

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cervarix® Injektionssuspension in einer Fertigspritze
 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 in einer Fertigspritze
 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 genitalen Läsionen der Zervix, Vulva und Vagina und von Zervixkarzinomen, 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:

Wenn im 2-Dosenschema bei Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren die zweite Impfstoffdosis früher als 5 Monate nach der ersten Dosis verabreicht wird, sollte immer eine dritte Dosis gegeben werden.

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

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

Art der Anwendung

Cervarix wird intramuskulär in die Deltoidregion injiziert (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

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

Die Verabreichung von Cervarix sollte im Falle einer akuten, schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Leichte Infekte, wie eine Erkältung, stellen im Allgemeinen jedoch keine Kontraindikation für eine Impfung dar.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Entscheidung, eine Frau mit Cervarix zu impfen, sollte ihr Risiko für eine frühere HPV-Exposition und den möglichen Nutzen, den sie von der Impfung hat, berücksichtigen.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Gabe 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 vorübergehende Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonische Bewegungen der Glied-

maßen begleitet sein. Es ist wichtig, Maßnahmen zu ergreifen, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

Cervarix darf auf keinen Fall 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 an Personen mit Thrombozytopenie oder einer anderen Blutgerinnungsstörung zu verabreichen, da es bei diesen Personen nach einer intramuskulären Gabe zu Blutungen kommen kann.

Wie bei jedem Impfstoff kann es sein, dass nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort aufgebaut wird.

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 sexuell übertragbare Erkrankungen anzuwenden.

Cervarix ist nur zur Prophylaxe bestimmt und hat keinen Effekt auf aktive HPV-Infektionen oder auf bereits bestehende Erkrankungen. Eine therapeutische Wirkung wurde für Cervarix 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 (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 kann es sein, dass bei diesen Personen keine ausreichende Immunantwort induziert wird.

Es liegen keine Daten zur Sicherheit, Immunogenität oder Wirksamkeit vor, wenn

Alter zum Zeitpunkt der ersten Dosis	Impfschema	Flexibles Impfschema, wenn erforderlich
9 bis 14 Jahre	2 Dosen (je 0,5 ml) im Monat 0 und 6	Zweite Dosis im Abstand von 5 bis 7 Monaten nach der ersten Dosis
15 Jahre und älter	3 Dosen (je 0,5 ml) im Monat 0, 1 und 6	Zweite Dosis im Abstand von 1 bis 2,5 Monaten nach der ersten Dosis Dritte Dosis im Abstand von 5 bis 12 Monaten nach der ersten Dosis

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.

Gabe mit anderen Impfstoffen

Cervarix kann zeitgleich 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 ml.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 ml.E./ml im Vergleich zu 100% bei alleiniger Verabreichung von Engerix-B.

Wenn Cervarix zeitgleich mit einem anderen injizierbaren Impfstoff angewendet wird, sollten die Impfstoffe stets an verschiedenen Injektionsstellen verabreicht werden.

Gabe mit hormonellen Kontrazeptiva

In klinischen Wirksamkeitsstudien verwendeten ca. 60% der mit Cervarix geimpften Frauen hormonelle Kontrazeptiva. Es gibt keine Hinweise, dass die Gabe von hormonellen Kontrazeptiva einen Einfluss auf die Wirksamkeit von Cervarix hat.

Gabe mit systemischen immunsuppressiven Arzneimitteln

Wie bei anderen Impfstoffen ist davon auszugehen, dass bei Patienten, die eine immunsuppressive Behandlung erhalten,

keine ausreichende Immunantwort induziert wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine spezifischen Studien zur Verabreichung des Impfstoffes an schwangere Frauen durchgeführt. 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 Spontanabort) 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).

Diese Daten reichen nicht aus, die Anwendung von Cervarix während der Schwangerschaft zu empfehlen.

Die Impfung sollte daher erst nach Ende der Schwangerschaft durchgeführt werden.

Stillzeit

Die Auswirkungen auf gestillte Kinder, deren Mütter Cervarix erhalten haben, wurde 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.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

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

Die häufigste Nebenwirkung, die nach der Verabreichung des Impfstoffes beobachtet wurde, war Schmerzen an der Injektionsstelle (bei 78% aller Impfdosen). Die Mehr-

zahl dieser Reaktionen waren mild oder mäßig und nicht langanhaltend.

