

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CERVARIX 0,5 mL IM enjeksiyon için süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektör  
[Human Papillomavirüs (Tip 16 ve 18) rekombinant AS04 adjuvanlı aşı]  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

1 doz (0,5 mL) içinde:

İnsan Papillomavirüs<sup>1</sup> tip 16 L1 proteini<sup>2,3,4</sup> .....20 mikrogram  
İnsan Papillomavirüs<sup>1</sup> tip 18 L1 proteini<sup>2,3,4</sup> .....20 mikrogram

<sup>1</sup>İnsan Papillomavirüs = HPV

<sup>2</sup>AS04 ile adjuvanı içeriğinde:

3-*O*-desasil-4' – monofosforil lipid A (MPL)<sup>3</sup> .....50 mikrogram

<sup>3</sup>alüminyum hidrokside adsorbe edilmiş, hidrate (Al (OH)<sub>3</sub>) .....toplamda 0,5 miligram Al<sup>3+</sup>

<sup>4</sup>*Trichoplusia ni*'den elde edilen Hi-5 Rix4446 hücrelerinin kullanıldığı bir Baculovirus ekspresyon sistemi kullanılarak yapılan rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen enfeksiyöz olmayan virüs benzeri partiküller (VLP'ler) formunda L1 protein.

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür.....4,4 mg  
Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat.....0,624 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektör

CERVARIX bulanık, beyaz renkli bir süspansiyondur.

Muhafaza sırasında berrak, renksiz süpernatant ile birlikte ince beyaz çökelti gözlenebilir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

CERVARIX aşısı, 9 yaşından itibaren belli onkojenik Human Papilloma Virüs (HPV) tipleri ile nedensel ilişkisi olan premalign ano-genital lezyonların (servikal, vulvar, vajinal ve anal) ve servikal ve anal kanserlerin önlenmesi için endikedir. Bu endikasyonu destekleyen verilere ilişkin önemli bilgiler için Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1.

CERVARIX resmi öneriler doğrultusunda kullanılmalıdır.

## 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

### Pozoloji:

Aşılama programı aşılanacak bireylerin yaşına bağlıdır.

### Uygulama sıklığı ve süresi:

İlk enjeksiyon sırasındaki yaş	Aşılama programı
9-14 yaş (14 dahil)*	Her biri 0,5 ml'lik 2 doz. İkinci doz ilk dozdan sonraki 5 ila 13 ay arasında
15 yaş ve üzeri	0, 1 ve 6. aylarda 0,5 mL'lik 3 doz**

\* Eğer aşımın ikinci dozu ilk dozdan sonraki 5. aydan önce uygulanmışsa, üçüncü doz her zaman uygulanmalıdır.

\*\* Aşılama programında esneklik gerektiği durumda ikinci doz ilk dozdan sonraki 1 ay ile 2,5 ay arasında verilebilir ve üçüncü doz da ilk dozdan sonraki 5 ila 12 ay arasında verilebilir.

Bir rapel dozu gereksinimi belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

İlk CERVARIX dozunu alan hastaların CERVARIX aşılama programını tamamlaması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

### Uygulama şekli:

CERVARIX intramüsküler enjeksiyon içindir, üst kolun deltoid bölgesine uygulanır (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.5).

CERVARIX hiçbir koşulda intravasküler veya intradermal yol ile verilmemelidir. CERVARIX'in subkütan yolla uygulanması ile ilgili veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

Eğer CERVARIX başka bir aşı ile eşzamanlı verilecek ise aşılar her zaman farklı enjeksiyon bölgelerine uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Kullanmadan önce iyice çalkalanması gerekir.

Çalkalandıktan sonra bulanık, beyaz renkli sıvı halini alır.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Asemptomatik insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) ile enfekte olan kişiler için immünojenite verileri mevcuttur (bkz. Bölüm 5.1). İmmünosupresif tedavi alan hastalar gibi bozulmuş bağışıklık yanıtı olan kişilerde CERVARIX kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Diğer aşılarla olduğu gibi bu kişilerde yeterli bağışıklık yanıtı ortaya çıkmayabilir.

### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

CERVARIX'in böbrek ve karaciğer yetmezliği olan kişilerdeki güvenilirlik ve etkililiği incelenmemiştir.

**Pediyatrik popülasyon:**

CERVARIX'in 9 yaş altı grupta immünojenite ve güvenliliğe ilişkin sınırlı veri olması nedeniyle bu yaş grubundaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:**

CERVARIX'in 55 yaşın üzerindeki erişkinlerdeki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

CERVARIX, aşının bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilere uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 2).

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Tüm enjektabl aşılar olduğu gibi aşının uygulanmasını takiben seyrek olarak görülebilecek anafilaktik olaylar için her zaman gerekli tıbbi tedavi ve gözetim hazır bulundurulmalıdır.

Özellikle adolesanlarda, iğne ile enjeksiyona karşı bir psikojenik yanıt olarak, aşılamanın ardından, hatta aşılama öncesinde, senkop (bayılma) görülebilir. Buna geçici görme bozukluğu, parestezi ve iyileşme sırasında tonik-klonik hareketler gibi birçok nörolojik belirti eşlik edebilir. Bayılma sebebiyle oluşabilecek yaralanmaları önlemek için gerekli prosedürlerin uygulamaya hazır bulundurulması önemlidir.

Akut şiddetli ateşli hastalığı olanlarda CERVARIX uygulaması ertelenmelidir.

Ancak, soğuk algınlığı gibi hafif bir enfeksiyon varlığı aşılama için bir kontrendikasyon oluşturmaz.

CERVARIX hiçbir durumda intravasküler veya intradermal yolla uygulanmamalıdır.

CERVARIX'in subkütan yolla uygulaması ile ilgili veri bulunmamaktadır.

İntramüsküler yoldan uygulanan diğer aşılar gibi, CERVARIX'in intramüsküler uygulanması sonrasında kanama olabileceğinden trombositopeni ya da koagülasyon bozukluğu olanlarda, dikkatle yapılmalıdır.

Diğer aşılar olduğu gibi, aşılanan kişilerin tümünde koruyucu immün yanıt sağlanamayabilir.

CERVARIX sadece HPV tip 16 ve 18 nedenli hastalıklara karşı ve belli oranda da bazı onkojenik HPV tiplerinin neden olduğu hastalıklara karşı koruma sağlar (bkz. Bölüm 5.1). Dolayısıyla, cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı uygun yöntemlerin kullanılmasına devam edilmelidir.

Aşı sadece profilaktik kullanıma yöneliktir ve aktif HPV enfeksiyonlarına veya kanıtlanmış klinik hastalığa karşı bir etkisi yoktur. CERVARIX'in tedavi edici bir etkisi olduğu kanıtlanmamıştır. Dolayısıyla, aşı servikal kanserin veya servikal intraepitelyal neoplazinin (CIN) tedavisi için endike değildir. Ayrıca kanıtlanmış HPV ile ilişkili lezyonların veya aşı uygulanmış ya da uygulanmamış mevcut HPV enfeksiyonlarının ilerlemesinin engellenmesinde de endike değildir (bkz. Bölüm 5.1 Çalışma başlangıcında HPV-16 veya HPV-18 enfeksiyonu olduğu kanıtlanmış kadınlarda etkililik).

