

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Cervarix szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben  
Cervarix szuszpenziós injekció injekciós üvegben  
Cervarix szuszpenziós injekció többadagos tartályban

Humán papillomavírus vakcina [16-os és 18-as típus] (rekombináns, adjuvánssal adszorbeált)

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 adag (0,5 ml) tartalmaz:

Humán papillomavírus <sup>1</sup> 16-os típus L1 protein <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogramm
Humán papillomavírus <sup>1</sup> 18-as típus L1 protein <sup>2,3,4</sup>	20 mikrogramm

<sup>1</sup>Humán papillomavírus = HPV

<sup>2</sup>az AS04 adjuváns tartalmaz:

3- <i>O</i> -dezacil-4'-monofoszforil lipid A (MPL) <sup>3</sup>	50 mikrogramm
------------------------------------------------------------------	---------------

<sup>3</sup> hidratált alumínium-hidroxidhoz (Al(OH) <sub>3</sub> ) kötött	0,5 milligramm Al <sup>3+</sup> összesen
----------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------

<sup>4</sup>L1 fehérje, nem fertőző vírusszerű részecske (VLP) formájában, melyeket rekombináns DNS technológiával állítanak elő egy Baculovírus expressziós rendszer alkalmazásával, amely *Trichoplusia ni*-ből származó Hi-5 Rix4446 sejteket használ fel.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Szuszpenziós injekció.  
Zavaros, fehér szuszpenzió.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Cervarix vakcina 9 éves kortól adva egyes onkogén Humán papillomavírus (HPV) típusok által okozott premalignus anogenitalis laesiók (cervicalis, vulvaris, vaginalis és anális) és a cervix és anális carcinoma prevenciójára szolgál. A javallatot alátámasztó adatokkal kapcsolatos fontos információkért lásd a 4.4 és az 5.1 pontot.

A Cervarix-ot mindig a hivatalos ajánlásokkal összhangban kell alkalmazni.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

### Adagolás

Az oltási rend az oltandó személy életkorától függ.

Életkor az első oltás beadásának idején	Oltás és oltási rend
9 éves kortól betöltött 14 éves korig*	Két 0,5 ml-es adag. A második adag 5-13 hónappal az első adag után.
15 éves kortól és afölött	Három 0,5 ml-es adag a 0., az 1. és a 6. hónapban**.

\*Ha a második adag vakcinát az első adag beadását követő 5. hónap előtt adják be, minden esetben be kell adni egy harmadik adagot is.

\*\*Ha az oltási sorozatban rugalmasságra van szükség, a második adagot be lehet adni 1-2,5 hónappal az első adag után, a harmadik adagot pedig 5-12 hónappal az első adag után.

Az emlékeztető oltás szükségessége nem bizonyított (lásd 5.1 pont).

Azon személyeknél, akik első adagként Cervarix-ot kaptak, ajánlott az oltási sorozatot Cervarix-szal befejezni (lásd 4.4 pont).

### *Gyermekek és serdülők (< 9 éves gyermekek)*

A Cervarix alkalmazása nem javasolt 9 éves életkor alatti gyermekek esetében, tekintettel a biztonságossági és immunogenitási adatok hiányára.

### Az alkalmazás módja

A Cervarix-ot intramuscularis injekció formájában kell beadni a deltoid régióba (lásd 4.4 és 4.5 pont).

A Cervarix semmilyen körülmények között sem alkalmazható intravascularisan vagy intradermalisan. A Cervarix subcutan alkalmazásáról nem állnak rendelkezésre adatok (lásd 4.4 pont).

Ha a Cervarix-ot más, injekcióban beadandó vakcinával egyidőben adják be, a vakcinákat mindig különböző beadási helyre kell beadni (lásd 4.5 pont).

## 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

## 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mint minden injekciós védőoltás esetében, megfelelő orvosi ellátásnak és felügyeletnek mindig rendelkezésre kell állnia a védőoltás beadását követően ritkán jelentkező anafilaxiás reakció kezelésére.

A tűszúrásra adott pszichés válaszként ájulás fordulhat elő bármilyen oltás után vagy akár az oltás előtt is, különösen serdülőknél. Az eszmélet visszanyerése alatt ezt több neurológiai tünet is kísérheti,

mint például átmeneti látászavar, paraesthesia és tonusos-clonusos végtagmozgások. Fontos, hogy az ájuláskor esetlegesen előforduló sérülés elkerülése érdekében a beavatkozások megfelelő helyen történjenek.

A Cervarix beadását el kell halasztani, ha az oltandó akut, magas lázzal járó betegségben szenved. Enyhe fertőzések, például a megfázás esetén azonban az immunizáció nem kontraindikált.

A vakcina semmilyen körülmények között nem adható intravasculárisan vagy intradermálisan. Nem állnak rendelkezésre adatok a Cervarix subcutan alkalmazásáról.

Más, intramuscularisan alkalmazandó oltásokhoz hasonlóan a Cervarix is körültekintéssel alkalmazandó thrombocytopeniában vagy bármilyen véralvadási zavarban szenvedő egyéneknél, mivel intramuscularis alkalmazást követően vérzés léphet fel náluk.

Hasonlóan a többi védőoltáshoz, nem feltétlenül minden oltottnál alakul ki védettséget jelentő immunválasz.

A Cervarix csak a HPV-16 és -18 által okozott betegségekkel, és bizonyos mértékig egyéb onkogén, rokon HPV-típusokkal (lásd 5.1 pont) szemben nyújt védelmet. Ezért a nemi úton terjedő betegségekkel szembeni megfelelő óvintézkedéseket továbbra is alkalmazni kell.

A vakcina csak profilaxis céljára alkalmazható és nincs hatással az aktív HPV-fertőzésekre, illetve a kialakult klinikai betegségre. A vakcina terápiás hatását nem mutatták ki. A vakcina ezért nem javallt méhnyakrák vagy cervicális epitheliális neoplasia kezelésére. Nem javallott továbbá az egyéb HPV-okozta elváltozások, valamint a vakcina által lefedett és le nem fedett típusok okozta fennálló HPV-fertőzések progressziójának megelőzésére (lásd 5.1 pont: „HPV-16/18-fertőzés elleni hatásosság a vizsgálat kezdetén igazoltan HPV 16-os vagy 18-as típusal fertőzött nők körében”).

Az oltás nem pótolja a méhnyak rutinszerű szűrővizsgálatát. Mivel egyetlen vakcina sem 100%-ban hatásos és a Cervarix nem nyújt védelmet minden HPV-típussal, illetve a már fennálló HPV-fertőzésekkel szemben, a méhnyak rutin szűrővizsgálata továbbra is kritikus fontosságú marad és követnie kell a helyi ajánlásokat.

A védettség időtartama jelenleg nem teljesen ismert. Az emlékeztető oltás(ok) megfelelő időzítését, illetve szükségességét még nem állapították meg.

A tünetmentes, humán immundeficiencia vírussal (HIV) fertőzött személyek kivételével, akiknél korlátozott mennyiségű immunogenitási adat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont), nincsenek adatok a Cervarix alkalmazásáról károsodott immunitású egyéneknél, pl. immunszuppresszív kezelés alatt álló betegeknek. Más vakcinákhoz hasonlóan előfordulhat, hogy ezen egyénekben nem alakul ki megfelelő immunválasz.