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 $< 1/100$)

• Daten aus klinischen Studien

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:
Gelegentlich: Infektionen der oberen Atemwege

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Schwindel

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Gastrointestinale Symptome, einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Juckreiz/Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria

Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes:

Sehr häufig: Myalgie
Häufig: Arthralgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Schmerzen, Rötung, Schwellung; Müdigkeit
Häufig: Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$)
Gelegentlich: andere Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Verhärtung, lokale Parästhesie

Das Nebenwirkungsprofil war 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.

• Daten nach der Markteinführung

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Lymphadenopathie

Erkrankungen des Immunsystems:

Allergische Reaktionen (einschließlich anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen), Angioödem

Erkrankungen des Nervensystems:

Synkopen oder vasovagale Reaktionen auf die Injektion, manchmal begleitet von tonisch-klonischen Bewegungen (siehe Abschnitt 4.4)

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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Cervarix ist ein adjuvantierter, nicht-infektiöser, 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 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 und 70% der HPV-assoziierten hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Vulva und Vagina.

Andere onkogene HPV-Typen können auch Zervixkarzinome 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 „prämaligene genitale Läsionen“ in Abschnitt 4.1 entspricht hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN2/3), hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Vulva (VIN2/3) und hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Vagina (VaIN2/3).

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 2- und 3-Studien mit insgesamt 19.778 Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren untersucht.

Die Phase 2-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.

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 = 7338)	Kontrolle (N = 7305)	% 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 Seite 4) ausgeschlossen.

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

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 3-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 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-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

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 = 7338)	Kontrolle (N = 7305)	% Wirksamkeit (95% KI)
	n/N	n/N	
Persistierende Infektion (6 Monate)	35/7182	588/7137	94,3% (92,0;96,1)
Persistierende Infektion (12 Monate)	26/7082	354/7038	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

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 = 8694)	Kontrolle (N = 8708)	% 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 n/N	Kontrolle n/N	% Wirksamkeit (95% KI)
Persistierende Infektion (6 Monate)	504/8863	1227/8870	60,9% (56,6;64,8)
Persistierende Infektion (12 Monate)	335/8648	767/8671	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

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-Kettenreak-

tion (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 (Wir-

samkeit 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 Impfstoff-Gruppe und 7 Fälle in der Kontroll-Gruppe. Die Studie war nicht ausgelegt, um einen Unterschied zwischen der Impfstoff- und der Kontroll-Gruppe 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 6-Monate-persistierende Infektion und 91,4% (96,1% KI: 89,4; 95,4) gegen eine 12-Monate-persistierende Infektion.

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,

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⁾	5466	61	5452	172	64,9% (52,7;74,2)
TVC-Kohorte ⁽²⁾	8694	287	8708	428	33,1% (22,2;42,6)
CIN3+					
TVC-naive Kohorte ⁽¹⁾	5466	3	5452	44	93,2% (78,9;98,7)
TVC-Kohorte ⁽²⁾	8694	86	8708	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

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

HPV-Typ	ATP-Kohorte ⁽¹⁾					
	Persistierende Infektion (6 Monate)			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;17,2)	3	8	62,5% (<0;93,6)
HPV-52	346	374	8,3% (<0;21,0)	24	33	27,6% (<0;59,1)
HPV-58	144	122	-18,3% (<0;7,7)	15	21	28,5% (<0;65,7)
HPV-18-verwandte Typen (A7-Spezies)						
HPV-39	175	184	4,8% (<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;23,8)	1	5	80,0% (<0;99,6)
HPV-68	165	169	2,6% (<0;21,9)	11	15	26,8% (<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;13,1)	7	13	46,1% (<0;81,8)
HPV-66	211	215	2,3% (<0;19,6)	7	16	56,4% (<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.

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 4 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 4 gezeigt.

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], Messer- 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 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 5.777

Tabelle 7: Wirksamkeit des Impfstoffes gegen eine persistierende Infektion mit HPV-16/18 über einen Zeitraum von 6 Monaten in der ATP- und TVC-Kohorte

HPV-16/18-Endpunkt	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	Kontrolle	% Wirksamkeit (97,7% KI)	Cervarix	Kontrolle	% Wirksamkeit (97,7% KI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
Persistierende Infektion über einen Zeitraum von 6 Monaten	6/1859	34/1822	82,9% (53,8; 95,1)	71/2767	132/2776	47% (25,4; 62,7)

N = Anzahl der Frauen in jeder Gruppe

n = Anzahl der Frauen in jeder Gruppe, bei denen über mindestens ein Ereignis berichtet wurde

KI = Konfidenzintervall

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

⁽²⁾ Mindestens 1 Impfdosis, ungeachtet des HPV-DNA- und Serostatus im Monat 0

Enthält 15% Frauen mit einer HPV-Erkrankung/Infektion in der Vorgeschichte

Frauen ab 26 Jahren untersucht. Die Studie wurde in Nordamerika, Lateinamerika, Europa und im asiatisch-pazifischen Raum durchgeführt und erlaubte die Aufnahme von Frauen mit einer HPV-Erkrankung/Infektion in der Vorgeschichte. Als alle Frauen den Studienbesuch im Monat 48 abgeschlossen hatten, wurde eine Interimsanalyse durchgeführt.

Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde in der ATP-Kohorte für die Wirksamkeit und in der TVC-Kohorte durchgeführt.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen eine persistierende Infektion mit HPV-16/18 über einen Zeitraum von 6 Monaten (relevanter Surrogatmarker für ein Zervixkarzinom) ist in Tabelle 7 zusammengefasst.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen eine persistierende Infektion über einen Zeitraum von 6 Monaten betrug 79,1% (97,7% KI: 27,6; 95,9) für HPV-31 und 76,9% (97,7% KI: 18,5; 95,6) für HPV-45 in der ATP-Kohorte (3 Impfdosen, DNA-negativ im Monat 0 und 6 für den relevanten HPV-Typ).

Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen eine persistierende Infektion über einen Zeitraum von 6 Monaten betrug 23,2% (97,7% KI: -23,3; 52,5) für HPV-31 und 67,7% (97,7% KI: 35,9; 84,9) für HPV-45 in der TVC-Kohorte.

Immunogenität

Immunantwort auf Cervarix nach der Grundimmunisierung

Ein minimaler Antikörperspiegel, der durch einen der Impfstoff enthaltenen HPV-Typen 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 Mädchen/Frauen im Alter von 9 bis 55 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 Impfdosis 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 gegen 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 Probanden nach der dritten Dosis (im Monat 7) seropositiv für HPV-16 und HPV-18. Jedoch waren die GMTs bei Frauen über 25 Jahren niedriger. Trotzdem blieben alle Probandinnen während der ganzen Nachbeobachtungsphase (bis Monat 18) für beide HPV-Typen seropositiv. Die Antikörperspiegel blieben eine Zehnerpotenz über denen nach einer natürlichen Infektion.

Beleg für eine anamnestiche Immunantwort (Immungedächtnis)

In Studie 024 (eine Untergruppe der Studie 001/007) erhielten 65 Frauen eine zusätz-

liche Impfung Cervarix in einem mittleren Abstand von 6,8 Jahren nach Verabreichung der ersten Impfdosis. Es wurde eine anamnestiche 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, HPV-013), die bei Mädchen im Alter von 10 bis 14 Jahren durchgeführt wurden, waren alle Probanden 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 laufenden klinischen Studien (HPV-070 und HPV-048), in denen Cervarix bei Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren in einem 2-Dosenschema (0, 6 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 nach der zweiten Dosis (im Monat 7) 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.

Immunogenität bei Frauen ab 26 Jahren

In der Phase III-Studie (HPV-015) mit Frauen ab 26 Jahren blieben zum Zeitpunkt 48 Monate, d.h. 42 Monate nach Beendigung der vollständigen Impfschritte, 100% bzw. 99,4% 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 48 konstant blieb.

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, lokaler 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
Adjuvanzen 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

4 Jahre

Cervarix sollte sobald wie möglich nach Entnahme aus dem Kühlschrank verabreicht werden. Jedoch wurde die Stabilität in Einzeldosisbehältnissen 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.

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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

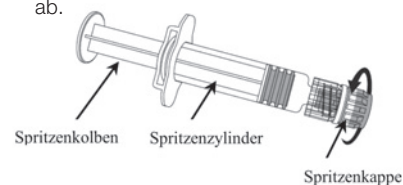
Bei Lagerung der Fertigspritze kann sich eine feine, weiße Ablagerung mit einem klaren, farblosen Überstand bilden. Dies ist jedoch kein Anzeichen für eine Qualitätsminderung.

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.

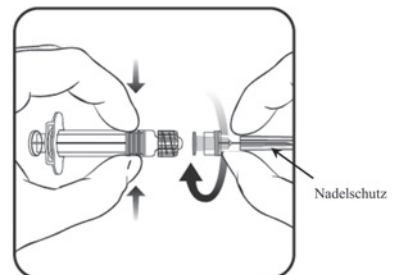
Der Impfstoff ist vor der Verabreichung gut zu schütteln.

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.

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)

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

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

Dezember 2013

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <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 18114

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt