HPV-Typ (HPV-16 oder HPV-18) waren.

⁽²⁾ Einschließlich 4 Fälle CIN2+ und 2 Fälle CIN3+, bei denen in der Läsion ein anderer onkogener HPV-Typ neben HPV-16 oder HPV-18 nachgewiesen wurde. Diese Fälle wurden in der Analyse zur HPV-Typ-Zuteilung (siehe im Text auf Seite 4) ausgeschlossen.

⁽³⁾ Mittlere Nachbeobachtung von 40 Monaten nach der 3. Dosis.

Tabelle 2: Wirksamkeit des Impfstoffes gegen virologische Endpunkte im Zusammenhang mit HPV-16/18 (ATP-Kohorte)

HPV-16/18-Endpunkt	ATP-Kohorte ⁽¹⁾		
	Analyse am Studienende ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 7.338)	Kontrolle (N = 7.305)	% Wirksamkeit (95 % KI)
	n/N	n/N	
Persistierende Infektion über einen Zeitraum von 6 Monaten	35/7.182	588/7.137	94,3% (92,0; 96,1)
Persistierende Infektion über einen Zeitraum von 12 Monaten	26/7.082	354/7.038	92,9% (89,4; 95,4)

N = Anzahl der Frauen in jeder Gruppe

n = Anzahl der Fälle

⁽¹⁾ ATP-Kohorte: umfasst Frauen, die 3 Impfdosen erhielten und die im Monat 0 HPV-DNA-negativ und seronegativ und im Monat 6 HPV-DNA-negativ für den relevanten HPV-Typ (HPV-16 oder HPV-18) waren.

⁽²⁾ Mittlere Nachbeobachtung von 40 Monaten nach der 3. Dosis.

Kohorte begann am Tag 1 nach der dritten Impfdosis.

Insgesamt waren 74 % der Frauen negativ für beide HPV-Typen, HPV-16 und HPV-18 (d. h. HPV-DNA-negativ und seronegativ zu Studienbeginn).

Es wurden zwei Analysen der Studie HPV-008 durchgeführt: eine Ereignis-getriggerte Analyse, die durchgeführt wurde, wenn mindestens 36 mit HPV-16/18 assoziierte CIN2+ -Fälle in der ATP-Kohorte aufgetreten waren und eine Analyse am Studienende.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen CIN2+ (primärer Endpunkt) wird in Tabelle 1 gezeigt. In einer ergänzenden Analyse wurde die Wirksamkeit von Cervarix gegen durch HPV-16/18 verursachte CIN3+ untersucht.

Bei der Ereignis-getriggerten Analyse betrug die Wirksamkeit gegen CIN2+ 92,9% (96,1% KI: 79,9; 98,3) und gegen CIN3+ 80% (96,1% KI: 0,3; 98,1). Zusätzlich wurde eine statistisch signifikante Wirksamkeit des Impfstoffes gegen CIN2+, die mit den einzelnen HPV-Typen 16 und 18 assoziiert waren, gezeigt.

Weitere Untersuchungen der Fälle mit mehreren HPV-Typen berücksichtigten die HPV-

Typen, die in mindestens einer der beiden zytologischen Abstriche vor dem Nachweis der Läsion mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nachgewiesen wurden. Zusätzlich wurden die HPV-Typen berücksichtigt, die in der Läsion nachgewiesen wurden, um den (die) HPV-Typ(en), der (die) höchstwahrscheinlich für die Läsion verantwortlich ist, zu bestimmen (HPV-Typ-Zuteilung). Diese Post-hoc-Analyse schloss Fälle (in der Impfstoff- und der Kontrollgruppe) aus, für die kein ursächlicher Zusammenhang mit während der Studie erworbenen HPV-16- oder HPV-18-Infektionen gesehen wurde.

Basierend auf der Post-hoc-Analyse zur HPV-Typ-Zuteilung gab es am Ende der Studie 1 Fall CIN2+ in der Impfstoffgruppe versus 92 Fälle in der Kontrollgruppe (Wirksamkeit 98,9% (95% KI: 93,8; 100)) sowie keinen Fall von CIN3+ in der Impfstoffgruppe versus 22 Fälle in der Kontrollgruppe (Wirksamkeit 100% (95% KI: 81,8; 100)).

Bei der Ereignis-getriggerten Analyse betrug die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen CIN1, die mit HPV-16/18 assoziiert sind, 94,1% in der ATP-Kohorte (96,1% KI: 83,4; 98,5). Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen CIN1+, die mit HPV-16/18 assoziiert sind und die in der ATP-Kohorte beobachtet wurde, betrug 91,7% (96,1% KI:

82,4; 96,7). Bei der Analyse am Studienende betrug die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen mit HPV-16/18 assoziierte CIN1 92,8% (95% KI: 87,1; 96,4) in der ATP-Kohorte.