Nem állnak rendelkezésre olyan biztonságossági, immunogenitási és hatékonysági adatok, amelyek alátámasztanák a Cervarix más HPV vakcinával történő kicserélhetőségét.

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Az összes klinikai vizsgálatból kizárták azokat az egyéneket, akik az első oltás beadását megelőző 3 hónapban immunoglobulint vagy véreredetű készítményt kaptak.

##### Más védőoltásokkal történő alkalmazás

A Cervarix együtt adható olyan kombinált emlékeztető oltással, amely diphtheriát (d), tetanust (T) és pertussist (acelluláris) (pa) tartalmaz, inaktivált poliomyelitisszel (IPV) együtt vagy anélkül (dTpa, dTpa-IPV vakcinák). Együttadás esetén nem mutattak ki klinikailag jelentős kölcsönhatást a szervezetnek a vakcinák bármely összetevőjére adott antitest válaszában. Kombinált dTpa-IPV vakcinaszorozat után egy hónappal adott Cervarix tendenciájában alacsonyabb HPV-16 és HPV-18

ellenes geometrikus átlag títert mutatott az önmagában adott Cervarix-szal szemben. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

A Cervarix adható együtt kombinált hepatitis A (inaktivált) és hepatitis B (rDNS) oltással (Twinrix) vagy hepatitis B (rDNS) oltással (Engerix-B).

A Cervarix Twinrix-szel történt együttes adásakor nem volt klinikailag releváns interferencia a HPV-re adott antitestválasz és a hepatitis A-antigének között. Az anti-HB-antitest-koncentráció geometriai átlaga együttes adáskor lényegesen alacsonyabb volt, de ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert, mivel a szeroprotekciós ráta változatlan maradt. Az együttes oltásban részesültek 93,3%-ánál, a csak Twinrix oltást kapók pedig 100%-ánál mértek anti-HB  $\geq 10$  mNE/ml értéket. Hasonló eredményt kaptak amikor a Cervarix-ot Engerix-B-vel adták együtt, az oltottak 97,7%-ánál anti-HB-szint  $\geq 10$  mNE/ml alakult ki, míg a csak Engerix-B-vel oltottaknál ez az érték 100% volt.

Amennyiben a Cervarix-ot más oltással egyidőben akarják beadni, az oltásokat mindig eltérő oltási helyre szabad csak beadni.

#### Hormonális fogamzásgátlókkal történő alkalmazás

A klinikai vizsgálatokban a Cervarix-ot kapó nők megközelítőleg 60%-a alkalmazott hormonális fogamzásgátlót. Nincs bizonyíték arra, hogy a hormonális fogamzásgátlók alkalmazása befolyásolná a Cervarix hatékonyságát.

#### Szisztémásan ható immunszuppresszív szerekkel történő alkalmazás

Lásd 4.4 pont.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

A védőoltással nem végeztek specifikus vizsgálatokat terhes nők bevonásával. A terhes nőkre vonatkozóan a terhességi regiszterekből, epidemiológiai vizsgálatokból és a klinikai vizsgálatok alatti véletlen expozíció kapcsán összegyűjtött adatok nem elégségesek annak eldöntésére, hogy a Cervarix-szal való oltás befolyásolja-e a terhesség nemkívánatos kimenetelének a kockázatát, beleértve a spontán vetélést is.

Mindazonáltal az engedélyezés előtti klinikai fejlesztési program során összesen 10 476 terhességet jelentettek, beleértve azt az 5387 nőt is, akik Cervarix oltásokat kaptak. Általánosságban elmondható, hogy azon terhesek aránya, akiknél a terhesség specifikus kimenetelét tapasztalták (pl. egészséges újszülött, rendellenes újszülött – beleértve a veleszületett fejlődési rendellenességeket, koraszülést, spontán abortuszt) hasonló volt a kezelési csoportokban.

Az állatkísérletek nem jeleztek a fertilitásra, a terhességre, az embrionális/foetális fejlődésre, a szülésre vagy a posztnatális fejlődésre gyakorolt, közvetlen vagy közvetett károsító hatásokat (lásd 5.3 pont).

Elővigyázatosságból a Cervarix alkalmazását ajánlatos kerülni a terhesség alatt. Terhes vagy terhességet tervező nőknél javasolt az oltást elhalasztani vagy megszakítani az oltási sorozatot a terhesség végéig.

#### Szoptatás

Klinikai vizsgálatokban nem tanulmányozták a szoptató anyáknak adott Cervarix hatását a szoptatott csecsemőkre.

Szoptatás idején a Cervarix csak akkor alkalmazandó, ha a lehetséges előnyök meghaladják a potenciális kockázatokat.

## Termékenység

Termékenységi adatok nem állnak rendelkezésre.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A 4.8 pont, „Nemkívánatos hatások, mellékhatások” alatt említett néhány hatás azonban ideiglenesen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### **A biztonságossági profil összefoglalása**

Klinikai vizsgálatokba 10 és 72 év közötti lányokat és nőket vontak be (79,2%-uk életkora 10 és 25 év közötti volt a vizsgálatba való belépéskor), ezek közül 16 142 részesült Cervarix oltásban, míg 13 811 kontroll anyagot kapott. Ezen egyéneknél a vizsgálat teljes időtartama alatt követték a súlyos nemkívánatos események előfordulását. Az oltottak egy előre meghatározott alcsoportjánál (Cervarix = 8130 vs kontroll = 5786) a nemkívánatos eseményeket minden injekció beadását követően 30 napig követték. Két klinikai vizsgálatba 10 és 18 év közötti férfiakat vontak be, ezek közül 2617 férfi részesült Cervarix oltásban, és aktív biztonságossági surveillance-szel követték őket.

A vakcina beadását követően észlelt leggyakoribb mellékhatás az oltás helyén fellépő fájdalom volt, ami az összes adag 78%-ának beadása után fordult elő. Ezen reakciók többsége enyhe vagy közepes súlyosságú volt és nem voltak tartósak.

#### **A mellékhatások táblázatos felsorolása**

Gyakoriság szerint osztályozták azokat a nemkívánatos hatásokat, amelyeknél felmerült annak a lehetősége, hogy kapcsolatban állhatnak a védőoltással.

Az előfordulási gyakoriságok:

Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ )

Gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )

Nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ )

<b>Szervrendszer</b>	<b>Gyakoriság</b>	<b>Mellékhatások</b>
<b>Klinikai vizsgálatok</b>		
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nem gyakori	Felső légúti fertőzések
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Nem gyakori	Szédülés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Emésztőrendszeri tünetek, így hányinger, hányás, hasmenés és hasi fájdalom
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Viszketés/pruritus, bőrkiütés, urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Izomfájdalom
	Gyakori	Ízületi fájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók, így fájdalom, bőrpír, duzzanat, fáradékonyság
	Gyakori	Láz ( $\geq 38^\circ\text{C}$ )

	Nem gyakori	Az injekció beadásának helyén fellépő egyéb reakciók, pl. induratio, helyi paraesthesia
<b>Posztmarketing tapasztalat</b>		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert*	Lymphadenopathia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert*	Allergiás reakciók (anaphylaxiás és anaphylactoid reakciókat is beleértve), angiooedema
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert*	Az injekció kiváltotta ájulás vagy vasovagalis válasz, néha tonusos-clonusos mozgások kíséretében (lásd 4.4 pont).