Aşılama rutin servikal taramanın yerini tutmaz. Hiçbir aşı %100 etkili olmadığından ve

CERVARIX tüm HPV tiplerine karşı veya mevcut HPV enfeksiyonlarına karşı koruma sağlamadığından, rutin servikal tarama kritik önem taşımaya devam etmektedir ve yerel öneriler izlenmelidir.

Korunmanın süresi henüz tamamiyle saptanmamıştır. Rapel doz(larının) zamanlaması ve gerekliliği araştırılmamıştır.

Asemptomatik insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olmuş hastalar için mevcut olan verinin haricinde (bkz. Bölüm 5.1), immunsupresif tedavi gören hastalar gibi immün yanıtı bozulmuş hastalarda CERVARIX kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Diğer aşılarda olduğu gibi, bu bireylerde yeterli immün yanıt elde edilemeyebilir.

Diğer HPV aşuları ile CERVARIX'in birbiri yerine kullanılabilirliğini destekleyen hiçbir güvenilirlik, immünojenite veya etkililik verisi bulunmamaktadır.

#### Takip edilebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

CERVARIX 0,5 mL'lik dozunda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum (sodyum klorür, sodyum dihidrojen fosfat dihidrat) içerir yani aslında "sodyum içermez".

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Tüm klinik çalışmalarda, ilk aşı dozunun uygulanmasından önceki 3 ay içinde immunoglobülin veya kan ürünleri almış olan bireyler çalışmadan çıkarılmıştır.

Diğer aşularla birlikte kullanım:

CERVARIX, aşağıdaki aşı bileşenlerinden herhangi birine karşı klinik olarak anlamlı antikor yanıtı etkileşimi olmaksızın inaktive poliomyelit (IPV) ile veya bu olmaksızın kombine rapel difteri (d), tetanoz (T) ve pertussis [asellüler] (pa) (dTpa, dTpa-IPV aşuları) ile eş zamanlı olarak uygulanabilir. Kombine dTpa-IPV aşısının bir ay sonra CERVARIX ile ardışık uygulanması tek başına CERVARIX'e kıyasla daha düşük anti-HPV-16 ve anti-HPV-18 GMT (Geometrik Ortalama Titreleleri) meydana getirme eğilimindedir. Bu bulgunun klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

CERVARIX ayrıca, meningokok serogrup A, C, W-135, Y tetanoz toksoidi konjuge aşısıyla (MenACWY-TT), karma hepatit A (inaktive) ve hepatit B (rDNA) aşısıyla (TWINRIX) veya hepatit B (rDNA) aşısıyla (ENGERIX B) aynı anda uygulanabilir.

CERVARIX'in eş zamanlı olarak TWINRIX ile birlikte uygulanması HPV ve hepatit A antijenlerine karşı klinik olarak anlamlı herhangi bir etkileşim sergilememiştir. Anti-HBs'nin geometrik ortalama antikor konsantrasyonları eş zamanlı uygulamada önemli ölçüde düşüktür; ancak koruyucu antikor oranları etkilenmeden kaldığı için bu gözlemin klinik anlamlılığı bilinmemektedir.  $\geq 10$ mIU/ml anti-HBs'ye erişen kişilerin oranı eş zamanlı aşılamada %98,3 ve tek başına TWINRIX ile %100'dür. CERVARIX Engerix B ile eş zamanlı olarak uygulandığında benzer sonuçlar gözlenmiştir;  $\geq 10$ mIU/ml anti-HBs'ye erişen kişilerin oranı eş zamanlı aşılamada %97,9 ve tek başına ENGERIX B ile %100'dür.

Eğer CERVARIX başka bir aşı ile eşzamanlı verilecek ise aşular her zaman farklı enjeksiyon

bölgelerine uygulanmalıdır.

#### Hormonal kontraseptifler ile birlikte kullanım:

Klinik çalışmalarda, CERVARIX alan kadınların yaklaşık %60'ı hormonal kontraseptif kullanmıştır. Hormonal kontraseptif kullanımının CERVARIX etkililiği üzerine bir etkisi olduğuna dair hiçbir kanıt bulunmamaktadır.

#### Sistemik immünosupresif ilaçlar ile birlikte kullanım:

Bkz. Bölüm 4.4.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyona ilişkin ayrı bir etkileşim çalışması yapılmamış olup, bölüm 4.5'te belirtilen bilgiler geçerlidir.

### **Pediyatrik popülasyon**

CERVARIX'in 9 yaş altı grupta immünojenite ve güvenliliğe ilişkin sınırlı veri olması nedeniyle bu yaş grubundaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

CERVARIX'in embriyofötal, perinatal ve postnatal hayatta kalma ve gelişim üzerine etkisi sıçanlar üzerinde değerlendirilmiştir. Bu hayvan çalışmaları fertilité, gebelik, embriyonal/fötal gelişim, doğum veya postnatal gelişim üzerine doğrudan veya dolaylı olarak zararlı etkilerinin olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

### **Gebelik dönemi**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlarda aşı ile ilgili spesifik çalışmalar yürütülmemiştir. Gebelik kayıtlarının bir parçası olarak toplanan veriler, epidemiyolojik çalışmalar ve klinik çalışmalar sırasında yanlışlıkla oluşan maruziyetlerden elde edilen gebe kadınlarla ilgili veriler, CERVARIX ile aşılamanın spontan düşük de dahil olmak üzere advers gebelik sonuçlarını etkileyip etkilemediği konusunda bir sonuca ulaşmak için yetersizdir.

Bununla birlikte, klinik geliştirme programı sırasında toplamda 10.476 gebelik rapor edilmiş olup, bu gebeliklerden 5.387'si CERVARIX almış kadınlardır. Sonuçta, spesifik sonuçlar (örn., normal bebek, konjenital anomalileri de içeren anormal bebekler, prematüre doğum ve spontan düşük) yaşayan gebe kişi oranları tedavi grupları arasında benzer bulunmuştur.

Önlem olarak, gebelik sırasında CERVARIX kullanımından kaçınılması tercih edilir. Gebe olan ya da gebe kalmaya çalışan kadınlara gebelik sona erinceye kadar aşılamayı ertelemeleri ya da durdurmaları önerilir.

## **Laktasyon dönemi**

Emziren annelere uygulanan CERVARIX'in bebekler üzerine etkisi klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

CERVARIX laktasyon döneminde yalnızca olası avantajlar olası risklerden üstünse kullanılmalıdır.

CERVARIX'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. CERVARIX'in süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulamayacağına ya da CERVARIX uygulanıp uygulanmayacağına ilişkin karar verirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve CERVARIX ile aşılamanın emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

## **Üreme yeteneği / Fertilite**

Fertilite ile ilgili veri bulunmamaktadır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

CERVARIX'in araç ve makine kullanma becerisini etkileyip etkilemediğine ilişkin bir çalışma yoktur. Bununla birlikte, "4.8 İstenmeyen etkiler" bölümünde söz edilen bazı etkiler araç ve makine kullanma becerisini geçici olarak etkileyebilir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

#### **Güvenlilik profilinin özeti**

10 ila 72 yaş arası kız çocukları ve kadınların dahil edildiği klinik çalışmalarda, 16.142 kadın gönüllü CERVARIX alırken, 13.811 kadın gönüllü kontrol grubunu oluşturmuştur (Çalışmaya dahil edilenlerin %79,2'si çalışmaya dahil edilme zamanında 10-25 yaş arasındadır). Bu gönüllüler tüm çalışma dönemi boyunca ciddi advers olaylar için izlenmişlerdir. Önceden tanımlanmış bir alt grubundaki gönüllülerde (CERVARIX = 8.130, kontrol = 5.786), advers olaylar her enjeksiyon sonrasındaki 30 gün boyunca izlenmiştir. 10-18 yaş aralığında erkeklerin dahil edildiği 2 klinik çalışmada, 2.617 erkeğe CERVARIX uygulanmış ve bu gönüllüler aktif güvenlilik izlemi ile takip edilmişlerdir.

Aşı uygulaması sonrasında en sık gözlenen yan etki, tüm dozların % 78'inde görülen enjeksiyon yerinde ağrıdır. Bu reaksiyonların çoğu, hafif ve orta şiddetli olmakla birlikte uzun süreli değildir.

#### **Advers reaksiyonlarının listesi**

En azından aşılama ile ilişkili olma ihtimali olan istenmeyen etkiler, görülme sıklıklarına göre kategorize edilmiştir.

Sıklık sınıflaması aşağıdaki gibi bildirilmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

#### **Enfeksiyon ve enfestasyonlar**

Yaygın olmayan: Üst solunum yolu enfeksiyonu

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Sersemlik hali

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare ve karında ağrı dahil gastrointestinal belirtiler

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın: Kaşıntı/pruritus, deride döküntü, ürtiker

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Çok yaygın: Kaslarda ağrı

Yaygın: Eklemlerde ağrı

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: Ağrı, kızarıklık, şişlik gibi enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, yorgunluk.

Yaygın: Ateş ( $\geq 38^{\circ}$  C)

Yaygın olmayan: Sertlik, bölgesel uyuşma gibi diğer enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

### Pazarlama sonrası izlem:

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor\*: Lenfadenopati

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor\*: Alerjik reaksiyonlar (Anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar dahil), anjiyoödem

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor\*: Zaman zaman tonik klonik hareketlerle seyreden senkop veya vazovagal yanıtlar (bkz. Bölüm 4.4)

\*Bu olaylar spontan olarak bildirildiğinden, bunların sıklığının güvenilir bir şekilde hesaplanması mümkün değildir.

Geçmiş veya mevcut HPV enfeksiyonu olan hastalar ile onkojenik HPV DNA negatif veya HPV-16 ve HPV-18 antikoru için seronegatif olan gönüllülerde benzer bir güvenlik profili gözlenmiştir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı ile ilgili herhangi bir bildirim yapılmamıştır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Viral aşılarda, Papillomavirüs aşılarda  
ATC Kodu: J07BM02

#### *Etki mekanizması*

CERVARIX, onkojenik HPV tip-16 ve tip-18'in majör kapsit proteini olan L1'in yüksek oranda saflaştırılmış virüs benzeri partiküllerinden (VLP) hazırlanmış, adjuvanlı, non-enfeksiyöz rekombinant bir aşıdır. VLP'ler viral DNA içermediğinden hücreleri enfekte edemezler, üreyemezler veya hastalığa neden olamazlar. Hayvan çalışmaları L1 VLP aşılarının etkililiğine büyük oranda hümmoral immun yanıt gelişiminin aracılık ettiğini göstermiştir.

HPV-16 ve HPV-18'in tüm dünya genelindeki servikal kanser olgularının yaklaşık % 70'i, anal kanserlerin %90'ı, HPV ile ilişkili yüksek evre vulvar ve vajinal intraepitelyal neoplazilerin %70'i ve HPV ile ilişkili ileri evre anal (AIN 2/3) intraepitelyal neoplazilerin %78'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Diğer onkojenik HPV tipleri de ano-genital kanserlere sebep olabilir (yaklaşık %30). HPV 45, -31 ve -33 tipleri, skuamöz hücreli servikal kanserlerde (%12,1) ve adenokarsinomlarda (%8,5) en sık saptanan 3 aşı-dışı HPV tipidir.

Bölüm 4.1'de geçen "prealign ano-genital lezyon" terimi yüksek evredeki Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN2/3), ileri evredeki vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN2/3), ileri evredeki vajinal intraepitelyal neoplazi (VaIN2/3) ve ileri evredeki anal intraepitelyal neoplaziye (AIN2/3) karşılık gelmektedir.

#### *Klinik çalışmalar*

##### 15 ile 25 yaş arasındaki kadınlarda klinik etkililik

Yaşları 15 ile 25 arasında olan toplam 19.778 kadının dahil olduğu kontrollü, çift kör, randomize, faz II ve faz III iki klinik çalışmada CERVARIX'in etkililiği değerlendirilmiştir.

Faz II çalışmasına (çalışma 001/007) yalnızca aşağıdaki özellikleri taşıyan kadınlar dahil edilmiştir:

- Onkojenik HPV DNA tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68 için test sonucunun negatif olması,
- HPV-16 ve HPV-18 için seronegatif olması,
- Normal sitolojiye sahip olması.

Primer etkililik sonlanma noktası HPV-16 ve/veya HPV-18 ile ilişkili gelişen enfeksiyondur. On iki ay devam eden inatçı enfeksiyon, ilave bir etkililik sonlanma noktası olarak değerlendirilmiştir.

Faz III çalışmasına (çalışma 008) başlangıç sitolojisi, HPV serolojisi ve DNA durumu gibi, HPV enfeksiyonunun varlığı için ön tarama yapılmayan kadınlar dahil edilmiştir.



Primer etkililik sonlanma noktası HPV-16 ve/veya HPV-18 (HPV-16/18) ile ilişkili CIN2+'dır. Servikal İnterepitelyal Neoplazi (CIN) evre 2 ve 3 (CIN2/3) ve servikal adenokarsinoma in situ (AIS) klinik çalışmalarda servikal kanser için bir belirteç olarak kullanılmıştır. Sekonder sonlanma noktaları 6 ve 12 aylık inatçı enfeksiyonu kapsamaktadır. 15-25 yaş arası kadınlarda en az 6 ay süren inatçı enfeksiyonun servikal kanser için anlamlı bir alternatif belirteç olduğu gösterilmiştir.

#### Onkojenik HPV tiplerine maruz kalmamış popülasyonda HPV-16/18'e karşı koruyucu etkililik

Çalışma 001'de kadınlar (N=1.113) aşılanmış ve 27. aya kadar etkililik yönünden değerlendirilmiştir. Çalışma 007'de, çalışma 001 sırasında aşılanan kadınlardan oluşan bir alt küme (N=776), ilk uygulanan dozu takiben 6,4 yıl (yaklaşık 77 ay) kadar izlenmiştir (ortalama takip süresi 5,9 yıldır). Çalışma 001'de kontrol grubunda 12 ay devam eden inatçı HPV-16/18 enfeksiyonu olan 5 vaka (4 HPV-16; 1 HPV-18) ve aşı grubunda da bir HPV-16 vakası bulunmuştur. Çalışma 007'de 12 ay devam eden inatçı HPV-16/18 enfeksiyonuna karşı CERVARIX'in etkililiği % 100 olarak belirlenmiştir (% 95 GA: 80,5; 100). Tümü kontrol gruplarında olmak üzere, 16 inatçı HPV-16 enfeksiyonu vakası ve 5 inatçı HPV-18 enfeksiyonu vakası bulunmuştur.

HPV-023 çalışmasında, 001/007 çalışmasının Brezilya grubunda (N=437) yer alan kişiler, ilk dozdan sonra ortalama 8,9 yıl (standart sapma 0,4 yıl) takip edilmiştir. Çalışma tamamlandığında, HPV-023 çalışması aşı grubunda HPV-16 veya HPV 18 ile ilişkili hiç bir enfeksiyon veya histopatolojik lezyon vakası olmamıştır. Plasebo grubunda 4 adet 6 aylık inatçı enfeksiyon vakası ve 1 adet 12 aylık inatçı enfeksiyon vakası olmuştur. Bu çalışma bu sonlanma noktaları için aşı ve plasebo grupları arasındaki farkı göstermek için tasarlanmamıştır.

#### HPV-16 ve/veya HPV-18'e maruz kalmamış olan kadınlarda koruyucu etkililik

HPV-008 çalışmasında, Kohort Çalışma Protokolüne göre primer etkililik analizleri gerçekleştirilmiştir (ATP Kohortu: 3 aşı dozu alan kadınlar ve analizde 0. ayda DNA negatif ve seronegatif ve 6. ayda analizde dikkate alınan HPV tipi yönünden negatif olan kadınlar). Bu gruba başlangıçta normal veya düşük evre sitolojiye sahip kadınlar dahil edilmiş, ileri evre sitolojiye sahip kadınlar (popülasyonun %0,5'i) dahil edilmemiştir. ATP grubu için vaka sayımı 1. günde, üçüncü aşı dozunun ardından başlamıştır. Genel olarak, HPV-16 ve HPV-18 maruziyeti olmayan kadınların %74'ü çalışmaya dahil edilmiştir (yani çalışmaya girişte DNA negatif ve seronegatif olan kadınlar).

HPV-008 çalışmasına ait iki analiz gerçekleştirilmiştir: ATP kohortunda HPV-16/18 ile ilişkilendirilen en az 36 CIN2+ vakası biriktiğinde gerçekleştirilen olayla-tetiklenen analiz ve çalışma-sonu analizi.

Primer sonlanma noktası CIN2+'ye karşı aşı etkililiği Tablo 1'de gösterilmiştir. Bir destek analizinde, CERVARIX'in etkililiği HPV-16/18'le ilişkili CIN3+'e karşı değerlendirilmiştir.

**Tablo 1: HPV-16/18 ile ilişkili ileri evredeki servikal lezyonlara karşı aşı etkililiği (ATP Grubu)**

HPV-16/18 sonlanım noktası	ATP Kohortu <sup>(1)</sup>		
	Çalışma-sonu analizi <sup>(3)</sup>		
	CERVARIX (N=7.338)	Kontrol (N=7.305)	Etkinlik %'si (%95 GA)
	n <sup>(2)</sup>	n	
CIN2+	5	97	%94,9 (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	%91,7 (66,6;99,1)

N= her gruba dahil edilen olguların sayısı.  
n= olguların sayısı  
<sup>(1)</sup>ATP: 3 doz aşı yapılmış, ilgili HPV tipi (HPV-16 veya HPV-18) 0. ayda DNA negatif ve seronegatif; 6 ayda ise DNA negatif olan kadınlar  
<sup>(2)</sup> lezyonda HPV-16 veya HPV-18 ile eş zamanlı olarak bir başka onkojenik HPV tipinin tespit edildiği 4 CIN2+ ve 2 CIN3+ olgusu dahil. Bu olgular HPV tipi atama analizine dahil edilmemiştir (aşağıdaki tabloya bakınız).  
<sup>(3)</sup>3. doz sonrası ortalama 40 ay izlem

Olayla-tetiklenen analizde, CIN2+'ye karşı etkililik %92,9 (%96,1 GA: 79,9; 98,3) ve CIN3+'e karşı etkililik %80 (%96,1 GA: 0,3; 98,1) idi. Ayrıca, tek tek HPV-16 ve HPV-18 ile ilişkilendirilen CIN2+'ye karşı istatistiksel olarak anlamlı aşı etkililiği gösterilmiştir.

Çoklu HPV tiplerinin görüldüğü vakaların ayrıntılı şekilde araştırılmasında yüksek ihtimalle lezyondan sorumlu olan HPV tiplerini birbirinden ayırmak için lezyonda tespit edilen tiplerin yanı sıra, önceki iki sitoloji numunesinden en az birinde Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile tespit edilen HPV tipleri dikkate alınmıştır. Bu post-*hoc* analize nedensel olarak çalışma sırasında edinilmiş HPV-16 veya HPV-18 enfeksiyonları ile ilişkili olduğu düşünülmeyen vakalar (aşı ve kontrol grubunda) dahil edilmemiştir.

HPV tipi atamalı post-*hoc* analize göre, çalışma sonu analizinde kontrol grubundaki 92 kişiye karşı aşı grubunda 1 CIN2+ vakası görülmüştür ( Etkililik %98,9 (%95 GA: 93,8; 100)) ve kontrol grubundaki 22 vakaya karşı aşı grubunda sıfır CIN3+ vakası görülmüştür (Etkililik %100 (%95 GA: 81,8; 100)).

Olayla-tetiklenen analizde, ATP grubunda gözlenen, HPV 16/18'le ilişkilendirilen CIN1'e karşı aşı etkililiği %94,1'dir (%96,1 GA: 83,4;98,5). ATP grubunda gözlenen, HPV 16/18'le ilişkilendirilen CIN1+'e karşı aşı etkililiği %91,7'dir (%96,1 GA: 82,4;96,7). Çalışma sonu analizinde ATP grubunda gözlenen, HPV 16/18'le ilişkilendirilen CIN1'e karşı aşı etkililiği %92,8'dir (%95 GA: 87,1;96,4).

Çalışma analizinin sonunda aşı grubunda 2 VIN2+ ya da VaIN2+ vakası ve ATP grubundaki kontrol grubunda HPV-16 ya da HPV-18 ile ilişkili 7 vaka olmuştur. Çalışma, bu sonlanma noktaları için aşı ve kontrol grupları arasındaki bir farkı ortaya koymak için tasarlanmamıştır.

ATP grubunda gözlenen, HPV-16/18 ile ilişkilendirilen virolojik sonlanma noktalarına karşı (6 aylık ve 12 aylık inatçı enfeksiyon) aşı etkililiği Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2: HPV-16/18 ile ilişkili virolojik sonlanım noktalarına karşı aşı etkililiği (ATP grubu)**

HPV 16/18 sonlanım noktası	ATP Kohortu <sup>(1)</sup>		
	Çalışma sonu analizi <sup>(2)</sup>		
	CERVARIX (N=7.338)	Kontrol (N=7.305)	Etkililik %'si (%95 GA)
	n/N	n/N	
6 aylık inatçı enfeksiyon	35/7.182	588/7.137	%94,3(92,0;96,1)
12 aylık inatçı enfeksiyon	26/7.082	354/7.038	%92,9(89,4;95,4)

N= her gruba dahil edilen olguların sayısı.  
n= olguların sayısı  
<sup>(1)</sup>ATP: 3 doz aşı yapılmış, ilgili HPV tipi (HPV-16 veya HPV-18) 0. ayda DNA negatif ve seronegatif; 6 ayda ise DNA negatif olan kadınlar  
<sup>(2)</sup>3. doz sonrası ortalama 40 ay izlem

Olayla-tetiklenen analizde etkililik sonuçları 6 aylık inatçı enfeksiyona karşı %94,3 (%96,1 GA:91,5;96,3) ve 12 aylık inatçı enfeksiyona karşı %91,4 (%96,1 GA:89,4;95,4) idi.

Çalışma başlangıcında HPV-16 veya HPV-18 bulgusu olan kadınlarda HPV-16/18'e karşı etkililik.

Kişilerin çalışma başlangıcında HPV DNA pozitif olduğu HPV tipi virüslere karşı koruma sağlandığına ilişkin bulgu yoktur. Ancak, halihazırda aşılama öncesinde aşıyla ilişkili HPV tiplerinden biriyle enfekte olmuş (HPV DNA pozitif) kişiler diğer aşı HPV tipinin neden olduğu klinik hastalıktan korunmuştur.

Daha önceden enfeksiyon veya hastalığı olan ya da olmayan kadınlarda HPV 16 ve 18 tiplerine karşı koruma.

Toplam Aşılana Grup (TVC) başlangıçtaki HPV DNA durumu, sitoloji ve serolojik durumdan bağımsız olarak en az bir doz aşı uygulanan tüm kişileri kapsamaktadır. Bu grup şu anda ve/veya önceden HPV enfeksiyonu olan ve olmayan kadınları kapsamaktadır. TVC için vaka sayımı birinci aşı dozundan sonraki ilk gün başlamıştır.

Bu grup CERVARIX tarafından etkilenmesi beklenmeyen, önceden mevcut enfeksiyonların/lezyonların görüldüğü kadınları kapsadığından, etkililik tahminleri daha düşüktür.

TVC 15-25 yaş aralığında genel kadın popülasyonu ile orantılı olabilir.

Çalışma sonunda TVC'de gözlenen HPV-16/18 ile ilişkilendirilen ileri evredeki servikal lezyonlara karşı aşının etkililiği Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3: HPV-16/18 ile ilişkili ileri evredeki servikal lezyonlara karşı aşı etkililiği (TVC)**

HPV-16/18 sonlanım noktası	TVC <sup>(1)</sup>		
	Çalışma sonu analizi <sup>(2)</sup>		
	CERVARIX (N=8694)	Kontrol (N=8708)	Etkililik yüzdesi (%95 GA)
	<b>n</b>	<b>n</b>	
CIN2+	90	228	%60,7 (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	%45,7 (22,9;62,2)

N= her gruba dahil edilen olguların sayısı  
n= olguların sayısı  
(<sup>1</sup>) TVC: Başlangıçtaki HPV DNA durumu, sitoloji ve serolojik durumdan bağımsız olarak, tüm aşılanan kişileri (en az bir doz aşı uygulanmış) kapsamaktadır. Bu grup önceden enfeksiyonu, lezyonu olan kadınları kapsamaktadır.  
(<sup>2</sup>)1. doz sonrası ortalama 44 ay izlem

TVC’de gözlenen, HPV-16/18 ile ilişkilendirilen virolojik sonlanma noktalarına karşı (6 aylık ve 12 aylık inatçı enfeksiyon) aşı etkililiği Tablo 4’de verilmiştir.

**Tablo 4: HPV-16/18 ile ilişkili virolojik sonlanım noktalarına karşı aşı etkililiği (TVC)**

HPV-16/18 sonlanım noktası	TVC <sup>(1)</sup>		
	Çalışma sonu analizi <sup>(2)</sup>		
	CERVARIX n/N	Kontrol n/N	Etkililik yüzdesi (%95 GA)
6 aylık inatçı enfeksiyon	504/8863	1227/8870	%60,9 (56,6;64,8)
12 aylık inatçı enfeksiyon	335/8648	767/8671	%57,5 (51,7;62,8)

N= her gruba dahil edilen olguların sayısı  
n= olguların sayısı  
(<sup>1</sup>) TVC: Başlangıçtaki HPV DNA durumu, sitoloji ve serolojik durumdan bağımsız olarak, tüm aşılanan kişileri (en az bir doz aşı uygulanmış) kapsamaktadır.  
(<sup>2</sup>)1. doz sonrası ortalama 44 ay izlem

#### Aşının HPV hastalık yükü üzerindeki toplam etkisi

HPV-008 çalışmasında, ileri evredeki servikal lezyonların insidansı, lezyondaki HPV DNA tipine bakılmaksızın plasebo ve aşı grubu arasında karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda TVC ve TVC-naif gruplarda, ileri evredeki servikal lezyonlara karşı aşının etkililiği gösterilmiştir (Tablo 5).

TVC-naif kişiler, normal sitolojisi olan, başlangıçta 14 onkojenik HPV tipi açısından HPV DNA negatif olan ve HPV-16 ve HPV 18 açısından seronegatif olan kadınları kapsayan bir TVC alt grubudur.

**Tablo 5: Lezyondaki HPV DNA tipinden bağımsız olarak ileri evredeki servikal lezyonlara karşı aşı etkililiği**

	Çalışma sonu analizi <sup>(3)</sup>				Etkililik yüzdesi (%95 GA)
	CERVARIX		Kontrol		
	N	Olgular	N	Olgular	
<b>CIN2+</b>					
TVC-naif <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-naif <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= her gruba dahil edilen olguların sayısı					
<sup>(1)</sup> TVC naif: Başlangıçtaki sitolojisi normal olan, 14 onkojen HPV tipi açısından HPV DNA negatif olan ve HPV 16 ve HPV 18 açısından seronegatif olan tüm aşılanmış kişileri (en az bir doz aşı uygulanmış) kapsar.					
<sup>(2)</sup> TVC: Başlangıçtaki HPV DNA durumu, sitoloji ve serolojik durumdan bağımsız olarak, tüm aşılanan kişileri (en az bir doz aşı uygulanmış) kapsamaktadır.					
<sup>(3)</sup> 1. doz sonrası ortalama 44 ay izlem					

Çalışma sonu analizinde CERVARIX, açıklayıcı servikal kanser tedavi prosedürlerini (loop electrosurgical excision procedure (LEEP), cold-knife Cone ve lazer prosedürleri dahil) TVC'de % 33,2 (%95 GA: 20,8; 43,7), TVC-naif gruplarda %70,2 (%95 GA: 57,8; 79,3) azaltmıştır.

#### Çapraz-koruyucu etkililik

CERVARIX'in histopatolojik ve virolojik sonlanım noktalarına karşı (inatçı enfeksiyon) çapraz koruyucu etkililiği 12 aşı dışı onkojenik HPV tipine yönelik olarak HPV-008 çalışmasında değerlendirilmiştir. Çalışma bireysel HPV tiplerinin neden olduğu hastalığa karşı etkililiği değerlendirmek amacıyla tasarlanmamıştır. Primer sonlanım noktasına karşı yapılan analizde CIN2+ lezyonlarındaki eş zamanlı enfeksiyonlar nedeniyle karışıklık meydana gelmiştir. Histopatolojik sonlanım noktalarından farklı olarak, virolojik sonlanım noktalarında çoklu enfeksiyonlar nedeniyle daha az karışıklık meydana gelmiştir.

HPV 31, 33 ve 45 tüm çalışma gruplarında 6 aylık inatçı enfeksiyon ve CIN2+ sonlanım noktaları için tutarlı çapraz koruma sağlamıştır.