Bei der Analyse am Studienende gab es in der ATP-Kohorte 2 Fälle von mit HPV-16 oder HPV-18 assoziierten VIN2+ oder ValN2+ in der Impfstoffgruppe und 7 Fälle in der Kontrollgruppe. Die Studie war nicht ausgelegt, um einen Unterschied zwischen der Impfstoff- und der Kontrollgruppe für diese Endpunkte zu zeigen.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen virologische Endpunkte (persistierende Infektion über einen Zeitraum von 6 und 12 Monaten) im Zusammenhang mit HPV-16/18 in der ATP-Kohorte am Ende der Studie wird in Tabelle 2 gezeigt.

Die Wirksamkeit betrug bei der Ereignis-getriggerten Analyse 94,3% (96,1% KI: 91,5; 96,3) gegen eine persistierende Infektion über einen Zeitraum von 6 Monaten und 91,4% (96,1% KI: 89,4; 95,4) gegen eine persistierende Infektion über einen Zeitraum von 12 Monaten.

Wirksamkeit des Impfstoffes gegen HPV-16/18 bei Frauen mit einer nachgewiesenen HPV-16- oder HPV-18-Infektion zu Studienbeginn

Es gibt keinen Nachweis, dass die Frauen vor einer Erkrankung geschützt sind, die durch HPV-Typen verursacht werden, für die sie zu Studienbeginn HPV-DNA-positiv waren. Jedoch sind die Frauen, die bereits vor der Impfung mit einem der in dem Impfstoff enthaltenen HPV-Typen infiziert sind (HPV-DNA-positiv), vor Erkrankungen, die durch den anderen HPV-Typen verursacht werden, geschützt.

Wirksamkeit gegen die HPV-Typen 16 und 18 bei Frauen mit und ohne vorangegangener Infektion oder Erkrankung

Die gesamte geimpfte Kohorte (TVC = „Total Vaccinated Cohort“) umfasste alle Frauen, die mindestens eine Impfdosis erhalten hatten, ungeachtet ihres HPV-DNA-Status, der Zytologie und Serostatus zu Studienbeginn. Diese Kohorte enthielt Frauen mit oder ohne bestehender und/oder vorangegangener HPV-Infektion. Die Fallzahlbestimmung für die TVC-Kohorte begann am Tag 1 nach der ersten Dosis. Die Schätzungen zur Wirksamkeit sind in der TVC-Kohorte niedriger, da diese Kohorte Frauen mit bereits bestehenden Infektionen/Läsionen enthält, und nicht erwartet wird, dass diese durch Cervarix beeinflusst werden. Die TVC-Kohorte entspricht in etwa der allgemeinen Bevölkerung von Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen hochgradige Zervixläsionen, die mit HPV-16/18 assoziiert sind, in der gesamten geimpften Kohorte (TVC) am Ende der Studie wird in Tabelle 3 auf Seite 5 gezeigt.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen virologische Endpunkte (persistierende Infektion über einen Zeitraum von 6 und 12 Monaten) im Zusammenhang mit HPV-16/18 in der TVC-Kohorte am Ende der Studie wird in Tabelle 4 auf Seite 5 gezeigt.



Tabelle 3: Wirksamkeit des Impfstoffes gegen hochgradige Zervixläsionen, die mit HPV-16/18 assoziiert sind (TVC-Kohorte)

HPV-16/18-Endpunkt	TVC-Kohorte ⁽¹⁾		
	Analyse am Studienende ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8.694)	Kontrolle (N = 8.708)	% Wirksamkeit (95 % KI)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7 % (49,6; 69,5)
CIN3+	51	94	45,7 % (22,9; 62,2)

N = Anzahl der Frauen in jeder Gruppe

n = Anzahl der Fälle

⁽¹⁾ TVC-Kohorte: umfasst alle geimpften Frauen, die mindestens eine Impfdosis erhalten hatten, ungeachtet ihres HPV-DNA-Status, der Zytologie und des Serostatus zu Studienbeginn. Diese Kohorte enthält Frauen mit vorbestehenden Infektionen/Läsionen.

⁽²⁾ Mittlere Nachbeobachtung von 44 Monaten nach der 1. Dosis.

Tabelle 4: Wirksamkeit des Impfstoffes gegen virologische Endpunkte im Zusammenhang mit HPV-16/18 (TVC-Kohorte)

HPV-16/18-Endpunkt	TVC-Kohorte ⁽¹⁾		
	Analyse am Studienende ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrolle	% Wirksamkeit (95 % KI)
	n/N	n/N	
Persistierende Infektion über einen Zeitraum von 6 Monaten	504/8.863	1.227/8.870	60,9 % (56,6; 64,8)
Persistierende Infektion über einen Zeitraum von 12 Monaten	335/8.648	767/8.671	57,5 % (51,7; 62,8)

N = Anzahl der Frauen in jeder Gruppe

n = Anzahl der Fälle

⁽¹⁾ TVC-Kohorte: umfasst alle geimpften Frauen, die mindestens eine Impfdosis erhalten hatten, ungeachtet ihres HPV-DNA-Status, der Zytologie und des Serostatus zu Studienbeginn.

⁽²⁾ Mittlere Nachbeobachtung von 44 Monaten nach der 1. Dosis.

Tabelle 5: Wirksamkeit des Impfstoffes gegen hochgradige Zervixläsionen ungeachtet des HPV-DNA-Typs in der Läsion

	Analyse am Studienende ⁽³⁾				
	Cervarix		Kontrolle		% Wirksamkeit (95 % KI)
	N	Fälle	N	Fälle	
CIN2+					
TVC-naive Kohorte ⁽¹⁾	5.466	61	5.452	172	64,9 % (52,7; 74,2)
TVC-Kohorte ⁽²⁾	8.694	287	8.708	428	33,1 % (22,2; 42,6)
CIN3+					
TVC-naive Kohorte ⁽¹⁾	5.466	3	5.452	44	93,2 % (78,9; 98,7)
TVC-Kohorte ⁽²⁾	8.694	86	8.708	158	45,6 % (28,8; 58,7)

N = Anzahl der Frauen in jeder Gruppe

⁽¹⁾ TVC-naive Kohorte: umfasst alle geimpften Frauen (die mindestens eine Impfdosis erhalten hatten) mit normaler Zytologie, und die zu Studienbeginn HPV-DNA-negativ für 14 onkogene HPV-Typen sowie seronegativ für HPV-16 und HPV-18 waren.

⁽²⁾ TVC-Kohorte: umfasst alle geimpften Frauen, die mindestens eine Impfdosis erhalten hatten, ungeachtet ihres HPV-DNA-Status, der Zytologie und des Serostatus zu Studienbeginn.

⁽³⁾ Mittlere Nachbeobachtung von 44 Monaten nach der 1. Dosis.

Allgemeine Auswirkungen des Impfstoffes auf die Krankheitslast durch HPV-Infektionen

In der Studie HPV-008 wurde die Inzidenz von hochgradigen Zervixläsionen zwischen der Impfstoff- und der Kontrollgruppe ungeachtet des HPV-DNA-Typs in der Läsion verglichen. Am Ende der Studie wurde die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen hochgradige Läsionen in der TVC- und TVC-naiven Kohorte gezeigt (siehe Tabelle 5).

Die TVC-naive Kohorte ist eine Untergruppe der TVC-Kohorte, die Frauen mit normaler Zytologie umfasst, und die zu Studienbeginn HPV-DNA-negativ für 14 onkogene HPV-Typen und seronegativ für HPV-16 und HPV-18 waren.

Nach Auswertung der Daten am Ende der Studie reduzierte Cervarix die Anwendung bestimmter Verfahren zur Zervixbehandlung (einschließlich Schlingen-[LEEP], Mes-

ser- oder Laserkonisation) um 70,2 % (95 % KI: 57,8; 79,3) in der TVC-naiven Kohorte und um 33,2 % (95 % KI: 20,8; 43,7) in der TVC-Kohorte.

Wirksamkeit bezüglich Kreuzprotektion

Die Wirksamkeit von Cervarix bezüglich Kreuzprotektion gegen histopathologische und virologische Endpunkte (persistente Infektion) wurde in Studie HPV-008 für 12 nicht im Impfstoff enthaltene onkogene HPV-Typen untersucht. Die Studie war nicht zur Beurteilung der Wirksamkeit gegen Erkrankungen ausgelegt, die durch die einzelnen HPV-Typen verursacht wurden. Die Analyse zum primären Endpunkt war durch multiple Ko-Infektionen in den CIN2+-Läsionen beeinflusst. Anders als histopathologische Endpunkte, sind virologische Endpunkte weniger durch multiple Infektionen beeinflussbar.

Es wurde für HPV-31, HPV-33 und HPV-45 eine konsistente Kreuzprotektion für die Endpunkte persistierende Infektion über einen Zeitraum von 6 Monaten und CIN2+ in allen Studien-Kohorten gezeigt.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen persistierende Infektion über einen Zeitraum von 6 Monaten und CIN2+ am Ende der Studie wird für die einzelnen nicht im Impfstoff enthaltenen onkogenen HPV-Typen in Tabelle 6 auf Seite 6 gezeigt (ATP-Kohorte).

Klinische Wirksamkeit bei Frauen ab 26 Jahren

Die Wirksamkeit von Cervarix wurde in einer doppelblinden, randomisierten Phase III-Studie (HPV-015) bei insgesamt 5.778 Frauen im Alter von 26 bis 72 Jahren (im Mittel 37,0 Jahre) untersucht. Die Studie wurde in Nordamerika, Lateinamerika, Europa und im asiatisch-pazifischen Raum durchgeführt. Die finale Analyse wurde nach Studienabschluss, 7 Jahre nach der 1. Impfung, durchgeführt.

Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus einem virologischen und einem histopathologischen Endpunkt: Eine persistierende Infektion mit HPV-16/18 über einen Zeitraum von 6 Monaten und/oder CIN1+. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde in der ATP-Kohorte für die Wirksamkeit und in der TVC-Kohorte, welche eine Untergruppe von bis zu 15 % Frauen mit einer HPV-assoziierten Infektion oder Erkrankung in der Vergangenheit einschloss (definiert als zwei oder mehrere aufeinanderfolgende anormale Abstriche, anormale Kolposkopie oder Biopsie, oder Behandlung der Zervix nach anormalen Abstrichen oder Kolposkopiebefunden), durchgeführt. Die Einbeziehung dieser Untergruppe ermöglichte die Beurteilung der prophylaktischen Wirksamkeit in einer Population, von der angenommen wird, dass sie die alltägliche Praxis widerspiegelt: Im Allgemeinen erhalten erwachsene Frauen im Alter der Zielgruppe zervikale Vorsorgeuntersuchungen.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes nach Studienabschluss ist in Tabelle 7 auf Seite 7 zusammengefasst.

Es gibt keinen Beleg dafür, ob die Prävention von Infektionen, die mindestens 6 Monate persistieren, ein relevanter Surrogat-

Tabelle 6: Wirksamkeit des Impfstoffes gegen nicht im Impfstoff enthaltene onkogene HPV-Typen

ATP-Kohorte ⁽¹⁾						
HPV-Typ	Persistierende Infektion über einen Zeitraum von 6 Monaten			CIN2+		
	Cervarix	Kontrolle	% Wirksamkeit (95% KI)	Cervarix	Kontrolle	% Wirksamkeit (95% KI)
	n	n		n	n	
HPV-16-verwandte Typen (A9-Spezies)						
HPV-31	58	247	76,8% (69,0; 82,9)	5	40	87,5% (68,3; 96,1)
HPV-33	65	117	44,8% (24,6; 59,9)	13	41	68,3% (39,7; 84,4)
HPV-35	67	56	-19,8% (< 0,0; 17,2)	3	8	62,5% (< 0,0; 93,6)
HPV-52	346	374	8,3% (< 0,0; 21,0)	24	33	27,6% (< 0,0; 59,1)
HPV-58	144	122	-18,3% (< 0,0; 7,7)	15	21	28,5% (< 0,0; 65,7)
HPV-18-verwandte Typen (A7-Spezies)						
HPV-39	175	184	4,8% (< 0,0; 23,1)	4	16	74,9% (22,3; 93,9)
HPV-45	24	90	73,6% (58,1; 83,9)	2	11	81,9% (17,0; 98,1)
HPV-59	73	68	-7,5% (< 0,0; 23,8)	1	5	80,0% (< 0,0; 99,6)
HPV-68	165	169	2,6% (< 0,0; 21,9)	11	15	26,8% (< 0,0; 69,6)
Andere Typen						
HPV-51	349	416	16,6% (3,6; 27,9)	21	46	54,4% (22,0; 74,2)
HPV-56	226	215	-5,3% (< 0,0; 13,1)	7	13	46,1% (< 0,0; 81,8)
HPV-66	211	215	2,3% (< 0,0; 19,6)	7	16	56,4% (< 0,0; 84,8)

n = Anzahl der Fälle

⁽¹⁾ ATP-Kohorte: umfasst Frauen, die 3 Impfdosen erhielten und die im Monat 0 und Monat 6 HPV-DNA-negativ für den relevanten HPV-Typ waren.

Die Grenzwerte des Konfidenzintervalls zur Wirksamkeit des Impfstoffes wurden berechnet. Wenn der untere Grenzwert des Konfidenzintervalls kleiner 0 ist, ist die Wirksamkeit nicht statistisch signifikant.

Die Wirksamkeit gegen CIN3 wurde nur für HPV-31 nachgewiesen und es gibt keinen Beleg für die Wirksamkeit gegen AIS für irgendeinen der HPV-Typen.

marker für die Prävention von Zervixkarzinomen bei Frauen ab einem Alter von 26 Jahren ist.

Die Wirksamkeit gegen \geq ASC-US (anormale Zytologie) einhergehend mit onkogenen Typen, die nicht im Impfstoff enthalten sind, betrug 37,2% (96% KI [21,3; 50,1]) (ATP).

Die Wirksamkeit gegen CIN1+ ungeachtet der HPV-Typen, die in der Läsion nachgewiesen wurden, betrug 22,9% (96,2% KI [4,8; 37,7]) (TVC).

Es gab keinen Beleg für den Schutz von Frauen ab 25 Jahren vor durch HPV verursachte Erkrankungen, die zu Beginn der Studie DNA-positiv waren und/oder eine anormale Zytologie aufwiesen.

Immunogenität

Immunantwort auf Cervarix nach der Grundimmunisierung

Ein minimaler Antikörperspiegel, der durch einen der im Impfstoff enthaltenen HPV-Ty-

pen hervorgerufen und mit einem Schutz gegen CIN Grad 2 oder 3 oder gegen eine persistierende Infektion assoziiert wird, ist für HPV-Impfstoffe nicht definiert.

Die Antikörper-Antwort auf HPV-16 und HPV-18 wurde mit einem typspezifischen, direkten ELISA (Version 2, MedImmune-Methodik, von GSK modifiziert) gemessen, für den gezeigt wurde, dass er mit dem Pseudovirion-basierten Neutralisationstest (PBNA) korreliert.

Die Immunogenität, die durch 3 Dosen Cervarix hervorgerufen wird, wurde bei 5.465 weiblichen Probandinnen im Alter von 9 bis 55 Jahren und über 800 männlichen Probanden im Alter von 10 bis 18 Jahren untersucht.

In klinischen Studien betrug die Serokonversionsrate für die beiden HPV-Typen 16 und 18 bei ursprünglich seronegativen Probanden einen Monat nach der dritten Dosis mehr als 99%. Die durch den Impf-

stoff induzierten geometrischen Mittelwerte (GMT) für IgG waren weit über den Titern, die bei Frauen mit vorangegangenen Infektionen, bei denen die HPV-Infektion ausgeheilt war (natürliche Infektion), beobachtet wurden. Ursprünglich seropositive und seronegative Probanden erreichten vergleichbare Titer nach der Impfung.

Persistenz der Immunantwort auf Cervarix

Die Studie 001/007 mit Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren zum Zeitpunkt der Impfung untersuchte die Immunantwort gegen HPV-16 und HPV-18 bis zu 76 Monate nach der ersten Impfdosis. In Studie 023 (eine Untergruppe von Studie 001/007) wurde die Immunantwort bis zum Monat 113 weiter untersucht. Von 92 Frauen in der Impfstoffgruppe lagen Daten zur Immunogenität im Zeitraum von Monat 107 bis Monat 113 nach der ersten Impfstoffdosis vor (mittlere Nachbeobachtung von 8,9 Jahren). Von diesen Frauen blieben 100% (95% KI: 96,1; 100) im ELISA-Test seropositiv für HPV-16 und HPV-18.

Die durch den Impfstoff induzierten GMTs für IgG für HPV-16 und HPV-18 waren im Monat 7 am höchsten und fielen bis zum Monat 18 auf ein Plateau ab, das bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase im Zeitraum Monat 107 bis Monat 113 konstant blieb. Die ELISA GMTs für HPV-16 und HPV-18 waren am Ende der Nachbeobachtungsphase noch mindestens 10-fach höher als die ELISA GMTs bei Frauen, bei denen eine natürliche HPV-Infektion ausgeheilt war.

In der klinischen Studie 008 war die Immunogenität bis zum Monat 48 vergleichbar mit der Immunantwort, die in der Studie 001 beobachtet wurde. Es wurde ein vergleichbares kinetisches Profil für die neutralisierenden Antikörper beobachtet.

In einer anderen klinischen Studie (Studie 014) mit Frauen im Alter von 15 bis 55 Jahren waren alle Probandinnen nach der dritten Dosis (im Monat 7) seropositiv für HPV-16 und HPV-18. Jedoch waren die GMTs bei Frauen über 25 Jahren niedriger. 470 Frauen (142 im Alter von 15 bis 25 Jahren, 172 im Alter von 26 bis 45 Jahren und 156 im Alter von 46 bis 55 Jahren), die die Studie HPV-014 beendet und das 3-Dosen-Impfschema erhalten hatten, wurden in der Verlängerungsstudie HPV-060 für bis zu 10 Jahre weiter beobachtet. 10 Jahre nach Verabreichung der ersten Dosis waren 100% der Frauen in der Gruppe der 15- bis 25-Jährigen, 99,2% in der Gruppe der 26- bis 45-Jährigen und 96,3% in der Gruppe der 46- bis 55-Jährigen noch seropositiv für HPV-16 und jeweils 99,2%, 93,7% und 83,8% für HPV-18. In allen Altersgruppen blieben die GMTs für HPV-16 mindestens 5- bis 32-fach höher und für HPV-18 mindestens 3- bis 14-fach höher als die GMTs bei Frauen, bei denen für beide HPV-Typen eine natürliche Infektion ausgeheilt war.

Beleg für eine anamnestiche Immunantwort (Immungedächtnis)

In Studie 024 (eine Untergruppe der Studie 001/007) erhielten 65 Frauen eine zusätzliche Impfung Cervarix in einem mittleren Abstand von 6,8 Jahren nach Verabreichung der ersten Impfstoffdosis. Es wurde eine



Tabelle 7: Wirksamkeit des Impfstoffes nach Studienabschluss von Studie HPV-015

Endpunkt	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrolle	% Wirk- samkeit (96,2 % KI)	Cervarix	Kontrolle	% Wirk- samkeit (96,2 % KI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
PI 6M und/ oder CIN1+	7/1.852	71/1.818	90,5 % (78,6; 96,5)	93/2.768	209/2.778	56,8 % (43,8; 67,0)
PI 6M	6/1.815	67/1.786	91,4 % (79,4; 97,1)	74/2.762	180/2.775	60 % (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1.852	6/1.818	83,7 % (< 0,0; 99,7)	33/2.733	51/2.735	35,8 % (< 0,0; 61,0)
ASC-US+	3/1.852	47/1.818	93,8 % (79,9; 98,9)	38/2.727	114/2.732	67,3 % (51,4; 78,5)
PI 6M bei Frauen, die zum Zeit- punkt des Studienstarts seropositiv waren	3/851	13/837	78 % (15,0; 96,4)	42/1.211	65/1.192	38,7 % (6,3; 60,4)
Wirksamkeit bezüglich Kreuzprotektion						
HPV-31 PI 6M	10/2.073	29/2.090	65,8 % (24,9; 85,8)	51/2.762	71/2.775	29 % (< 0,0; 52,5)
HPV-45 PI 6M	9/2.106	30/2.088	70,7 % (34,2; 88,4)	22/2.762	60/2.775	63,9 % (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2.117	23/2.127	78,4 % (39,1; 94,1)	34/2.727	55/2.732	38,7 % (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2.150	23/2.125	78,7 % (40,1; 94,1)	13/2.727	38/2.732	66,1 % (32,7; 84,1)

N = Anzahl der Frauen in jeder Gruppe

n = Anzahl der Frauen in jeder Gruppe, bei denen über mindestens ein Ereignis berichtet wurde
PI 6M = persistierende Infektion über einen Zeitraum von 6 Monaten

KI = Konfidenzintervall

ASC-US = atypische Zellen mit unbekannter Signifikanz (anormale Zytologie)

⁽¹⁾ 3 Impfdosen, DNA-negativ und seronegativ im Monat 0 (sofern nicht näher spezifiziert) und DNA-negativ für den relevanten HPV-Typ (HPV-16 und/oder HPV-18) im Monat 6

⁽²⁾ mindestens 1 Impfdosis im Monat 0, ungeachtet des HPV-DNA- und Serostatus (sofern nicht näher spezifiziert); schließt 15 % Frauen mit einer HPV-Erkrankung/Infektion in der Vorgeschichte ein

anamnestische Immunantwort auf HPV-16 und HPV-18 eine Woche und einen Monat nach der zusätzlichen Impfung beobachtet (gemessen mit ELISA). Die GMTs, die einen Monat nach der zusätzlichen Impfung beobachtet wurden, waren höher als die GMTs einen Monat nach Abschluss der 3-Dosen-Grundimmunisierung.

Übertragbarkeit der Wirksamkeitsdaten von Cervarix von jungen, erwachsenen Frauen auf Mädchen

In einer gepoolten Analyse (HPV-029, HPV-030, HPV-048) waren 99,7 % bzw. 100 % der Mädchen im Alter von 9 Jahren nach der dritten Dosis (im Monat 7) seropositiv für HPV-Typ 16 bzw. 18. Die GMTs waren mindestens 1,4-fach bzw. 2,4-fach höher als bei Mädchen/Frauen im Alter von 10 bis 14 bzw. 15 bis 25 Jahren.

In zwei klinischen Studien (HPV-012 und HPV-013), die bei Mädchen im Alter von 10 bis 14 Jahren durchgeführt wurden, waren alle Probandinnen nach der dritten Dosis (im Monat 7) seropositiv für HPV-Typ 16 und 18. Die GMTs waren mindestens 2-fach höher als bei Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren.