\*Mivel ezeket az eseményeket spontán jelentették, gyakoriságukat nem lehet megbízható módon megbecsülni.

Klinikai vizsgálatok során hasonló biztonságossági profilt figyeltek meg azoknál az egyéneknél, akiknek korábban vagy a vizsgálat idején HPV-fertőzésük volt, összehasonlítva az onkogén HPV DNS-negatív vagy HPV-16 és HPV-18 antitestre szeronegatív egyénekkel.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### **4.9 Túlادagolás**

Túlادagolásról nem számoltak be.

### **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

#### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Vakcinák, Papillomavírus vakcinák, ATC kód: J07BM02

#### Hatásmechanizmus

A Cervarix adjuvált, nem fertőző, rekombináns vakcina, amelyet az onkogén HPV 16-os és HPV 18-as típusok jellemző L1 kapszid-proteinjeiből álló, nagymértékben tisztított vírusszerű részecskékből (VLP) állítanak elő. Mivel a VLP-k nem tartalmaznak virális DNS-t, nem képesek megfertőzni a sejteket, szaporodni vagy betegséget okozni. Állatkísérletekben kimutatták, hogy az L1 VLP vakcinák elsősorban egy humorális immunválasz kialakulása révén fejtik ki hatásukat.

Becslések szerint a HPV 16-os és 18-as típus felelős a méhnyakrák esetek kb. 70%-áért; az anális carcinoma esetek 90%-áért; a HPV-vel összefüggő magas gradusú vulvaris és vaginalis intraepithelialis neoplasiák 70%-áért és a HPV-vel összefüggő magas gradusú anális (AIN 2/3) intraepithelialis neoplasiás esetek 78%-áért.

Egyéb onkogén HPV-típusok szintén okozhatnak anogenitalis rákokat (kb. 30% arányban). A HPV-45, -31 és -33 a három leggyakoribb, vakcina által le nem fedett típus, amelyeket a laphám eredetű méhnyakrákokban (12,1%) és az adenocarcinomákban (8,5%) kimutattak.

A 4.1 pontban szereplő „pre malignus anogenitalis laesiók” kifejezés a magas gradusú Cervicalis Intraepithelialis Neoplasiának (CIN2/3), a magas gradusú vulvaris intraepithelialis neoplasiának (VIN2/3), a magas gradusú vaginalis intraepithelialis neoplasiának (VaIN2/3) és a magas gradusú anális intraepithelialis neoplasiának (AIN 2/3) felel meg.

## Klinikai vizsgálatok

### Klinikai hatásosság 15–25 éves nőknél

A Cervarix hatékonyságát két kontrollos, kettős vak, randomizált, II. és III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték, amelyekbe összesen 19 778, 15 és 25 év közötti életkorú nőt vontak be.

A fázis II vizsgálatba (001/007 jelzésű vizsgálat) kizárólag olyan nőket vontak be,

- akiknél az onkogén HPV DNS-tesztek a 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 és 68 típusokra vonatkozóan negatívak voltak,
- akik HPV-16 és 18-ra nézve szeronegatívak voltak,
- akik citológiai lelete negatív volt.

Az elsődleges hatékonysági végpont a HPV-16 és/vagy HPV-18 fertőzés incidenciája volt. A 12 hónapig tartó perzisztens fertőzést hatékonysági kiegészítő végpontként értékelték.

A III. fázisú vizsgálatba (008 jelzésű vizsgálat) a nőket a HPV-fertőzés jelenlétére vonatkozó előzetes szűrés nélkül, azaz a kiindulási citológiai és HPV szerológiai vizsgálat, valamint a DNS-státusz eredményére való tekintet nélkül vonták be.

Az elsődleges hatékonysági végpont a HPV-16 és/vagy HPV-18 (HPV-16/18) függő CIN2+ képezte.

Klinikai vizsgálatokban a méhnyakrák pótmarkereként a 2. és 3. fokozatú (CIN 2/3) Cervicalis Intraepithelialis Neoplasiát (CIN) és az in situ adenocarcinomát (AIS) használták.

A másodlagos végpontok közé tartozott a 6, illetve 12 hónapja perzisztáló fertőzés.

A legalább 6 hónapja perzisztáló fertőzésről szintén kimutatták, hogy a méhnyakrák releváns pótmarkere a 15-25 éves nőknél.

### HPV-16/18 fertőzés elleni profilaktikus hatékonyság egy onkogén HPV-típusoknak korábban ki nem tett populációban

A 001 jelzésű vizsgálatban a nőket (N=1113) védőoltásban részesítették, majd a hatásosságot legfeljebb 27 hónapon keresztül értékelték. A 001 jelzésű vizsgálatban vakcinált nők egy alcsoportját (N=776) a 007 jelzésű vizsgálatban az első vakcina-adagtól számított 6,4 éven át (körülbelül 77 hónap) követték (az átlagos követési idő 5,9 év volt). A 001 jelzésű vizsgálatban öt esetben észleltek 12 hónapja fennálló HPV-16/18 fertőzést a kontrollcsoportban (ebből 4 HPV-16; 1 pedig HPV-18 volt), és egy HPV-16 esetet a vakcinált csoportban. A 007 jelzésű vizsgálatban a Cervarix hatékonysága 100%-os volt (95%-os CI: 80,5; 100) a 12 hónapon át fennálló HPV-16/18 fertőzéssel szemben. Tizenhat esetben észleltek perzisztáló HPV-16 infekciót, öt esetben pedig perzisztáló HPV-18 infekciót - mindegyik eset a kontrollcsoportban fordult elő.

A HPV-023 vizsgálatban az első adagot követően a 001/007 vizsgálat brazíliai kohorszának résztvevőit (N = 437) követték átlagosan 8,9 éven át (szórás: 0,4 év). A vizsgálat befejezésekor a HPV-023 vizsgálatban, a vakcinált csoportban nem észleltek HPV-16-tal, illetve HPV-18-cal összefüggő fertőzést vagy hisztopatológiai elváltozást. A placebocsoportban négy, 6 hónapon át tartó és egy, 12 hónapon át tartó fertőzések fordultak elő. A vizsgálat nem rendelkezett megfelelő statisztikai erővel ahhoz, hogy ezekben a végpontokban igazolja a különbséget a vakcinált és a placebocsoport között.

### Profilaktikus hatékonyság HPV-16/18 ellen HPV-16 és/vagy HPV-18 fertőzésnek ki nem tett nőknél

A HPV-008 jelzésű vizsgálatban elsődleges hatásossági elemzést végeztek a protokoll szerint kezelt kohorszban (According to Protocol avagy ATP kohorsz: olyan nőkből áll, akik 3 vakcina dózist kaptak és az elemzésben vizsgált HPV-típusra nézve DNS-negatívak, valamint szeronegatívak voltak a 0. hónapban és DNS-negatívak maradtak a 6. hónapban). Ebben a kohorszban a kiindulási időpontban normális és alacsony fokú (low-grade) citológiájú nők szerepeltek. Csak a nagyfokú citológiájú nők kerültek kizárára (a teljes populáció 0,5%-a). Az ATP kohorszban az esetszámlálás a harmadik vakcina dózis beadását követő 1. napon kezdődött.

Összességében a beválogatott nők 74%-a volt HPV-16- és HPV-18-negatív (vagyis DNS-negatív és szeronegatív a vizsgálatba való belépésnél).

A HPV-008 vizsgálat két analízisét végezték el: egy esemény-vezérelt analízist végeztek akkor, amikor legalább 36 HPV-16/18 fertőzéshez kapcsolható CIN2+ eset halmozódott fel az ATP kohorszban, továbbá elvégezték a vizsgálatot záró analízist is.

A vakcina hatásosságát a CIN 2+ elsődleges végpontban a vizsgálat zárásakor az 1. táblázat mutatja. Egy kiegészítő elemzésben értékelték a Cervarix hatásosságát a HPV-16/18 által okozott CIN3+ végpontban.

**1. táblázat: A vakcina HPV-16/18 fertőzéssel kapcsolatos magas gradusú cervicalis laesiók elleni hatékonysága (ATP kohorsz)**

HPV-16/18 végpont	ATP kohorsz <sup>(1)</sup>		
	Vizsgálatot záró analízis <sup>(3)</sup>		
	Cervarix (N = 7338)	Kontrollcsoport (N = 7305)	% Hatásosság (95%-os CI)
	n <sup>(2)</sup>	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6;99,1)

N = az egyes vizsgálati csoportokba bevont személyek száma  
n = esetszám

<sup>(1)</sup> ATP: olyan nők csoportja, akik 3 oltást kaptak, és akik a releváns HPV-típusokkal (HPV-16 és HPV-18) szemben a 0. hónapban DNS-negatívak és szeronegatívak, illetve a 6. hónapban DNS-negatívak voltak.

<sup>(2)</sup> 4 CIN 2+, valamint 2 CIN 3+ esetet foglal magában, amelynél a laesióban egy másik onkogén HPV-típust azonosítottak az egyidejűleg kimutatott HPV-16 és HPV-18 mellett. Ezeket az eseteket kizárták a HPV-hozzárendelési elemzésből (lásd a táblázat alatt).

<sup>(3)</sup> átlagban 40 hónapos követési idő a 3. dózis után

Az esemény-vezérelt analízisben a CIN2+ elleni hatásosság 92,9% (96,1%-os CI: 79,9;98,3), míg CIN3+ ellen 80% (96,1%-os CI: 0,3;98,1) volt. Ezen felül a vakcina HPV-16 és HPV-18 CIN2+ elleni statisztikailag szignifikáns hatásosságát egyenként is igazolták.

A többféle HPV-típussal fertőzött esetek további vizsgálatában a laesio kialakulásáért legvalószínűbben felelőssé tehető HPV-típusok megállapítása (HPV-hozzárendelés) céljából azokat a HPV-típusokat vették figyelembe, amelyeket a két korábbi citológiai minta legalább egyikében polimeráz láncreakcióval (PCR) azonosítottak azon típusokon felül, amelyeket a laesióban mutattak ki. Ez a post hoc analízis kizárta azokat az eseteket (mind az oltásban részesült, mind a placebo-csoportban), amelyeket nem tekintettek ok-okozati kapcsolatban állónak a vizsgálat idején bekövetkezett HPV-16 vagy HPV-18 fertőzéssel.

A HPV-típus hozzárendelési post hoc analízisben 1 CIN2+ eset volt a vakcinált csoportban, szemben a kontrollcsoportban észlelt 92 esettel (hatásosság 98,9% (95%-os CI: 93,8;100)), míg CIN3+ eset nem volt a vakcinált csoportban, szemben a kontrollcsoport 22 esetével (hatásosság 100% (95%-os CI: 81,8;100)) a vizsgálatot záró analízisben.

Az esemény-vezérelt analízisben a vakcina ATP kohorszban megfigyelt hatásossága a HPV-16/18 fertőzéssel összefüggő CIN1 ellen 94,1% (96,1%-os CI: 83,4;98,5) volt. A vakcina ATP kohorszban megfigyelt hatásossága a HPV-16/18 fertőzéssel összefüggő CIN1+ ellen 91,7% (96,1%-os CI: 82,4;96,7) volt. A vizsgálatot záró analízisben a vakcina ATP kohorszban megfigyelt hatásossága a HPV-16/18 fertőzéssel összefüggő CIN1 ellen 92,8% (95%-os CI: 87,1;96,4) volt.

A vizsgálati elemzés végén a vakcina-csoportban 2, míg a kontrollcsoportban 7 HPV-16-tal vagy HPV-18-cal összefüggő VIN2+ vagy VaIN2+ esetet figyeltek meg az ATP-kohorszban. A vizsgálat nem rendelkezett olyan statisztikai erővel, hogy ezekben a végpontokban bizonyítsa a különbséget a vakcina- és a kontrollcsoport között.

A vakcina HPV-16/18-cal kapcsolatos virológiai végpontokban (6, illetve 12 hónapos perzisztáló fertőzés) az ATP kohorszban megfigyelt hatásosságát a vizsgálat zárásakor a 2. táblázat mutatja.



**2. táblázat: A vakcina hatásossága HPV-16/18 fertőzéssel kapcsolatos virológiai végpontokban (ATP kohorsz)**

HPV-16/18 végpont	ATP kohorsz <sup>(1)</sup>		
	Vizsgálatot záró analízis <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 7338)	Kontrollcsoport (N = 7305)	% Hatásosság (95%-os CI)
	n/N	n/N	
<b>6 hónapja perzisztáló fertőzés</b>	35/7182	588/7137	94,3% (92,0;96,1)
<b>12 hónapja perzisztáló fertőzés</b>	26/7082	354/7038	92,9% (89,4;95,4)

N = az egyes vizsgálati csoportokba bevont személyek száma  
n = esetszám  
(<sup>1</sup>) ATP: olyan nők csoportja, akik 3 oltást kaptak, és akik a releváns HPV-típusokkal (HPV-16 és HPV-18) szemben a 0. hónapban DNS-negatívak és szeronegatívak, illetve a 6. hónapban DNS-negatívak voltak.  
(<sup>2</sup>) átlagban 40 hónapos követési idő a 3. dózis után

Az esemény-vezérelt analízisben a hatásosság a 6 hónapja perzisztáló fertőzés ellen 94,3% (96,1%-os CI:91,5;96,3), a 12 hónapja perzisztáló fertőzés ellen 91,4% volt (96,1%-os CI: 89,4;95,4).

HPV-16/18-fertőzés elleni hatásosság a vizsgálat kezdetén igazoltan HPV 16-os vagy 18-as típusal fertőzött nők körében

Nem volt a HPV-típusok által okozott betegség elleni védelemre utaló bizonyíték azon személyeknél, akik már a vizsgálatba való belépéskor HPV-pozitívak voltak. Ugyanakkor az egyik, vakcina által lefedett HPV-típussal már fertőzött (HPV DNS-pozitív) személyek védettekké váltak a másik, vakcinával lefedett HPV-típus által okozott klinikai betegséggel szemben.

Hatásosság a HPV-16 és -18 típus ellen, ha korábban bekövetkezett vagy nem következett be fertőzés vagy betegség

A Teljes Beoltott Kohorsz (TVC, Total Vaccinated Cohort) minden résztvevőt magában foglalt, aki legalább egy vakcina dózisban részesült, függetlenül a kiindulási időpontban megállapított HPV-DNS-státuszától, citológiai eredményétől és szerológiai státuszától. Ez a kohorsz jelenleg/korábban bekövetkezett HPV-fertőzött, illetve nem fertőzött nőket foglalt magában. A TVC-ben az esetszámlálás az első dózis beadását követő 1. napon kezdődött.

A vakcina HPV-16/HPV-18-cal összefüggő magas gradusú cervicalis laesiók TVC kohorszban megfigyelt hatásosságát a vizsgálat zárásakor a 3. táblázat mutatja.

**3. táblázat: A vakcina hatásossága a HPV-16/HPV-18-cal összefüggő magas gradusú cervicalis laesiók ellen (TVC)**

HPV-16/18 végpont	TVC <sup>(1)</sup>		
	Vizsgálatot záró analízis <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 8694)	Kontrollcsoport (N = 8708)	% Hatásosság (95%-os CI)
	n	n	
<b>CIN2+</b>	90	228	60,7% (49,6;69,5)
<b>CIN3+</b>	51	94	45,7% (22,9;62,2)

N = az egyes vizsgálati csoportokba bevont személyek száma  
n = esetszám  
(<sup>1</sup>) TVC: magában foglal minden beoltott vizsgálati alanyt (aki legalább egy vakcina dózist kapott), a kiindulási HPV DNS státuszától, citológiától és szerostátuszától függetlenül. Ebbe a kohorszba tartoznak azok a nők, akiknél korábban fennálló fertőzések/laesiók álltak fenn.  
(<sup>2</sup>) átlagban 44 hónapos követési idő az 1. dózis után

A vakcina HPV-16/18-cal összefüggő virológiai végpontokban (6 hónapja, ill. 12 hónapja perzisztáló fertőzés) megfigyelt hatásosságát a vizsgálat zárásakor a 4. táblázat mutatja.

**4. táblázat: A vakcina hatásossága a HPV-16/18-cal összefüggő virológiai végpontokban (TVC)**

HPV-16/18 végpont	TVC <sup>(1)</sup>		
	Vizsgálatot záró analízis <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Kontrollcsoport	% Hatásosság (95%-os CI)
	n/N	n/N	
<b>6 hónapja perzisztáló fertőzés</b>	504/8863	1227/8870	60,9% (56,6;64,8)
<b>12 hónapja perzisztáló fertőzés</b>	335/8648	767/8671	57,5% (51,7;62,8)

N = az egyes vizsgálati csoportokba bevont személyek száma  
n = esetszám  
(<sup>1</sup>) TVC: magában foglal minden beoltott vizsgálati alanyt (aki legalább egy vakcina dózist kapott), a kiindulási HPV DNS státusztól, citológiától és szerostátusztól függetlenül.  
(<sup>2</sup>) átlagban 44 hónapos követési idő az 1. dózis után

A vakcina általános hatása a cervicalis HPV betegség okozta teherre

A HPV-008 vizsgálatban a magas gradusú cervicalis laesiók incidenciáját hasonlították össze a placebóval és a vakcinával kezelt csoportban, függetlenül a laesióban kimutatott HPV DNS típustól. A TVC és a TVC-naív kohorszokban igazolták a vakcina hatásosságát a vizsgálat zárásakor a magas gradusú cervicalis laesiók ellen (5. táblázat).

A TVC-naív kohorsz a TVC egyik alcsoportja, amely olyan nőket foglal magában, akiknek negatív a citológiája, és akik a kiindulási időpontban HPV-negatívak voltak 14 onkogén típusra és szeronegatívak HPV-16-ra, illetve HPV-18-ra.

**5. táblázat. A vakcina hatásossága magas gradusú cervicalis laesiók ellen, függetlenül a laesióban kimutatott HPV DNS típustól**

	Vizsgálatot záró analízis <sup>(3)</sup>				
	Cervarix		Kontrollcsoport		% Hatásosság (95%-os CI)
	N	Esetszám	N	Esetszám	
<b>CIN2+</b>					
TVC-naív <sup>(1)</sup>	5466	61	5452	172	64,9% (52,7;74,2)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	287	8708	428	33,1% (22,2;42,6)
<b>CIN3+</b>					
TVC-naív <sup>(1)</sup>	5466	3	5452	44	93,2% (78,9;98,7)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	86	8708	158	45,6% (28,8;58,7)

N = az egyes vizsgálati csoportokba bevont személyek száma  
(<sup>1</sup>) TVC-naív kohorsz: magában foglal minden beoltott vizsgálati alanyt (aki legalább egy vakcina dózist kapott), akinek normális a citológiája, akik a kiindulási időpontban negatívak a 14 onkogén HPV-típusra és szeronegatívak voltak HPV-16-ra és HPV-18-ra  
(<sup>2</sup>) TVC: magában foglal minden beoltott vizsgálati alanyt (aki legalább egy vakcina dózist kapott), a kiindulási HPV DNS státusztól, citológiától és szerostátusztól függetlenül.  
(<sup>3</sup>) átlagban 44 hónapos követési idő az 1. dózis után

A vizsgálatot záró analízisben a Cervarix a TVC-naív kohorszban 70,2%-kal (95%-os CI: 57,8; 79,3), míg a TVC kohorszban 33,2%-kal (95%-os CI: 20,8; 43,7) csökkentette meghatározott cervicalis terápiás eljárások elvégzését (amelyek közé az elektromos-kacccsal végzett excisio (LEEP), a szikével végzett konizáció és a lézeres eljárások tartoznak).

## A keresztvédelemben mutatott hatásosság

A Cervarix keresztvédelemben való hatásosságát a hisztopatológiai és virológiai végpontokban (perzisztáló fertőzés) a HPV-008 vizsgálatban 12, vakcina által le nem fedett onkogén HPV-típusban értékelték. A vizsgálatot nem az egyes HPV-típusok által okozott betegségek elleni hatásosság értékelésére tervezték. A primer végponttal kapcsolatos analízisben zavaró tényezőt jelentettek a CIN2+ laesiókban bekövetkező többszörös egyidejű fertőzések. A hisztopatológiai végpontoktól eltérően a virológiai végpontokat kevésbé zavarják a többszörös fertőzések.

A HPV-31, -33 és -45 esetében konzisztens keresztvédelem mutatkozott a 6 hónapos perzisztáló fertőzés és a CIN2+ végpontokban, az összes vizsgálati kohorszban.

A vakcina vizsgálatot záró hatásosságát az általa le nem fedett egyes onkogén HPV-típusok ellen a 6 hónapos perzisztáló fertőzés és CIN2+, végpontokban a 6. táblázat mutatja (ATP kohorsz).

**6. táblázat: A vakcina hatásossága az általa le nem fedett onkogén HPV-típusok ellen**

HPV-típus	ATP <sup>(1)</sup>					
	6 hónapja perzisztáló fertőzés			CIN2+		
	Cervarix	Kontrollesoport	% Hatásosság (95%-os CI)	Cervarix	Kontrollesoport	% Hatásosság (95%-os CI)
	n	n		n	n	
<b>HPV-16-tal rokon típusok (A9 fajok)</b>						
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)
<b>HPV-18-cal rokon típusok (A7 species)</b>						
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)
<b>Egyéb típusok</b>						
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 = esetszám						
<sup>(1)</sup> ATP: olyan nők, akik 3 oltást kaptak, és akik a 0. és a 6. hónapban DNS-negatívak voltak a releváns HPV-típusokkal szemben						
Kiszámolták a vakcina hatásosság konfidencia intervallum határértékeit. Ha nulla érték szerepel, pl. ha az alsó CI határérték <0, a hatásosságot nem tekintették statisztikailag szignifikánsnak..						
A CIN3 elleni hatásosságot csak a HPV-31 esetében igazolták, és nem volt bizonyíték az AIS elleni védelemre egyik HPV-típus esetében sem.						

## Klinikai hatásosság 26 éves és idősebb nőknél

A Cervarix hatásosságát egy kettős vak, randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálatban (HPV-015) értékelték, amelyben összesen 5778, 26-72 éves nő (medián életkor: 37,0 év) vett részt. A vizsgálatot Észak-Amerikában, Latin-Amerikában, az ázsiai csendes óceáni térségben, valamint Európában végezték. A végső elemzést a vizsgálat befejezésekor végeztek el, 7 évvel az 1. oltást követően. Az elsődleges végpont a virológiai és a kórszöveti végpont kombinációja volt: HPV-16/18-cal összefüggő, 6 hónapja perzisztáló fertőzés és/vagy CIN1+. Az elsődleges hatásossági elemzést az ATP hatásossági kohorszban és a TVC-ben végezték el, amely magába foglalt egy olyan alcsoportot is, amelyben a nők legfeljebb 15%-ának kórtörténetében HPV-vel összefüggő fertőzés vagy betegség szerepelt (amit egymás után két vagy annál több kóros kenettel, kóros kolposzkópos vizsgálati eredménnyel, vagy a kóros kenet vagy kolposzkópos vizsgálati eredmény után a cervix biopsziájával vagy kezelésével definiáltak). Ennek az alcsoportnak a bevonása lehetővé tette olyan populáció profilaktikus hatásosságának értékelését, amiről úgy vélik, hogy megfelelően tükrözi a valós körülményeket, mivel a felnőtt nők az a korcsoport, akiket általában érint a méhnyakrákszűrés.

A vakcinának a vizsgálat befejezésekor kapott hatásosságát az alábbi táblázat összegzi.

Nincs bizonyíték arra, hogy a legalább 6 hónapig tartó, perzisztáló fertőzés megelőzése megfelelő pótmarkere-e a méhnyakrák megelőzésének a 26 éves és annál idősebb nőknél.

**7. táblázat: A vakcina hatásossága vizsgálat befejezésekor a HPV-015 vizsgálatban**

Végpont	ATP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Kontrollcsoport	% Hatásosság (96,2%-os CI)	Cervarix	Kontrollcsoport	% Hatásosság (96,2%-os CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
<b>HPV-16/18</b>						
6M PI és/vagy CIN1+	7/1852	71/1818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8% (43,8; 67,0)
6M PI	6/1815	67/1786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7% (<0,0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8% (<0,0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3% (51,4; 78,5)
6M PI csak a kiindulási időpontban szeropozitív személyeknél	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7% (6,3; 60,4)
<b>A keresztvédelem hatásossága</b>						
HPV-31 6MPI	10/2073	29/2090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29% (<0,0; 52,5)
HPV-45 6MPI	9/2106	30/2088	70,7% (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9% (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78,4% (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78,7% (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1% (32,7; 84,1)
N = a résztvevők csoportonkénti száma n = azon résztvevők csoportonkénti száma, akik legalább egy eseményt jelentettek 6M PI = 6 hónapja perzisztáló fertőzés CI = konfidencia intervallum						

ASC-US = Nem meghatározott fontosságú atípusos sejtek (kóros citológia)

<sup>(1)</sup> olyan nők, akik 3 oltást kaptak, és akik a 0. hónapban DNS-negatívák és szeronegatívák (ellenkező rendelkezés hiányában), míg a 6. hónapban DNS-negatívák voltak a releváns HPV-típussal (HPV-16 és/vagy HPV-18) szemben

<sup>(2)</sup> olyan nők, akik legalább 1 oltást kaptak, tekintet nélkül a 0. havi HPV DNS- és szerostátusra (ellenkező rendelkezés hiányában). Közéjük tartozik a résztvevők azon 15%-a, akiknél a kórtörténetben HPV betegség/fertőzés szerepel.

A vakcina által le nem fedett onkogén típusok  $\geq$ ASC-US elleni hatásossága (kóros citológia) 37,2% volt (96,2%-os CI [21,3; 50,1]) (ATP).

A laesiookban azonosított HPV-típustól független CIN1+ elleni hatásosság 22,9% volt (96,2%-os CI [4,8; 37,7]) (TVC).

Nem volt bizonyíték a HPV által okozott megbetegedések elleni védelemre a 25 éves és annál idősebb, olyan alanyoknál, akik DNS-pozitívák voltak, és/vagy a vizsgálatba való belépéskor kóros citológiával rendelkeztek.

### Immunogenitás

#### A Cervarix-ra adott immunválasz a primer oltási sorozat után

A 2 vagy 3 stádiumú CIN elleni, illetve a HPV vakcinában lévő típusokkal megegyező vírusok okozta perzisztáló infekció elleni védettségre utaló minimális antitest szintet nem tudtak kimutatni a HPV vakcinákra vonatkozóan.

A HPV-16 és HPV-18 típusokra adott antitest-választ típus-specifikus direkt ELISA módszerrel (2. verzió, MedImmune módszertan a GSK által módosítva) mérték, mely korrelációt mutatott a pseudovirion-alapú neutralizációs tesztek eredményeivel (pseudovirion-based neutralisation assay (PBNA)).

A Cervarix három adagja által indukált immunogenitást 5465, 9 és 55 év közötti nőnél, és több mint 800, 10 és 18 év közötti férfinál értékelték.

A klinikai vizsgálatokban a kiinduláskor szeronegatív alanyok több, mint 99%-ánál figyeltek meg szerokonverziót mind a HPV-16 és a HPV-18 tekintetében a harmadik vakcina adag után egy hónappal. A vakcina által indukált IgG geometriai átlagtitere (GMT) jelentősen meghaladta az azon nőknél mért ellenanyagszinteket, akiknek korábban HPV-fertőzésük volt, de megszűnt (természetes fertőzés utáni állapot). A kiinduláskor szeropozitív és szeronegatív alanyoknál egyaránt hasonló mértékű ellenanyagszintek képződtek az oltás után.

#### A Cervarix-ra adott immunválasz perzisztenciája

A 001/007 jelzésű vizsgálatban – az oltás idején 15 és 25 év közötti nők esetében – a HPV-16 és HPV-18 elleni immunválaszt az első vakcina adag beadása után legfeljebb 76 hónapig értékelték. A 023 jelzésű vizsgálatban (001/007-es vizsgálat alcsoportja) az immunválasz értékelését 113 hónapig folytatták. Az első vakcina adag beadása után az oltott csoport 92 résztvevőjének vannak a 107-113. hónap közötti időtartamra eső immunogenitási adatai, 8,9 éves átlagos követési idővel. Ezen alanyok 100%-a (95%-os CI: 96,1;100) ELISA-vizsgálattal értékelve HPV-16 és HPV-18 szeropozitív maradt.

A vakcina által indukált IgG GMT-k mind a HPV-16, mind a HPV-18 tekintetében a 7. hónapban érte el a csúcstétet, majd csökkenést követően a 18. hónaptól kezdve a 107-113. hónap közötti időtartam alatt állandósult (plató szakasz), és ELISA-val mérve a GMT értéke mind a HPV-16, mind a HPV-18 tekintetében legalább 10-szer magasabb volt, mint az ELISA-val mért GMT, amely a korábban természetes HPV-fertőzésből kigyógyult nőknél volt megfigyelhető.

A 008 jelzésű vizsgálatban az immunogenitás a 48. hónapig hasonló volt, mint a 001 jelzésű vizsgálatban megfigyelt immunválasz. Hasonló kinetikai profilt figyeltek meg a neutralizáló antitestekkel kapcsolatban.

Egy másik (014 jelzésű), 15-55 éves nők bevonásával végzett klinikai vizsgálatban minden nőnél szerokonverziót tudtak kimutatni a HPV-16 és HPV-18 vonatkozásában a harmadik vakcinaadagot követően (a 7. hónapban). A GMT értékek azonban alacsonyabbak voltak a 25 év feletti nőknél. 470 személyt (142 személy 15-25 év közötti, 172 személy 26-45 év közötti és 156 személy 46-55 év közötti), akik részt vettek a HPV-014 vizsgálatban, és megkapták a 3 adagos oltási sorozatot, legfeljebb 10 évig követték a HPV-060-as kiterjesztett vizsgálatban. 10 évvel az első adag beadása után a 15-25 éves korcsoportban az alanyok 100%-a, a 26-45 éves korcsoportban az alanyok 99,2%-a és a 46-55 éves korcsoportban az alanyok 96,3%-a még mindig HPV-16-szeropozitív, és sorrendben 99,2%-a, 93,7%-a és 83,8%-a pedig a HPV-18-szeropozitív volt. A GMT-értékek legalább 5-32-szeres értéken maradtak a HPV-16 és 3-14-szeres értéken a HPV-18 tekintetében az összes korcsoportban, azoknál a nőknél mértékhez képest, akik mind a két antigénre természetes fertőzésen estek át.

#### Bizonyíték az anamnesztikus (immunmemória) válaszra

A 024-es vizsgálatban (a 001/007 vizsgálat egy alvizsgálata) az első oltás után átlagban 6,8 évvel 65 személynek adtak egy adagnyi Cervarix próbaoltást. Egy héttel és egy hónappal a próbaoltás után anamnesztikus immunválaszt figyeltek meg (ELISA-val) a HPV-16 és a HPV-18 vonatkozásában. A próbaoltás utáni egy hónapos GMT értékek meghaladták azokat, amelyeket egy hónappal a primer, 3 oltásos oltási sorozatot követően mértek.

#### A Cervarix fiatal felnőtt nőknél tapasztalt hatékonyságának vonatkoztatása serdülőkorúakra

Egy összesített analízisben (HPV-029, -30 és -48) a 9 éves lánygyermek 99,7%-ánál következett be szerokonverzió a HPV-16 és 100%-ánál a HPV-18 vonatkozásában a harmadik adag után (a 7. hónapban). A GMT a 10-14 éves lánygyermekkel összehasonlítva legalább 1,4-szer, míg a 15-25 éves lányokkal/nőkkel összehasonlítva legalább 2,4-szer magasabb volt.

Két klinikai vizsgálatba (HPV-012 és -013) 10-14 éves leánygyermekeket vontak be. A harmadik vakcina adag után (a 7. hónapban) minden alanynál szerokonverziót figyeltek meg a HPV-16 és a HPV-18 tekintetében is. A GMT értékek legalább kétszer magasabbak voltak, mint a 15-25 éves nőknél mértek.

Olyan klinikai vizsgálatokban (HPV-070 és HPV-048), amelyeket 2 adagos oltási rend alapján (0. és 6. hónap vagy 0. és 12. hónap) oltott 9-14 éves lányokkal, valamint a Cervarix-ot a szokásos rend szerint a 0., 1., és 6. hónapban kapó 15-25 éves fiatal nőkkel végeztek, minden résztvevőnél szerokonverzió alakult ki mind a HPV-16 és a HPV-18 típusra is egy hónappal a második adagot követően. A 2 adagot követő immunválasz a 9-14 éves lányoknál nem volt gyengébb, mint a 15-25 éves fiatal nőknél 3 adagot követően.

A fenti immunogenitási adatok alapján a Cervarix hatásossága a 9-14 éves életkorban bizonyított.

#### Az immunválasz időtartama a 26 éves és idősebb nőknél

A 26 éves és idősebb nők bevonásával végzett III. fázisú vizsgálatban (HPV-015), minden személy szerokonverziót mutatott egy hónappal a harmadik adagot követően. A 84. havi időpontban (azaz 78 hónappal a teljes oltási sor befejezését követően) a kezdetben szeronegatív nők 99,3%-a maradt szeropozitív az anti-HPV-16 antitestekre, míg 95,9%-a az anti-HPV-18 antitestekre. Minden, kezdetben szeropozitív nő szeropozitív maradt mind a HPV-16, mind a HPV-18 antitestekre nézve. Az antitest-titerek legmagasabb értékeit a 7. hónapban mérték, majd a 18. hónapig fokozatos csökkenést figyeltek meg, ami stabilizálódással a 84. hónapig terjedő plató-értéket ért el.

#### Immunogenitás a 10 és 18 év közötti férfiaknál

A férfiak immunogenitását 2 klinikai vizsgálatban értékelték, a HPV-011 (N=173) és a HPV-040 (N=556) vizsgálatban. Az adatok összehasonlítható mértékű immunogenitást mutattak férfiaknál és nőknél. A HPV-011 vizsgálatban, minden személy egyaránt HPV-16 és 18 szerokonverziót mutatott,

és a GMT-szintek nem voltak rosszabbak a HPV-012 vizsgálatban a 15 és 25 év közötti nőknél megfigyelteknél.

#### A klinikai hatásosság extrapolálása az analis laesiókra és a rákra gyakorolt hatásra

A Cervarix analis premalignus laesiókra kifejtett hatására nem végeztek hatásossági vizsgálatot. A 9 és 14 év közötti lányoknál (HPV-071 vizsgálat), valamint a 18 és 45 év közötti nőknél (HPV-010 vizsgálat) végzett vizsgálat azonban konzisztensen magasabb immunválaszt mutatott Cervarix-szal mint a komparatorral, amelyre a hatásossági adatok az analis premalignus laesiókra egyértelműek voltak és védelmet mutattak.

#### Immunogenitás HIV-fertőzött nőknél

A Dél-Afrikában végzett HPV-020 vizsgálatban, 22 HIV-vel nem fertőzött és 42 HIV-fertőzött személyt (WHO 1. klinikai stádium: ATP immunogenitási kohorsz) oltottak be Cervarix vakcinával. Minden személy szeropozitív volt az ELISA meghatározásban mind a HPV 16-ra, mind a 18-ra egy hónappal a harmadik adag beadását követően (7. hónap), és a HPV 16 és 18 szeropozitivitás a 12. hónapig fennmaradt. A GMT-k alacsonyabbak voltak a HIV-fertőzött csoportban (nem átfedő 95%-os konfidencia intervallum). E megfigyelés klinikai relevanciája nem ismert. Funkcionális antitesteket nem határoztak meg. Nincs információ a perzisztens fertőzés és a HIV-fertőzött nők prekancerózus elváltozásai elleni védőhatásról.

### **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Nem értelmezhető.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos - farmakológiai biztonságossági, akut és ismételt dózistoxicitási, a lokális toleranciára vonatkozó, fertilitási, embryo-foetalis és posztnatális (a szoptatás végéig terjedő időszakra vonatkozó) - toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A szerológiai adatok arra utalnak, hogy patkányokban a laktációs periódusban az anti-HPV-16 és anti-HPV-18 antitestek bejutnak az anyatejbe. Nem ismert azonban, hogy az emberi anyatejbe is kiválasztódnak-e a vakcina által indukált antitestek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-klorid (NaCl)  
Nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O)  
Injekcióhoz való víz

Az adjuvánsok felsorolását lásd a 2. pontban.

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

5 év.

A Cervarix-ot a hűtőszekrényből történő kivételt követően a lehető legrövidebb időn belül be kell adni.

A stabilitási vizsgálatok adatai azonban igazolták, hogy hűtőszekrényen kívül 8°C és 25°C közötti hőmérsékleten tárolva legfeljebb 3 napig, illetve 25°C és 37°C közötti hőmérsékleten tárolva legfeljebb 1 napig stabil marad. Ha ez alatt az idő alatt nem kerül felhasználásra, a vakcinát meg kell semmisíteni.

#### Többadagos injekciós üveg

Az első felbontás után javasolt az azonnali felhasználása. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a vakcinát hűtőszekrényben (2°C – 8°C) kell tárolni. Ha 6 órán belül nem kerül felhasználásra, a vakcinát meg kell semmisíteni.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

#### Többadagos injekciós üveg

Az első felbontást követő tárolást lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

#### Előretöltött fecskendő

0,5 ml szuszpenzió előretöltött fecskendőben (I-es típusú üveg), dugattyúval (butil gumi), tűvel vagy tű nélkül.

Kiszerelések: 1, illetve 10 előretöltött fecskendő tűvel vagy tű nélkül.

#### Injekciós üveg

1 adag, 0,5 ml szuszpenzió injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (butil gumi).

Kiszerelések: 1, 10, illetve 100 injekciós üveg.

#### Többadagos injekciós üveg

2 adag, 1 ml szuszpenzió injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (butil gumi).

Kiszerelések: 1, 10, illetve 100 injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

#### Előretöltött fecskendő

A fecskendő tárolása során finom fehér üledék és áttetsző, szintelen felülúszó réteg figyelhető meg. Ez nem jelenti azt, hogy a vakcina nem megfelelő.

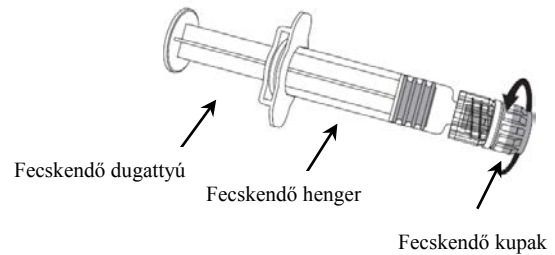
A fecskendő tartalmát beadás előtt fel kell rázni, és a felrázás előtt és után szabad szemmel meg kell vizsgálni, hogy nem láthatók-e idegen részecskék és/vagy rendellenes fizikai elváltozások. Amennyiben ezek bármelyike megfigyelhető, a vakcina nem használható fel.

Beadás előtt a vakcinát alaposan fel kell rázni.

Utasítás az előretöltött fecskendős kiszerelésű vakcina alkalmazásához

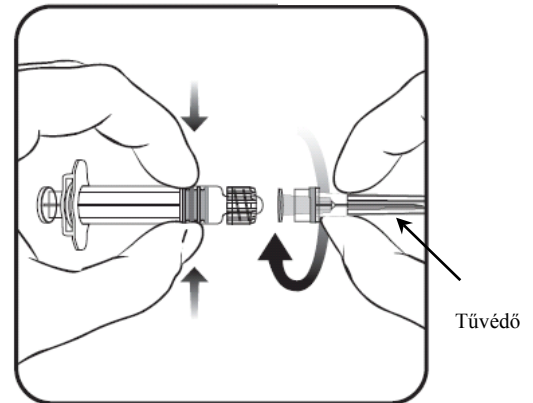


1. Tartsa egyik kézben a fecskendő **hengerét** (kerülve a fecskendő dugattyú megfogását), és az óramutató járásával ellentétesen csavarja le a fecskendő kupakot.



2. A tű fecskendőhöz való csatlakoztatásához csavarja a tűt a fecskendőre az óramutató járásának megfelelő irányban, ameddig az nem rögzül.

3. Vegye le a tűvédőt. Ez esetleg kicsit szorulhat.



4. Adja be az oltást.

#### Injekciós üveg

Az injekciós üveg tárolása során finom fehér üledék és áttetsző, színtelen felülúszó réteg figyelhető meg. Ez nem jelenti azt, hogy a vakcina nem megfelelő.

Az injekciós üveg tartalmát beadás előtt fel kell rázni, és a felrázás előtt és után szabad szemmel meg kell vizsgálni, hogy nem láthatók-e a készítményben idegen részecskék és/vagy rendellenes fizikai elváltozások.

Ha bármelyik előfordul, a vakcina nem használható fel.

Beadás előtt a vakcinát alaposan fel kell rázni.

#### Többadagos injekciós üveg

Az injekciós üveg tárolása során finom fehér üledék és áttetsző, színtelen felülúszó réteg figyelhető meg. Ez nem jelenti azt, hogy a vakcina nem megfelelő.

Az injekciós üveg tartalmát beadás előtt fel kell rázni, és a felrázás előtt és után szabad szemmel meg kell vizsgálni, hogy nem láthatók-e idegen részecskék és/vagy rendellenes fizikai elváltozások.

Amennyiben ezek bármelyike megfigyelhető, a vakcina nem használható fel.

Beadás előtt a vakcinát alaposan fel kell rázni.

Többadagos injekciós üveg használatakor a tartalma befertőződésének elkerülése érdekében minden 0,5 ml-es adagot steril tűvel és fecskendővel kell kivenni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Belgium

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

### Előretöltött fecskendő

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

### Injekciós üveg

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

### Többadagos injekciós üveg

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. szeptember 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. szeptember 17.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

17/05/2018

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.