6 aylık inatçı enfeksiyona ve bireysel aşı dışı onkojenik HPV tipleriyle ilişkili CIN2+'ye karşı çalışma sonu aşı etkililiği Tablo 6'da gösterilmiştir (ATP Grubu).

**Tablo 6: Aşı dışı onkojenik HPV tiplerine karşı aşı etkililiği**

HPV Tipi	ATP <sup>(1)</sup>					
	6 Aylık İnatçı Enfeksiyon			CIN2+		
	CERVARIX	Kontrol	Etkililik yüzdesi (%95 GA)	Cervarix	Kontrol	Etkililik yüzdesi (%95 GA)
	n	n		n	n	
<b>HPV-16'yla ilişkili tipler (A9 türleri)</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;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)
<b>HPV-18'le ilişkili tipler (A7 türleri)</b>						
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)
<b>Diğer tipler</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;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 = olguların sayısı ( <sup>1</sup> ) ATP 3 doz aşısı alan, ilgili HPV tipi açısından 0. ayda ve 6. ayda DNA negatif olan kadınları kapsamaktadır. Aşısı etkililiği çevresinde güven aralığının limitleri hesaplanmıştır. Sıfır değeri dahil edildiğinde, yani GA alt limiti <0 olduğunda etkililik istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.  CIN3'e karşı etkililik yalnızca HPV-31 için gösterilmiştir ve hiçbir HPV tipi için AIS'ye karşı koruma sağladığına dair kanıt yoktur.						

### 26 yaş ve üzerindeki kadınlarda klinik etkililik

CERVARIX'in etkililiği, 26-72 yaşındaki (medyan: 37,0 yaş) toplam 5.778 kadını içeren bir çift kör, randomize, Faz III klinik çalışmada (HPV-015) değerlendirilmiştir. Çalışma Kuzey Amerika, Latin Amerika, Asya Pasifik ve Avrupa'da yürütülmüştür. Nihai analiz çalışmanın sonunda, 1. aşılardan 7 yıl sonra gerçekleştirilmiştir.

Birincil sonlanım noktası virolojik ve histopatolojik sonlanım noktasının bir kombinasyonudur: HPV-16/18 ile ilişkili 6 aylık inatçı enfeksiyon ve/veya CIN1+. Birincil etkililik analizleri etkililik için ATP kohortunda ve HPV ile ilişkili enfeksiyon veya hastalık öyküsü olan kadınların %15'ine kadar bir alt küme içeren TVC'de (art arda iki veya daha fazla anormal yayma, anormal kolonoskopi veya anormal yayma ya da kolonoskopi bulgularından sonra biyopsi veya serviks tedavisi olarak tanımlanır) yürütülmüştür. Bu alt kümenin dahil edilmesi, yetişkin kadınlar genellikle serviks taraması için hedef yaş grubu olduğundan gerçek yaşam düzenini yansıttığı düşünülen bir popülasyonda profilaktik etkililik değerlendirmesine izin vermiştir.

Çalışmanın sonunda aşının etkililiği aşağıdaki tabloda özetlenmektedir.

En az 6 ay süren inatçı enfeksiyonun önlenmesinin 26 yaş ve üzerindeki kadınlarda servikal kanseri önlemek için ilgili bir temsili/alternatif belirteç olup olmadığına dair bir kanıt yoktur.

**Tablo 7 – Çalışma HPV-015’de çalışmanın sonundaki aşı etkililiği**

Sonlanım noktası	ATP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Kontrol	Etkililik yüzdesi	Cervarix	Kontrol	Etkililik yüzdesi
	n/N	n/N	(%96,2 GA)	n/N	n/N	(%96,2 GA)
<b>HPV-16/18</b>						
6A İE ve/veya CIN1+	7/1852	71/1818	%90,5 (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	%56,8 (43,8; 67,0)
6A İE	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; 99,7)	33/2733	51/2735	%35,8 (<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)
Sadece başlangıçta seropozitif olan gönüllülerde 6A İE	3/851	13/837	%78 (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	%38,7 (6,3; 60,4)
<b>Çapraz koruyucu etkililik</b>						
HPV-31 6A İE	10/2073	29/2090	%65,8 (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	%29 (<0; 52,5)
HPV-45 6A İE	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)
<p>N= her bir gruptaki gönüllü sayısı  n = her bir grupta en az bir olay bildiren gönüllü sayısı  6A İE: 6 aylık inatçı enfeksiyon  GA= Güven Aralığı  ASC-US = Anlamı Belirlenmemiş Atipik Hücre (anormal sitoloji)  <sup>(1)</sup> 3 doz aşı, 0. ayda DNA negatif ve seronegatif (aksi belirtilmemişse) ve 6. ayda ilgili HPV tipi için DNA negatif (HPV-16 ve/veya HPV-18)  <sup>(2)</sup> en az bir doz aşı, 0. aydaki HPV DNA’sı ve sero-durumdan bağımsız olarak (aksi belirtilmemişse). HPV hastalığı/enfeksiyonu öyküsü olan gönüllülerin %15’ini içerir.</p>						

Onkojenik aşı dışı tipler ile ilişkili  $\geq$ ASC-US’ye (anormal sitoloji) karşı etkililik %37,2’dir (%96,2 CI [21,3; 50,1]) (ATP).

Lezyonda tespit edilen HPV tipinden bağımsız olarak CIN1+’ya karşı etkililik %22,9’dur (%96,2 CI [4,8; 37,7]) (TVC).

25 yaş ve üzerindeki, çalışmaya girişte DNA pozitif olan ve/veya anormal sitolojiye sahip gönüllülerde HPV’nin neden olduğu hastalıktan korunma kanıtı bulunmamaktadır.

### *İmmünojenite*

#### *CERVARIX ile primer aşılama programı sonrası immün yanıt*

HPV aşıları için, aşı HPV tipleri ile ilişkili inatçı enfeksiyona ya da 2. veya 3. evredeki CIN’a

karşı koruma ile ilişkili hiçbir minimal antikor düzeyi saptanmamıştır.

HPV-16 ve HPV-18'e karşı oluşan antikor yanıtları, psödoviriona dayalı nötralizasyon tayini (PBNA) ile korelasyon içinde olan tip spesifik direkt ELISA yöntemi ile hesaplanmıştır.

3 CERVARIX dozu ile indüklenen immünojenite, yaşları 9 ile 55 arasında olan 5.465 kadın ve yaşları 10 ile 18 arasında olan 800'ün üzerinde erkek gönüllü üzerinde değerlendirilmiştir.

Klinik çalışmalarda başlangıçta seronegatif olan gönüllülerin % 99'dan fazlası üçüncü dozdan 1 ay sonra hem HPV-16 hem de HPV-18 için serokonversiyon göstermiştir. Aşının indüklediği IgG Geometrik Ortalama Titreleleri (GMT) daha da önce enfekte olmuş ancak HPV enfeksiyonu ortadan kalkmış (doğal enfeksiyon) kadınlarda gözlenen titrelerin hayli üzerindedir. Başlangıçta seronegatif ve seropozitif olan gönüllüler aşılamadan sonra benzer titrelere ulaşmıştır.

#### *CERVARIX için immün yanıtın sürekliliği*

HPV-001/007 Çalışması'nda yaşları 15 ile 25 arasında olan kadınlarda birinci dozun uygulanmasını takiben 76 ay boyunca HPV-16 ve HPV-18'e karşı verilen immün yanıt değerlendirilmiştir. 023 çalışmasında (001/007 çalışmasının alt grubu), immün yanıt 113. aya kadar değerlendirilmeye devam edilmiştir. Aşı grubundaki 92 kişinin ortalama 8,9 yıllık izlem ile [M107-M113] aralığı sonrasında immünojenite verileri mevcuttur. Bu kişilerin %100'ü (%95 GA: 96,1; 100) ELISA tayininde HPV-16 ve HPV-18 yönünden seropozitif olarak kalmıştır.

7. ayda doruğa ulaşıp sonrasında azalarak 18. aydan [M107-M113] aralığına kadar plato oluşturan her iki HPV-16 ve HPV-18 tipi için de aşının indüklediği IgG Geometrik Ortalama Titreleleri (GMT), doğal HPV enfeksiyonu geçiren kadınlarda gözlenen ELISA GMT'ye kıyasla en az 10 kat daha fazladır.

Çalışma 008'de, 48 aya kadarki gözlenen immünojenite çalışma 001'de gözlenen yanıtla benzerdir. Nötralize edici antikorlarla benzer bir kinetik profil gözlenmiştir.

15 ile 55 yaş arasındaki kadınlarda yapılan bir başka klinik çalışmada (çalışma 014), tüm gönüllüler üçüncü dozun ardından hem HPV tip 16'ya hem de tip 18'e serokonversiyon göstermiştir (7. ayda). Ancak 25 yaş üzeri kadınlarda GMT değerleri daha düşük bulunmuştur. HPV-014 çalışmasını tamamlamış ve 3 doz programı almış 470 gönüllü (15-25 yaşında 142, 26-45 yaşında 172 ve 46-55 yaşında 156) uzatma çalışması HPV-060'da 10 yıla kadar takip edilmiştir. İlk dozun uygulanmasından on yıl sonra, 15-25 yaş grubundaki gönüllülerin %100'ü, 26-45 yaş grubundakilerin %99,2'si ve 46-55 yaş grubundakilerin %96,3'ü HPV-16 için halen seropozitif iken, sırasıyla %99,2, %93,7 ve %83,8'i HPV-18 için seropozitifdir. Tüm yaş gruplarında, GMT'ler, her iki antijenin doğal enfeksiyonunun temizlendiği kadınlarda görülene kıyasla HPV-16 için en az 5 ila 32 kat ve HPV-18 için 3 ila 14 kat daha yüksek kalmıştır.

#### Anamnestic yanıt (immün bellek) bulgusu

Çalışma 024'de (001/007 çalışmasının alt grubu) ilk aşı dozu uygulamasından sonra ortalama 6,8 yıl aralığında 65 kişiye CERVARIX dozu uygulanmıştır. Bu dozun ardından bir hafta ve bir ay sonra HPV-16 ve HPV-18'e anamnestic immün yanıt (ELISA'yla) gözlenmiştir; test dozu uygulamasının bir ay sonrasındaki GMT'ler ilk 3 dozluk aşının bir ay sonrasında gözlenenleri aşmıştır.



### Genç erişkin kadınlarla adolesanlar arasında CERVARIX etkililik bağlantısının kurulması

Havuzlanmış bir analizde (HPV-029, -030 & -048), 3. dozdan sonra (7. ayda) 9 yaşındaki kadınların %99,7 ve %100'ü sırasıyla HPV16 ve HPV 18 için serokonversiyon göstermiştir. 10-14 ve 15-25 yaşları arasındaki kadınlarla kıyaslandığında bunların GMT değerleri sırasıyla en az 1,4 kat ve 2,4 kat daha yüksek bulunmuştur.

10 - 14 yaş arasındaki kızlar üzerinde yapılan iki klinik çalışmada (HPV-012 & -013), tüm gönüllüler üçüncü dozdan sonra (7. ayda) HPV-16 ve HPV-18 için serokonversiyon göstermiştir. 15 - 25 yaşları arasındaki kadınlarla kıyaslandığında bunların GMT değerleri en az 2 kat daha yüksek bulunmuştur.

9 ila 14 yaşında 2 dozluk program (0, 6. ay veya 0, 12 ay) alan kız çocuklarında ve standart 0, 1 ve 6. aylarda uygulanan doz programına göre CERVARIX alan 15-25 yaş aralığındaki genç kadınlarda devam eden klinik çalışmalarda (HPV-070 ve HPV-048) tüm gönüllülerde ikinci dozdan 1 ay sonra hem HPV tip 16 hem de 18'e serokonversiyon görülmüştür. 9 ila 14 yaşındaki kızlarda 2 dozdan sonraki immün yanıtın 15 ila 25 yaşındaki kadınlarda 3 dozdan sonraki immün yanıtından düşük olmadığı gösterilmiştir.

Bu immünojenite verileri baz alındığında, 9 ile 14 yaş arasında CERVARIX'in etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

### 26 yaş ve üzeri kadınlarda immün yanıtın süresi

26 yaş ve üzerindeki kadınlarda yürütülen Faz III çalışmada (HPV-015) tüm gönüllüler üçüncü dozdan bir ay sonra serokonversiyon göstermiştir. 84. ay zaman noktasında, yani, tam aşılama kürü tamamlandıktan 78 ay sonra, başlangıçta seronegatif kadınların %99,3 ve %95,9'u sırasıyla anti-HPV-16 ve anti-HPV-18 için seropozitif kalmıştır. Başlangıçta seropozitif olan kadınların tümü hem anti-HPV-16 hem de anti-HPV-18 antikorları için seropozitif kalmıştır. Antikor titreleri 7. ayda pik yapmış, ardından 18. aya kadar azalmış ve stabilize olarak 84. aya kadar plato oluşturmuştur.

### 10 ila 18 yaşındaki erkeklerde immünojenite

Erkeklerdeki immünojenite 2 klinik çalışma HPV-011 (N=173) ve HPV-040'da (N=556) değerlendirilmiştir. Veriler, erkek ve kadınlarda immünojenitenin kıyaslanabilir olduğunu göstermiştir. HPV-011 çalışmasında tüm gönüllülerde hem HPV-16 hem de 18'e serokonversiyon olmuş, GMT düzeyleri HPV-012 çalışmasında 15 ila 25 yaşındaki kadınlarda gözlemlenen düzeylerden düşük olmamıştır.

### Anal lezyonlar ve kanserlere karşı klinik etkililik bağlantısının kurulması

CERVARIX ile anal premalign lezyonlara karşı etkililik çalışması yürütülmemiştir. Bununla birlikte, 9 ila 14 yaşındaki kız çocuklarında (HPV-071 çalışması) ve 18 ila 45 yaşındaki kadınlarda (HPV-010 çalışması) yapılan çalışmalar, tutarlı bir şekilde CERVARIX ile anal prekanseröz lezyonlara karşı etkililik verileri kesin olan karşılaştırma uygulamasına kıyasla daha yüksek immün yanıt ve koruma göstermiştir.

### HIV ile enfekte kadınlarda immünojenite

CERVARIX'in güvenilirlik ve immünojenitesi 2 klinik çalışma ile değerlendirilmiştir:

1. Güney Afrika'da yapılan HPV-020 çalışmasında, HIV ile enfekte olmayan 22 olgu ve HIV ile enfekte 42 olgu [Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) klinik aşama 1; immünojenite için ATP kohort grubu] CERVARIX almıştır.

2. CERVARIX ve kuadrivalan HPV aşısı ile karşılaştırma çalışması olan HPV-019 çalışması Brezilya, Estonya, Hindistan ve Tayland'da 289 HIV ile enfekte olmayan (ATP kohort=157) ve 257 HIV ile enfekte olmuş (ATP kohort=166) kadın gönüllülerde yürütülmüştür.

Çalışmaya girişte, her iki çalışmada HIV ile enfekte olmuş kişilerde şunların olması gerekmiştir: daha önceki klinik evreden bağımsız olarak asemptomatik olmak; antiretroviral tedavi altında (ART) (HPV-020) en az altı ay ya da yüksek düzeyde etkili antiretroviral tedavi altında (HAART) en az bir yıl (HPV-019) saptanamayan viral yükün bulunması (yani viral yük < 400 kopya/ml); aktif tüberküloz (TB) tanısının konmamış olması ya da TB tedavisi altında olmamak; sadece HPV-019'da CD4 hücre sayısının > 350 hücre/mm<sup>3</sup> olması.

Her iki çalışmada, Cervarix alan HIV ile enfekte olmuş kişilerde 7. aydaki serokonversiyon, ATP grubundaki her iki antijen için %100 olmuştur. HPV-019'da Cervarix aşılamaından sonra 24. aydaki seropozitiflik HPV-16 antikorları için %100 ve HPV-18 antikorları için >%96 olmuş ve Geometrik Ortalama Konsantrasyon (GMC) düzeyi doğal HPV enfeksiyonuna karşı yanıtın 12 katından fazla bulunmuştur.

Her iki çalışmada, HIV ile enfekte olmuş kişilerde antikor Geometrik Ortalama Konsantrasyonları, HIV negatif kişilerden daha düşük gibi görünmüştür (%95 güven aralığı ile çakışmaz). HPV-019'da HIV ile enfekte olmuş kişilerde 7. ayda dört değerlikli HPV aşısıyla karşılaştırıldığında Cervarix ile HPV-16 ve HPV-18 antijenlerinin her ikisine karşı bağışıklık yanıtlarının üstün olduğu gösterilmiştir (nötralizan antikorlar GMT oranları). Bu gözlemlerin klinik anlamı bilinmemektedir. HIV ile enfekte olmuş kadınlarda inatçı enfeksiyon ya da premalign lezyonlara karşı koruma hakkında klinik etkililik verileri yoktur. HIV ile enfekte olmuş kadınlarda gözlemlenen reaktojenite ve güvenlilik profili sağlıklı kişilerde bilinen güvenlilik profiline paraleldir (bkz bölüm 4.8).

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi gerekmemektedir.

## **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Güvenlilik farmakolojisi, akut ve tekrarlanan doz toksisitesi, lokal tolerans, fertilité, embriyofetal ve doğum sonrası toksisite (laktasyon döneminin sonuna kadar) çalışmalarına dayanarak klinik öncesi veriler insanlarda özel tehlike göstermediğini ortaya koymaktadır.

Serolojik veriler sıçanlarda laktasyon dönemi boyunca süt aracılığıyla anti-HPV-16 ve anti-HPV-18 antikorlarının geçtiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, aşı ile indüklenen antikorların anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum klorür  
Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat  
Enjeksiyonluk su

AS04 adjuvanı içeriğinde:

3-O-desasil-4' – monofosforil lipid A (MPL)  
Alüminyum hidrokside adsorbe edilmiş, hidrate (Al (OH)<sub>3</sub>)

## 6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürüne ait geçimlilik çalışmaları olmadığından diğer tıbbi ürünlerle karıştırılarak kullanılmamalıdır.

## 6.3. Raf ömrü

48 aydır.

CERVARIX buzdolabından çıkartıldıktan sonra mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Bununla birlikte, üretilen stabilite verileri CERVARIX'in buzdolabının dışında 8°C ile 25°C arasındaki sıcaklıklarda üç güne kadar ya da 25°C ile 37°C derece arasındaki sıcaklıklarda bir güne kadar saklanması halinde stabil kaldığını ve aşının uygulanabileceğini göstermektedir. Bu koşullarda belirtilen sürelerin aşılması halinde aşı kullanılmamalıdır. Bu aşının bu parametreler dışında saklanmış olması halinde firmamız ile irtibata geçiniz.

## 6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

2°C - 8°C arası sıcaklıklarda (buzdolabında) saklayınız.  
Dondurmayınız. Donmuş ürünü çözüp kullanmayınız.  
Ambalajında, ışıktan koruyarak saklayınız.

## 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda; bütül kauçuk tıpalı 1,25 ml'lik tek dozluk ambalajlarda kullanıma hazır 1 adet cam enjektör+iğne

## 6.6. Tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Depolama sırasında kullanıma hazır şırınga içinde berrak renksiz süpernatant ile birlikte ince beyaz çökelti gözlenebilir. Bu durum bozulma belirtisi değildir.

Uygulama öncesi, şırınga içeriği çalkalanmadan önce ve çalkalandıktan sonra herhangi bir partikül oluşumu ve/veya anormal fiziksel görüntü yönünden görsel olarak kontrol edilmelidir.

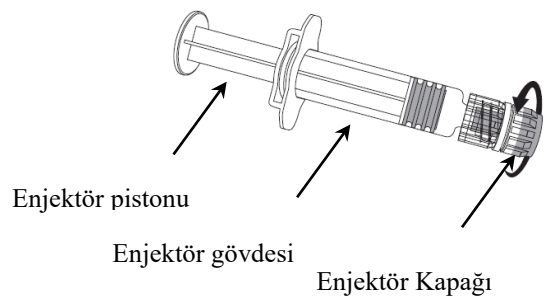
Herhangi birinin varlığı gözlemlendiğinde aşı imha edilmelidir.

Aşı kullanılmadan önce iyice çalkalanmalıdır.

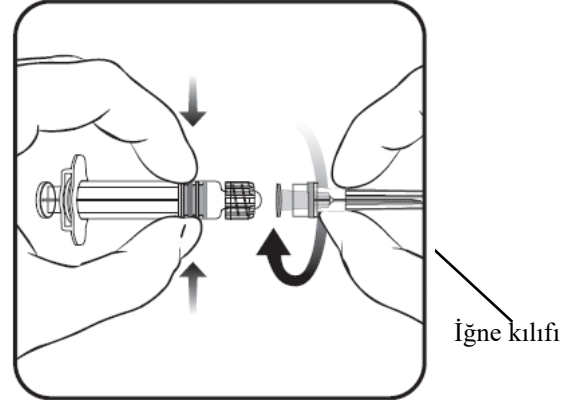
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

### Kullanıma hazır enjektör içindeki aşının uygulanmasına yönelik talimatlar

1. Enjektörün gövdesini bir elinizde tutup (pistonu tutmayınız) enjektör kapağını saat yönünün tersine çevirerek açınız.



2. İğneyi enjektöre takmak için, iğneyi sabitlendiğini hissedene kadar saat yönünde enjektörün içinde döndürünüz.
3. İğne kılıfını çıkarınız, kılıf bazen sert şekilde kapalı olabilir.
4. Aşırıyı uygulayınız.



## 7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş.  
Büyükdere Cad. No:173 1.Levent Plaza B Blok  
34394, 1.Levent / İSTANBUL  
Tel no: 0 212 339 44 00  
Faks no: 0 212 339 45 00

## 8. RUHSAT NUMARASI: 4

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.12.2007  
Ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