In klinischen Studien (HPV-070 und HPV-048), in denen Cervarix bei Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren in einem 2-Dosen-Impfschema (0, 6 Monate oder 0, 12 Monate) und bei jungen Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren gemäß des Standard-3-Dosen-Impfschemas (0, 1, 6 Monate) verabreicht wurde, waren alle Mädchen/Frauen einen Monat nach der zweiten Dosis seropositiv für HPV-Typ 16 und 18. Die Immunantwort bei Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren nach 2 Dosen war der Immunantwort bei Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren nach 3 Dosen nicht unterlegen.

Auf Grundlage dieser Immunogenitätsdaten kann abgeleitet werden, dass die Wirksamkeit von Cervarix auf Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren übertragbar ist.

Dauer der Immunantwort bei Frauen ab 26 Jahren

In der Phase III-Studie (HPV-015) mit Frauen ab 26 Jahren waren alle Probandinnen einen Monat nach der dritten Dosis seropositiv. Zum Zeitpunkt 84 Monate, d.h. 78 Monate nach Beendigung der vollständigen Impfserie, blieben 99,3 % bzw. 95,9 % der zu Beginn seronegativen Frauen seropositiv für Antikörper gegen HPV-16

bzw. HPV-18. Alle zu Beginn seropositiven Frauen blieben seropositiv für Antikörper gegen HPV-16 und HPV-18.

Die Antikörpertiter waren im Monat 7 am höchsten, fielen dann allmählich bis zum Monat 18 ab und stabilisierten sich auf einem Plateau, das bis zum Monat 84 konstant blieb.

Immunogenität bei Jungen im Alter von 10 bis 18 Jahren

Die Immunogenität bei Jungen wurde in den 2 klinischen Studien HPV-011 (N = 173) und HPV-040 (N = 556) untersucht. Die Daten zeigten bei den männlichen Probanden Immunogenitäten, die mit denen weiblicher Probandinnen vergleichbar waren. In Studie HPV-011 wurden alle Probanden sowohl für HPV-16 als auch für HPV-18 seropositiv, und die GMT-Spiegel waren den in der Studie HPV-012 bei Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren beobachteten GMT-Spiegel nicht unterlegen.

Übertragbarkeit der klinischen Wirksamkeit gegen anale Läsionen und Karzinome

Es wurden keine Wirksamkeitsstudien gegen prä-maligne anale Läsionen mit Cervarix durchgeführt. Studien, die bei Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren (Studie HPV-071) sowie bei Frauen im Alter von 18 bis 45 Jahren (Studie HPV-010) durchgeführt wurden, haben jedoch durchgehend eine höhere Immunantwort mit Cervarix gegenüber dem Vergleichsimpfstoff gezeigt, für den durch aussagekräftige Wirksamkeitsdaten gegen prä-maligne anale Läsionen ein Schutz nachgewiesen wurde.

Immunogenität bei HIV-infizierten Frauen

In der Studie HPV-020, die in Südafrika durchgeführt wurde, erhielten 22 nicht mit HIV infizierte und 42 HIV-infizierte Frauen (klinische Stufe 1 der WHO; ATP-Kohorte für Immunogenität) Cervarix. Alle Frauen waren einen Monat nach der dritten Dosis (im Monat 7) seropositiv für HPV 16 und HPV 18 im ELISA-Test. Die Frauen blieben bis zum Monat 12 seropositiv für Antikörper gegen HPV 16 und HPV 18. Die GMTs scheinen bei HIV-infizierten Frauen niedriger zu sein (nicht überlappendes 95%iges Konfidenzintervall). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Funktionale Antikörper wurden nicht bestimmt. Es liegen keine Informationen zum Schutz vor persistierender Infektion oder präkanzerösen Läsionen bei HIV-infizierten Frauen vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe, lokalen Verträglichkeit, Fertilität, embryo-fetalen und postnatalen Toxizität (bis zum Ende der Stillzeit) lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Serologische Daten bei Ratten lassen vermuten, dass HPV-16- und HPV-18-Antikörper während der Stillzeit über die Milch

übertragen werden. Jedoch ist nicht bekannt, ob die durch den Impfstoff gebildeten Antikörper beim Menschen in die Muttermilch übergehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid (NaCl)
Natriumdihydrogenphosphat-dihydrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
Wasser für Injektionszwecke
Adjuvantien siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Cervarix sollte sobald wie möglich nach Entnahme aus dem Kühlschrank verabreicht werden.

Jedoch wurde Stabilität nachgewiesen, wenn der Impfstoff außerhalb des Kühlschranks bis zu 3 Tage bei Temperaturen von 8°C bis 25°C oder bis zu einem Tag bei Temperaturen von 25°C bis 37°C aufbewahrt wurde. Falls der Impfstoff nicht innerhalb dieses Zeitraums verabreicht wird, ist er zu verwerfen.

Mehrdosenbehältnis

Es wird empfohlen, den Impfstoff nach dem ersten Öffnen sofort zu verabreichen. Wenn der Impfstoff nicht sofort verabreicht wird, sollte er im Kühlschrank (2°C–8°C) gelagert werden. Falls der Impfstoff nicht innerhalb von 6 Stunden verabreicht wird, ist er zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C).
Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Mehrdosenbehältnis

Zur Lagerung nach dem ersten Öffnen siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit Kolbendichtungsstopfen (Butylgummi) mit oder ohne Nadeln.

Packungsgrößen zu 1 und 10 Fertigspritzen mit oder ohne Nadeln.

Durchstechflasche

0,5 ml Suspension (1 Dosis) in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Stopfen (Butylgummi).

Packungsgrößen zu 1, 10 und 100 Durchstechflaschen.

Mehrdosenbehältnis

1 ml Suspension (2 Dosen) in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Stopfen (Butylgummi).

Packungsgrößen zu 1, 10 und 100 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Fertigspritze

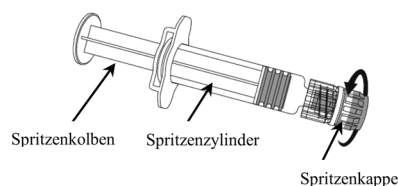
Bei Lagerung der Fertigspritze kann sich eine feine, weiße Ablagerung mit einem klaren, farblosen Überstand bilden. Dies ist jedoch kein Anzeichen für eine Qualitätsminderung.

Vor der Verabreichung ist der Inhalt der Fertigspritze – vor und nach dem Schütteln – per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Wenn solche Abweichungen beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

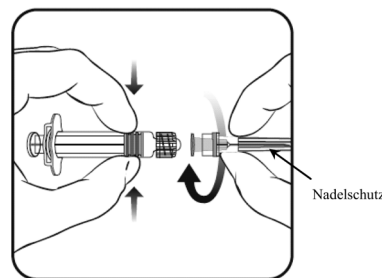
Der Impfstoff ist vor der Verabreichung gut zu schütteln.

Anleitung für die Verabreichung des Impfstoffes in einer Fertigspritze

- Halten Sie den Spritzenzylinder in einer Hand (vermeiden Sie, die Spritze am Kolben zu halten), drehen Sie die Spritzenkappe entgegen dem Uhrzeigersinn ab.



- Um die Nadel an der Spritze anzubringen, drehen Sie die Nadel im Uhrzeigersinn in die Spritze bis sie fest sitzt.



- Entfernen Sie den Nadelschutz, der gelegentlich ein wenig fest sitzen kann.
- Verabreichen Sie den Impfstoff.

Durchstechflasche

Bei Lagerung der Durchstechflasche kann sich eine feine, weiße Ablagerung mit einem klaren, farblosen Überstand bilden. Dies ist jedoch kein Anzeichen für eine Qualitätsminderung.

Vor der Verabreichung ist der Inhalt der Durchstechflasche – vor und nach dem Schütteln – per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Wenn solche Abweichungen beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Der Impfstoff ist vor der Verabreichung gut zu schütteln.

Mehrdosenbehältnis

Bei Lagerung der Durchstechflasche kann sich eine feine, weiße Ablagerung mit einem klaren, farblosen Überstand bilden. Dies ist jedoch kein Anzeichen für eine Qualitätsminderung.

Vor der Verabreichung ist der Inhalt der Durchstechflasche – vor und nach dem Schütteln – per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Wenn solche Abweichungen beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Der Impfstoff ist vor der Verabreichung gut zu schütteln.

Bei Verwendung eines Mehrdosenbehältnisses muss jede Dosis (0,5 ml) mit einer sterilen Nadel und Injektionsspritze entnommen werden, und es sollten Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung einer Kontamination des Inhalts getroffen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Fertigspritze
EU/1/07/419/004
EU/1/07/419/005
EU/1/07/419/006
EU/1/07/419/007
EU/1/07/419/008
EU/1/07/419/009

Durchstechflasche
EU/1/07/419/001
EU/1/07/419/002
EU/1/07/419/003

Mehrdosenbehältnis
EU/1/07/419/010
EU/1/07/419/011
EU/1/07/419/012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. September 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
17. September 2012

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55



Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

**13. IN DEUTSCHLAND VERFÜGBARE
PACKUNGSGRÖSSEN**

EU/1/07/419/008
1 Fertigspritze (ohne Nadel)

EU/1/07/419/009
10 Fertigspritzen (ohne Nadeln)

PAE 21925

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt