ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Shingrix Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension
Herpes-Zoster-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach der Rekonstitution enthält eine Dosis (0,5 ml):

Varicella-Zoster-Virus[1]-Glykoprotein-E-Antigen[2,3]	50 Mikrogramm

[1] Varicella-Zoster-Virus = VZV
[2] adjuvantiert mit $AS01_B$; dieses enthält:

Pflanzenextrakt aus *Quillaja saponaria* Molina, Fraktion 21 (QS-21)	50 Mikrogramm
3-*O*-Desacyl-4'-monophosphoryl-Lipid A (MPL) aus *Salmonella minnesota*	50 Mikrogramm

[3] Glykoprotein E (gE) hergestellt in immortalisierten Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) mittels rekombinanter DNA-Technologie

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Dosis enthält 0,08 Milligramm Polysorbat 80 (E 433) (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension.
Das Pulver ist weiß.
Die Suspension ist eine opaleszente, farblose bis blass bräunliche Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Shingrix ist indiziert zur Vorbeugung von Herpes Zoster (HZ) und postzosterischer Neuralgie (PZN) bei:

- Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter;
- Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit erhöhtem Risiko für HZ.

Die Anwendung von Shingrix sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das Grundimmunisierungsschema besteht aus zwei Dosen zu je 0,5 ml: Einer ersten Startdosis gefolgt von einer zweiten Dosis 2 Monate später.
Falls es erforderlich ist, das Impfschema flexibel zu handhaben, kann die zweite Dosis im Abstand von 2 bis 6 Monaten nach der ersten Dosis verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Personen, die krankheitsbedingt oder durch eine Therapie immundefizient oder immunsupprimiert sind oder werden könnten und die von einem kürzeren Impfschema profitieren würden, kann die zweite Dosis 1 bis 2 Monate nach der ersten Dosis verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Zur Notwendigkeit von Auffrischimpfungen nach Abschluss der Grundimmunisierung liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Shingrix kann bei Personen, die früher mit einem attenuierten Herpes-Zoster-Lebendimpfstoff geimpft wurden, nach demselben Impfschema verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Shingrix ist nicht indiziert zur Vorbeugung einer primären Varizelleninfektion (Windpocken).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Shingrix bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Shingrix ist ausschließlich intramuskulär zu injizieren, vorzugsweise in den M. deltoideus.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Vor der Impfung

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

Wie bei anderen Impfstoffen sollte die Impfung mit Shingrix bei Personen, die an einer akuten, schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung leiden, auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Jedoch sollte die Impfung nicht wegen eines leichten Infekts wie z. B. einer Erkältung zurückgestellt werden.

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

Der Impfstoff ist ausschließlich zur prophylaktischen Anwendung bestimmt und ist nicht zur Behandlung bereits bestehender Erkrankungen vorgesehen.

Shingrix darf nicht intravasal oder intradermal verabreicht werden.

Die subkutane Verabreichung wird nicht empfohlen.
Eine unsachgemäße Verabreichung auf subkutanem Weg kann zu einer Zunahme vorübergehender lokaler Reaktionen führen.

Bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer Blutgerinnungsstörung ist Shingrix mit Vorsicht zu verabreichen, da es bei diesen Personen nach intramuskulärer Injektion zu Blutungen kommen kann. Es kann als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion nach oder sogar vor einer Impfung zu einer Synkope (Ohnmacht) kommen. Diese kann während der Erholungsphase von verschiedenen neurologischen Symptomen wie vorübergehender Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonischen Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Es ist wichtig, Maßnahmen zu ergreifen, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

Es liegen keine Daten zur Sicherheit, Immunogenität oder Wirksamkeit vor, die die Austauschbarkeit einer Shingrix-Dosis durch eine Dosis eines anderen HZ-Impfstoffes belegen.

Sonstige Bestandteile

Dieser Arzneimittel enthält 0,08 mg Polysorbat 80 pro Dosis.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Shingrix kann gleichzeitig mit einem saisonalen Grippeimpfstoff (inaktiviert, nicht-adjuvantiert), 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (PPV23), 13-valenten Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff (PCV13), Diphtherie-Tetanus-azellulären Pertussis-Impfstoff mit reduziertem Antigengehalt (dTpa), Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19)-Boten-Ribonukleinsäure (mRNA)-Impfstoff oder Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert) verabreicht werden. Die Impfstoffe sollten in verschiedene Gliedmaßen verabreicht werden.

Die Nebenwirkungen Fieber und Schüttelfrost traten häufiger auf, wenn der PPV23-Impfstoff gleichzeitig mit Shingrix verabreicht wurde (16 % bzw. 21 %), verglichen mit der alleinigen Verabreichung von Shingrix (7 % für beide Nebenwirkungen).

Bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter wurden systemische Nebenwirkungen, die nach alleiniger Verabreichung von Shingrix sehr häufig berichtet wurden (siehe Tabelle 1; z. B. Myalgie 32,9 %, Müdigkeit 32,2 % und Kopfschmerzen 26,3 %) sowie Arthralgie, die nach alleiniger Verabreichung von Shingrix gelegentlich berichtet wurde, mit erhöhter Häufigkeit berichtet, wenn Shingrix zusammen mit einem COVID-19-mRNA-Impfstoff verabreicht wurde (Myalgie 64 %, Müdigkeit 51,7 %, Kopfschmerzen 39 %, Arthralgie 30,3 %).

Die gleichzeitige Verabreichung von Shingrix mit anderen als den oben aufgeführten Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Verabreichung von Shingrix bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von Shingrix während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Die Auswirkung einer Verabreichung von Shingrix bei stillenden Müttern auf deren Säuglinge wurde nicht untersucht.
Es ist nicht bekannt, ob Shingrix in die Muttermilch übergeht.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte Wirkungen in Bezug auf die Fertilität von Männern und Frauen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Shingrix kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen innerhalb von 2 bis 3 Tagen nach der Impfung haben. Nach der Verabreichung können Müdigkeit und Unwohlsein auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (insgesamt 68,1 %/Dosis; schwere 3,8 %/Dosis), Myalgie (insgesamt 32,9 %/Dosis; schwere 2,9 %/Dosis), Müdigkeit (insgesamt 32,2 %/Dosis; schwere 3,0 %/Dosis) und Kopfschmerzen (insgesamt 26,3 %/Dosis; schwere 1,9 %/Dosis). Die meisten dieser Reaktionen waren nicht langanhaltend (mediane Dauer von 2 bis 3 Tagen). Die Reaktionen, die als schwer berichtet wurden, dauerten 1 bis 2 Tage an.

Bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter, die krankheitsbedingt oder durch eine Therapie immundefizient oder immunsupprimiert sind (im weiteren als immungeschwächt bezeichnet), stimmte das Nebenwirkungsprofil mit dem überein, das bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter beobachtet wurde. Es liegen nur begrenzte Daten für Erwachsene im Alter von 18 bis 49 Jahren mit erhöhtem Risiko für HZ vor, die nicht immungeschwächt sind.

Insgesamt traten einige Nebenwirkungen in jüngeren Altersgruppen häufiger auf:
- In Studien bei immungeschwächten Erwachsenen ab 18 Jahren (gepoolte Analyse) war die Häufigkeit von Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Myalgie, Kopfschmerzen, Schüttelfrost und Fieber bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 49 Jahren höher als bei Erwachsenen ab 50 Jahren.
- In Studien bei Erwachsenen ab 50 Jahren (gepoolte Analyse) war die Häufigkeit von Myalgie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Fieber und gastrointestinaler Beschwerden bei Erwachsenen im Alter von 50 bis 69 Jahren höher als bei Erwachsenen ab 70 Jahren.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Das folgende Nebenwirkungsprofil basiert auf einer gepoolten Analyse von Daten, die in Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei 5 887 Erwachsenen im Alter von 50 bis 69 Jahren und 8 758 Erwachsenen im Alter von 70 Jahren und älter erhoben wurden. Von diesen 14 645 Erwachsenen wurden 7 408 in eine anschließende Langzeit-Nachbeobachtungsstudie über eine Nachbeobachtungszeit von etwa 11 Jahren nach der Impfung einbezogen.

In klinischen Studien bei immungeschwächten Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter (1 587 Studienteilnehmende) stimmte das Nebenwirkungsprofil mit den folgenden Daten in Tabelle 1 überein.

Nebenwirkungen, die während der Anwendung nach der Markteinführung berichtet wurden, sind ebenfalls aufgelistet.

Die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen ist wie folgt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Sehr selten (< 1/10 000)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse[1]	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Angioödem[2]
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Sehr selten	Guillain-Barré-Syndrom[3]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	gastrointestinale Beschwerden (einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und/oder Bauchschmerzen)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Myalgie
	Gelegentlich	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Schmerzen, Rötung, Schwellung), Müdigkeit, Schüttelfrost, Fieber
	Häufig	Pruritus an der Injektionsstelle, Unwohlsein

[1] Entsprechend der MedDRA (*medical dictionary for regulatory activities*)-Terminologie
[2] Nebenwirkungen aus Spontanberichten
[3] Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

<u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u>

Beobachtungsstudien nach der Markteinführung zum Risiko des Guillain-Barré-Syndroms

In zwei ähnlichen, nach der Markteinführung in den USA durchgeführten Beobachtungsstudien bei Personen im Alter von 65 Jahren oder älter wurde innerhalb von 42 Tagen nach jeder Dosis von Shingrix ein erhöhtes Risiko für das Guillain-Barré-Syndrom (geschätzte 3 bis 7 zusätzliche Fälle pro eine Million verabreichter Dosen) beobachtet. In weiteren Analysen wurde das erhöhte Risiko nach

der ersten Dosis von Shingrix festgestellt (geschätzte 6 bis 12 zusätzliche Fälle des Guillain-Barré-Syndroms pro eine Million verabreichter Dosen), während nach der zweiten Dosis kein erhöhtes Risiko festgestellt wurde.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Varicella-Zoster-Impfstoffe, ATC-Code: J07BK03.

Wirkmechanismus

Shingrix wurde durch die Kombination des VZV-spezifischen Antigens (gE) mit einem Adjuvanssystem ($AS01_B$) entwickelt, um eine antigenspezifische, zelluläre und humorale Immunantwort bei Personen nach VZV-Infektion in der Kindheit zu induzieren.

Präklinische Daten zeigen, dass $AS01_B$ eine lokale und vorübergehende Aktivierung des angeborenen Immunsystems durch spezifische molekulare Signalwege induziert. Dies erleichtert die Rekrutierung und Aktivierung von gE-Antigenpräsentierenden Zellen in die Lymphknoten und führt zur Bildung von gE-spezifischen CD4-positiven T-Zellen und Antikörpern. Der Adjuvans-Effekt von $AS01_B$ resultiert aus dem Zusammenwirken von MPL und QS-21, die in Liposomen formuliert wurden.

Klinische Wirksamkeit von Shingrix

Wirksamkeit gegen Herpes Zoster (HZ) und postzosterische Neuralgie (PZN)

Zwei Placebo-kontrollierte, Beobachter-verblindete Phase-III-Wirksamkeitsstudien wurden mit Shingrix bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter durchgeführt, die 2 Dosen im Abstand von 2 Monaten erhielten:

- In Studie ZOE-50 (Zoster-006) bestand die geimpfte Gesamtkohorte (TVC = „Total Vaccinated Cohort“) aus 15 405 Studienteilnehmenden im Alter von 50 Jahren und älter, die mindestens eine Dosis entweder Shingrix (N = 7 695) oder Placebo (N = 7 710) erhielten,
- In Studie ZOE-70 (Zoster-022) bestand die TVC aus 13 900 Studienteilnehmenden im Alter von 70 Jahren und älter, die mindestens eine Dosis entweder Shingrix (N = 6 950) oder Placebo (N = 6 950) erhielten.

Die Studien waren nicht konzipiert, um die Wirksamkeit in Untergruppen von gebrechlichen Personen, einschließlich Patienten mit multiplen Komorbiditäten, nachzuweisen. Diese Personen wurden jedoch nicht von den Studien ausgeschlossen.

Zwei Placebo-kontrollierte, Beobachter-verblindete Phase-III-Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Shingrix wurden bei immungeschwächten Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter durchgeführt, die 2 Dosen im Abstand von 1 bis 2 Monaten erhielten:

- In Studie Zoster-002 bestand die TVC aus 1 846 Empfängern von autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (aHSZT), die mindestens eine Dosis entweder Shingrix (N = 922) oder Placebo (N = 924) 50 bis 70 Tage nach der Transplantation erhielten. 21,3 % (Shingrix)

bzw. 20,5 % (Placebo) der Studienteilnehmenden erhielten von der HSZT bis zu 30 Tage nach der zweiten Dosis mindestens eine immunsuppressive Behandlung (für die Dauer von mindestens einem Tag) (TVC). Das Verhältnis der Studienteilnehmenden aufgeteilt nach Grunderkrankungen betrug 53,1 % (Shingrix) bzw. 53,4 % (Placebo) mit multiplem Myelom (MM) zu 46,9 % (Shingrix) bzw. 46,6 % (Placebo) mit anderen Diagnosen.

- In Studie Zoster-039 bestand die TVC aus 562 Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die mindestens eine Dosis entweder Shingrix (N = 283) oder Placebo (N = 279) während einer Krebstherapie (37 %) oder nach Abschluss der Krebstherapie (63 %) erhielten. Das Verhältnis der Studienteilnehmenden aufgeteilt nach Grunderkrankungen betrug 70,7 % (Shingrix) bzw. 71,3 % (Placebo) mit MM und anderen Krankheiten zu 14,5 % (Shingrix) bzw. 14,0 % (Placebo) mit B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL) und 14,8 % (Shingrix) bzw. 14,7 % (Placebo) mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL).

Diese Studien waren nicht konzipiert, um die Auswirkungen der gleichzeitigen Anwendung einer immunsuppressiven Therapie auf die Wirksamkeit des Impfstoffes oder die Auswirkungen spezifischer immunsuppressiver Behandlungen auf die Wirksamkeit des Impfstoffes zu untersuchen. Die meisten Geimpften erhielten zum Zeitpunkt der Impfung keine immunsuppressive Therapie (siehe oben). In den untersuchten Populationen wurden nicht alle Methoden der immunsuppressiven Therapien angewendet.

Die Häufigkeit des Auftretens von HZ und PZN sowie die Wirksamkeit des Impfstoffes wurden in der modifizierten geimpften Gesamtkohorte (mTVC = „modified Total Vaccinated Cohort“) untersucht. Studienteilnehmende, die entweder keine zweite Impfstoffdosis erhielten oder eine bestätigte HZ-Diagnose innerhalb eines Monats nach der zweiten Dosis hatten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Shingrix senkte die Häufigkeit von HZ im Vergleich zu Placebo signifikant bei:

- Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter (ZOE-50): 6 Fälle gegenüber 210 Fällen;
- Erwachsenen im Alter von 70 Jahren und älter (gepoolte Analyse von ZOE-50 und ZOE-70): 25 Fälle gegenüber 284 Fällen;
- Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit aHSZT (Zoster-002): 49 Fälle gegenüber 135 Fällen;
- Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit malignen hämatologischen Erkrankungen (Zoster-039): 2 Fälle gegenüber 14 Fällen. Die Wirksamkeit des Impfstoffes wurde post-hoc ermittelt.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit des Impfstoffes gegen HZ sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Wirksamkeit von Shingrix gegen HZ (mTVC)

Alter (Jahre)	Shingrix			Placebo			Wirksamkeit des Impfstoffes (%) [95 % KI]
	Anzahl der auswert-baren Studien-teilnehmen den	Anzahl an HZ-Fällen	Inzidenz-rate pro 1 000 Personen -jahre	Anzahl der auswert-baren Studien-teilnehmen den	Anzahl an HZ-Fällen	Inzidenz-rate pro 1 000 Personen -jahre	
ZOE-50*							
≥ 50	7 344	6	0,3	7 415	210	9,1	**97,2** [93,7; 99,0]
50 – 59	3 492	3	0,3	3 525	87	7,8	**96,6** [89,6; 99,4]
≥ 60	3 852	3	0,2	3 890	123	10,2	**97,6** [92,7; 99,6]
60 – 69	2 141	2	0,3	2 166	75	10,8	**97,4** [90,1; 99,7]
ZOE-50 und ZOE-70 gepoolt**							
≥ 70	8 250	25	0,8	8 346	284	9,3	**91,3** [86,8; 94,5]
70 – 79	6 468	19	0,8	6 554	216	8,9	**91,3** [86,0; 94,9]
≥ 80	1 782	6	1,0	1 792	68	11,1	**91,4** [80,2; 97,0]
Zoster-002* (aHSZT-Empfänger[#])**							
≥ 18	870	49	30,0	851	135	94,3	**68,2** [55,5; 77,6]
18 – 49	213	9	21,5	212	29	76,0	**71,8** [38,7; 88,3]
≥ 50	657	40	33,0	639	106	100,9	**67,3** [52,6; 77,9]
Zoster-039 (Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen[#])							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	**87,2**** [44,2; 98,6]

KI Konfidenzintervall
* Über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 3,1 Jahren
** Über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 4,0 Jahren
Daten von Studienteilnehmenden im Alter von 70 Jahren und älter stammen aus den vorab festgelegten gepoolten Analysen von ZOE-50 und ZOE-70 (mTVC), da diese Analysen die robustesten Schätzwerte für die Wirksamkeit des Impfstoffes in dieser Altersgruppe liefern.
*** Über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 21 Monaten
**** Ermittlung der Wirksamkeit des Impfstoffes erfolgte post-hoc; mediane Nachbeobachtungszeit von 11,1 Monaten
[#] Antivirale Prophylaxe gemäß dem lokalen Therapiestandard war zulässig

Es wurden ungefähr 13 000 Studienteilnehmende mit Grunderkrankungen in die Studien ZOE-50 und ZOE-70 aufgenommen. Darin eingeschlossen waren Studienteilnehmende mit Erkrankungen, die mit einem höheren Risiko für einen HZ verbunden sind. Eine Post-hoc-Analyse der Wirksamkeit gegen bestätigten HZ, die bei Patienten mit häufigen Erkrankungen (chronische Nierenerkrankung, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, koronare Herzkrankheit, Depression oder Diabetes mellitus) durchgeführt wurde, zeigt, dass die Wirksamkeit des Impfstoffes der Gesamtwirksamkeit gegen HZ entspricht.

Shingrix senkte die Häufigkeit von PZN im Vergleich zu Placebo signifikant bei:
- Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter (ZOE-50): 0 Fälle gegenüber 18 Fällen;
- Erwachsenen im Alter von 70 Jahren und älter (gepoolte Analyse von ZOE-50 und ZOE-70): 4 Fälle gegenüber 36 Fällen;
- Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit aHSZT (Zoster-002): 1 Fall gegenüber 9 Fällen.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit des Impfstoffes gegen PZN sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Wirksamkeit von Shingrix gegen PZN (mTVC)

Alter (Jahre)	**Shingrix**			**Placebo**			**Wirksamkeit des Impfstoffes (%)** [95 % KI]
	Anzahl der auswert-baren Studien-teilnehmen den	**Anzahl an PZN*-Fällen**	**Inzidenz-rate pro 1 000 Personen -jahre**	**Anzahl der auswert-baren Studien-teilnehmen den**	**Anzahl an PZN*-Fällen**	**Inzidenz-rate pro 1 000 Personen -jahre**	
ZOE-50**							
≥ 50	7 340	0	0,0	7 413	18	0,6	**100** [77,1; 100]
50 – 59	3 491	0	0,0	3 523	8	0,6	**100** [40,8; 100]
≥ 60	3 849	0	0,0	3 890	10	0,7	**100** [55,2; 100]
60 – 69	2 140	0	0,0	2 166	2	0,2	**100**§ [< 0; 100]
ZOE-50 und ZOE-70 gepoolt***							
≥ 70	8 250	4	0,1	8 346	36	1,2	**88,8** [68,7; 97,1]
70 – 79	6 468	2	0,1	6 554	29	1,2	**93,0** [72,4; 99,2]
≥ 80	1 782	2	0,3	1 792	7	1,1	**71,2**§ [< 0; 97,1]
Zoster-002**** (aHSZT-Empfänger#)**							
≥ 18	870	1	0,5	851	9	4,9	**89,3** [22,5; 99,8]
18 – 49	213	0	0,0	212	1	2,2	**100,0**§ [< 0; 100,0]
≥ 50	657	1	0,7	639	8	5,8	**88,0** [10,4; 99,8]

* PZN wurde definiert als Zoster-assoziierter Schmerz, bewertet mit ≥ 3 (auf einer Skala von 0 – 10), persistierend oder nach mehr als 90 Tagen nach Ausbruch des Zoster-Hautausschlags auftretend, unter Verwendung des „Zoster Brief Pain Inventory“ (ZBPI)

KI Konfidenzintervall

** Über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 4,1 Jahren

*** Über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 4,0 Jahren
Daten von Studienteilnehmenden im Alter von 70 Jahren und älter stammen aus den vorab festgelegten gepoolten Analysen von ZOE-50 und ZOE-70 (mTVC), da diese Analysen die robustesten Schätzwerte für die Wirksamkeit des Impfstoffes in dieser Altersgruppe liefern.

**** Über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 21 Monaten

§ statistisch nicht signifikant

Antivirale Prophylaxe gemäß dem lokalen Therapiestandard war zulässig

Der Nutzen von Shingrix bei der Vorbeugung von PZN kann auf die Wirkung des Impfstoffes zur Vorbeugung von HZ zurückgeführt werden. Eine weitere Verringerung der PZN-Häufigkeit bei Studienteilnehmenden mit bestätigtem HZ konnte aufgrund der begrenzten Anzahl von HZ-Fällen in der Impfstoffgruppe nicht nachgewiesen werden.

Im vierten Jahr nach der Impfung war die Wirksamkeit gegen HZ bei Studienteilnehmenden im Alter von 50 Jahren und älter (ZOE-50) 93,1 % (95 % KI: 81,2; 98,2) und bei Studienteilnehmenden im Alter von 70 Jahren und älter (ZOE-50 und ZOE-70 gepoolt) 87,9 % (95 % KI: 73,3; 95,4).

In Studie Zoster-002 betrug die Wirksamkeit gegen HZ während einer Nachbeobachtungszeit, die 1 Monat nach der zweiten Dosis begann (entspricht etwa 6 Monate nach aHSZT) und bis 1 Jahr nach der aHSZT, wenn das Risiko für HZ am höchsten ist, dauerte, 76,2 % (95 % KI: 61,1; 86,0).

Wirksamkeit gegen andere HZ-bedingte Komplikationen neben PZN

Es wurden folgende andere HZ-bedingte Komplikationen (neben PZN) ausgewertet: HZ-Vaskulitis, Dissemination, Augenerkrankung, neurologische Erkrankung einschließlich Schlaganfall und viszerale Erkrankung. In der gepoolten Analyse von ZOE-50 und ZOE-70 reduzierte Shingrix diese HZ-bedingten Komplikationen signifikant bei Studienteilnehmenden im Alter von 50 Jahren und älter um 93,7 % (1 Fall gegenüber 16 Fällen; 95 % KI: 59,5; 99,9) sowie bei Studienteilnehmenden im Alter von 70 Jahren und älter um 91,6 % (1 Fall gegenüber 12 Fällen; 95 % KI: 43,3; 99,8). Während dieser Studien wurden keine Fälle von viszeraler Erkrankung oder Schlaganfall berichtet.

In Studie Zoster-002 reduzierte Shingrix die HZ-bedingten Komplikationen bei aHSZT-Empfängern im Alter von 18 Jahren und älter signifikant um 77,8 % (95 % KI: 19,0; 96,0) (3 Fälle gegenüber 13 Fällen).

Darüber hinaus reduzierte Shingrix in Studie Zoster-002 die HZ-bedingten Krankenhausaufenthalte signifikant um 84,7 % (95 % KI: 32,1; 96,6) (2 Fälle gegenüber 13 Fällen).

Wirkung von Shingrix auf HZ-bedingte Schmerzen

Insgesamt zeigte sich in den Studien ZOE-50 und ZOE-70 bei den mit Shingrix geimpften Studienteilnehmenden ein allgemeiner Trend zu weniger schwerwiegenden HZ-bedingten Schmerzen im Vergleich zu Studienteilnehmenden, die Placebo erhielten. Infolge der hohen Impfstoffwirksamkeit gegen HZ kam es nur zu einer geringen Anzahl von Durchbruchserkrankungen, so dass keine eindeutigen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Studienziele gemacht werden konnten.

Bei Studienteilnehmenden im Alter von 70 Jahren und älter mit mindestens einer bestätigten HZ-Episode (ZOE-50 und ZOE-70 gepoolt) reduzierte Shingrix signifikant den Einsatz HZ-bedingter Schmerzmedikation um 39,0 % (95 % KI: 11,9; 63,3) sowie die Dauer des Einsatzes von Schmerzmitteln um 50,6 % (95 % KI: 8,8; 73,2). Die mediane Dauer des Schmerzmitteleinsatzes bei bestätigten HZ-Episoden betrug 32,0 Tage in der Shingrix-Gruppe und 44,0 Tage in der Placebo-Gruppe.

Bei Studienteilnehmenden mit mindestens einer bestätigten HZ-Episode reduzierte Shingrix signifikant den maximalen durchschnittlichen Schmerzwert gegenüber Placebo über die gesamte HZ-Episode (Mittelwert bei Studienteilnehmenden im Alter von 50 Jahren und älter (ZOE-50) = 3,9 gegenüber 5,5; P-Wert = 0,049 sowie Mittelwert bei Studienteilnehmenden im Alter von 70 Jahren und älter (ZOE-50 und ZOE-70 gepoolt) = 4,5 gegenüber 5,6; P-Wert = 0,043). Darüber hinaus reduzierte Shingrix bei Studienteilnehmenden im Alter von 70 Jahren und älter (ZOE-50 und ZOE-70 gepoolt) signifikant den maximalen schlechtesten Schmerzwert gegenüber Placebo über die gesamte HZ-Episode (Mittelwert = 5,7 gegenüber 7,0; P-Wert = 0,032).

Der Wert für die Krankheitslast („Burden of illness“ = BOI) verbindet die Häufigkeit von HZ mit der Schwere und Dauer akuter und chronischer HZ-bedingter Schmerzen über einen Zeitraum von 6 Monaten nach Beginn des Ausschlags.

Die Wirksamkeit von Shingrix bei der Reduktion der Krankheitslast betrug 98,4 % (95 % KI: 92,2; 100) bei Studienteilnehmenden im Alter von 50 Jahren und älter (ZOE-50) sowie 92,1 % (95 % KI: 90,4; 93,8) bei Studienteilnehmenden im Alter von 70 Jahren und älter (ZOE-50 und ZOE gepoolt).

In Studie Zoster-002 reduzierte Shingrix die Dauer schwerwiegender „schlimmster" HZ-assoziierter Schmerzen bei aHSZT-Empfängern im Alter von 18 Jahren und älter mit mindestens einer bestätigten HZ-Episode signifikant um 38,5 % (95 % KI: 11,0; 57,6). Shingrix reduzierte signifikant den maximalen durchschnittlichen Schmerzwert gegenüber Placebo über die gesamte HZ-Episode (Mittelwert = 4,7 gegenüber 5,7; P-Wert = 0,018) und den maximalen schlechtesten Schmerzwert gegenüber Placebo über die gesamte HZ-Episode (Mittelwert = 5,8 gegenüber 7,1; P-Wert = 0,011).

Der Anteil der Studienteilnehmenden mit mindestens einer bestätigten HZ-Episode in Studie Zoster-002, die mindestens ein Schmerzmittel verwendeten, betrug 65,3 % in der Shingrix-Gruppe und 69,6 % in der Placebo-Gruppe. Die mediane Dauer des Schmerzmitteleinsatzes betrug 21,5 Tage in der Shingrix-Gruppe und 47,5 Tage in der Placebo-Gruppe.

Darüber hinaus betrug in Studie Zoster-002 die Wirksamkeit von Shingrix bei der Reduktion der Krankheitslast 82,5 % (95 % KI: 73,6; 91,4).

Langzeit-Wirksamkeit gegen HZ, PZN und andere HZ-bedingte Komplikationen neben PZN

Es wurde eine offene Phase-IIIb-Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (Zoster-049) mit Shingrix bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter durchgeführt, die an den Studien ZOE-50 und ZOE-70 teilgenommen haben. Etwa 5 Jahre nach der Verabreichung von Shingrix in den Studien ZOE-50 oder ZOE-70 wurden die Studienteilnehmenden aufgenommen. Erwachsene, die aufgrund von Krankheit oder Therapie immundefizient oder immunsupprimiert wurden, wurden vom Studieneintritt ausgeschlossen. Die TVC für die Wirksamkeit umfasste 7 408 Studienteilnehmende (d. h. 50,6 % der 14 645 Studienteilnehmenden, die in die TVC für die Wirksamkeit der Studien ZOE-50 und ZOE-70 eingeschlossen waren). Die Persistenz der Wirksamkeit in der immungeschwächten/immunsupprimierten Population bleibt unbekannt.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes wurde deskriptiv gegen HZ, PZN und andere HZ-bedingte Komplikationen neben PZN in der mTVC berechnet (d. h. unter Ausschluss von Studienteilnehmenden, die in den Primärstudien die zweite Dosis des Impfstoffs nicht erhielten oder innerhalb eines Monats nach der zweiten Dosis einen bestätigten Fall von HZ entwickelten). Da die Wirksamkeit in Bezug auf das erste oder einzige Ereignis eingeschätzt wurde, wurden Personen, bei denen während der Studien ZOE-50 und ZOE-70 HZ, PZN oder eine andere HZ-bedingte Komplikation (neben PZN) auftrat, von den entsprechenden Wirksamkeitsanalysen über die Dauer von Studie Zoster-049 ausgeschlossen. Die Schätzungen der Inzidenzraten in der Kontrollgruppe zur Bewertung der Wirksamkeit des Impfstoffes während der Studie Zoster-049 waren historisch und wurden aus den Placebo-Gruppen der Studien ZOE-50 und ZOE-70 abgeleitet.

Die Ergebnisse zur Langzeit-Wirksamkeit von Shingrix gegen HZ, von etwa 5 Jahren bis zu etwa 11 Jahren nach der Impfung, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Langzeit-Wirksamkeit von Shingrix gegen HZ (mTVC) von etwa 5 Jahren bis zu etwa 11 Jahren nach der Impfung

Alter zum Zeitpunkt der Impfung (Jahre)	Shingrix			Placebo / Historische Kontrolle*			Wirksamkeit des Impfstoffes** (%) [95 % KI]
	Anzahl der auswert-baren Studien-teilnehmen den	Anzahl an HZ-Fällen	Inzidenz-rate pro 1 000 Personen -jahre	Anzahl der auswert-baren Studien-teilnehmen den	Anzahl an HZ-Fällen	Inzidenz-rate pro 1 000 Personen -jahre	
Über die Dauer von Zoster-049							
≥ 50	7 258	69	1,8	7 258	341	8,7	**79,8** [73,7; 84,6]
50 – 59	2 043	12	1,0	2 043	90	7,7	**86,7** [75,6; 93,4]
60 – 69	1 242	9	1,3	1 242	70	10,1	**87,1** [74,2; 94,4]
≥ 70	3 973	48	2,4	3 973	179	8,8	**73,2** [62,9; 80,9]

KI Konfidenzintervall
* Die Placebo-Gruppe in Studie ZOE-50 / ZOE-70 wurde für die Analyse von Jahr 1 bis Jahr 4 verwendet und bildete die historische Kontrollgruppe für die Analyse ab Jahr 6 in Studie Zoster-049
** Deskriptive Analyse der Wirksamkeit
Die mTVC in Studie Zoster-049 startete im Median 5,6 Jahre nach der Impfung in Studie ZOE-50 / ZOE-70 und endete im Median 11,4 Jahre nach der Impfung.

Im elften Jahr nach der Impfung war die Wirksamkeit gegen HZ bei Studienteilnehmenden im Alter von 50 Jahren und älter (Shingrix-Gruppe: N = 5 849) 82,0 % (95 % KI: 63,0; 92,2), bei Studienteilnehmenden zwischen 50 und 59 Jahren (Shingrix-Gruppe: N = 1 883) 86,7 % (95 % KI: 42,7; 98,5), bei Studienteilnehmenden zwischen 60 und 69 Jahren (Shingrix-Gruppe: N = 1 075) 100,0 % (95 % KI: 65,1; 100,0) und bei Studienteilnehmenden im Alter von 70 Jahren und älter (Shingrix-Gruppe: N = 2 891) 72,0 % (95 % KI: 33,4; 89,8).

Die Ergebnisse zur Langzeit-Wirksamkeit von Shingrix gegen PZN, von etwa 5 Jahren bis zu etwa 11 Jahren nach der Impfung, sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Langzeit-Wirksamkeit von Shingrix gegen PZN (mTVC) von etwa 5 Jahren bis zu etwa 11 Jahren nach der Impfung

Alter zum Zeitpunkt der Impfung (Jahre)	Shingrix			Placebo / Historische Kontrolle*			Wirksamkeit des Impfstoffes*** (%) [95 % KI]
	Anzahl der auswert-baren Studien-teilnehmen den	Anzahl an PZN**-Fällen	Inzidenz-rate pro 1 000 Personen -jahre	Anzahl der auswert-baren Studien-teilnehmen den	Anzahl an PZN**-Fällen	Inzidenz-rate pro 1 000 Personen -jahre	
Über die Dauer von Zoster-049							
≥ 50	7 271	4	0,1	7 271	32	0,8	**87,5** [64,8; 96,8]
50 – 59	2 046	0	0,0	2 046	7	0,6	**100** [46,6; 100]
60 – 69	1 243	1	0,1	1 243	2	0,3	**50,0** [< 0; 99,2]
≥ 70	3 982	3	0,1	3 982	23	1,1	**87,0** [56,8; 97,5]

KI Konfidenzintervall
* Die Placebo-Gruppe in Studie ZOE-50 / ZOE-70 wurde für die Analyse von Jahr 1 bis Jahr 4 verwendet und bildete die historische Kontrollgruppe für die Analyse ab Jahr 6 in Studie Zoster-049
** PZN wurde definiert als Zoster-assoziierter Schmerz, bewertet mit ≥ 3 (auf einer Skala von 0 – 10), persistierend oder nach mehr als 90 Tagen nach Ausbruch des Zoster-Hautausschlags auftretend, unter Verwendung des „Zoster Brief Pain Inventory“ (ZBPI)
*** Deskriptive Analyse der Wirksamkeit
Die mTVC in Studie Zoster-049 startete im Median 5,6 Jahre nach der Impfung in Studie ZOE-50 / ZOE-70 und endete im Median 11,4 Jahre nach der Impfung.

Die Wirksamkeit von Shingrix gegen andere HZ-bedingte Komplikationen neben PZN betrug über die Dauer von Studie Zoster-049 91,7 % (95 % KI: 43,7; 99,8) bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter (1 Fall gegenüber 12 Fällen) und 88,9 % (95 % KI: 19,8; 99,8) bei Erwachsenen im Alter von 70 Jahren und älter (1 Fall gegenüber 9 Fällen).

Studienteilnehmende mit HZ vor der Impfung in der Anamnese

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, Beobachter-verblindeten, multizentrischen klinischen Phase-III-Studie (Zoster-062) wurden Studienteilnehmende im Alter von 50 Jahren und älter mit HZ in der Anamnese (abgeklungen mehr als 6 Monate vor der Aufnahme in die Studie) eingeschlossen, die 2 Dosen Shingrix oder Placebo im Abstand von 2 bis 6 Monaten erhielten. 1 426 Studienteilnehmende erhielten mindestens eine Dosis Shingrix (N = 714) oder Placebo (N = 712) und 1 286 Studienteilnehmende schlossen die Studie mit einer Mindestnachbeobachtungszeit von 26 Monaten ab.

Die Häufigkeit des Wiederauftretens von HZ (Shingrix vs. Placebo) wurde im modifizierten *Exposed Set* (mES; N = 1 350) untersucht, die die Studienteilnehmenden einschloss, die zwei Dosen Shingrix (N = 668) oder Placebo (N = 682) erhielten und innerhalb von 30 Tagen nach der zweiten Dosis keinen bestätigten HZ hatten. Die Daten dieser Studie deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für das Wiederauftreten von HZ nach einer Shingrix-Impfung bei Personen mit der Erkrankung in der Anamnese hin (0 HZ-Fälle in der Shingrix-Gruppe vs. 8 HZ-Fälle in der Placebo-Gruppe. Die Inzidenzrate des Wiederauftretens von HZ [Shingrix vs. Placebo] beträgt 0,00 [95 % KI: 0,00; 0,46]).

Immunogenität von Shingrix

Ein immunologisches Schutz-Korrelat ist nicht etabliert. Die Höhe der Immunantwort, der Schutz gegen HZ bietet, ist daher nicht bekannt.

Bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter wurde die Immunantwort auf 2 Dosen Shingrix, verabreicht im Abstand von 2 Monaten, in einer Untergruppe von Studienteilnehmenden aus den Phase-III-Wirksamkeitsstudien ZOE-50 (humorale Immunogenität und zellvermittelte Immunogenität) und ZOE-70 (humorale Immunogenität) untersucht.

Die durch Shingrix hervorgerufenen gE-spezifischen humoralen und zellvermittelten Immunantworten sind in Tabelle 6 bzw. Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 6: Humorale Immunogenität von Shingrix bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter (ATP-Kohorte für Immunogenität)

Anti-gE-Immunantwort^						
Alters-gruppe (Jahre)	**Monat 3***			**Monat 38****		
	N	**GMC (mIE/ml) (95 % KI)**	**Mediane Erhöhung der Konzentrationen gegenüber dem Zeitpunkt vor der Impfung (Q1; Q3)**	**N**	**GMC (mIE/ml) (95 % KI)**	**Mediane Erhöhung der Konzentrationen gegenüber dem Zeitpunkt vor der Impfung (Q1; Q3)**
ZOE-50						
≥ 50	1 070	52 376,6 (50 264,1; 54 577,9)	41,9 (20,8; 86,9)	967	11 919,6 (11 345,6; 12 522,7)	9,3 (4,9; 19,5)
ZOE-50 und ZOE-70 gepoolt						
≥ 70	742	49 691,5 (47 250,8; 52 258,2)	34,3 (16,7; 68,5)	648	10 507,7 (9 899,2; 11 153,6)	7,2 (3,5; 14,5)

ATP „According-To-Protocol“
^ Anti-gE-Immunantwort = Anti-gE-Antikörperspiegel, gemessen durch Anti-gE „enzyme-linked immunosorbent assay“ (gE ELISA)
* Monat 3 = 1 Monat nach der zweiten Dosis
** Monat 38 = 3 Jahre nach der zweiten Dosis
N Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmenden zum angegebenen Zeitpunkt (für die GMC)
KI Konfidenzintervall
GMC Geometrische mittlere Anti-gE-Antikörperkonzentration
Q1; Q3 erstes und drittes Quartil

Tabelle 7: Zellvermittelte Immunogenität von Shingrix bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter (ATP-Kohorte für Immunogenität)

gE-spezifische CD4[2+]-T-Zell-Antwort^						
Alters-gruppe (Jahre)	**Monat 3***			**Monat 38****		
	N	**Mediane Häufigkeit (Q1; Q3)**	**Mediane Erhöhung der Häufigkeit gegenüber dem Zeitpunkt vor der Impfung (Q1; Q3)**	**N**	**Mediane Häufigkeit (Q1; Q3)**	**Mediane Erhöhung der Häufigkeit gegenüber dem Zeitpunkt vor der Impfung (Q1; Q3)**
ZOE-50						
≥ 50	164	1 844,1 (1 253,6; 2 932,3)	24,6 (9,9; 744,2)	152	738,9 (355,7; 1 206,5)	7,9 (2,7; 31,6)
≥ 70***	52	1 494,6 (922,9; 2 067,1)	33,2 (10,0; 1 052,0)	46	480,2 (196,1; 972,4)	7,3 (1,7; 31,6)

ATP „According-To-Protocol“
^ gE-spezifische CD4[2+]-T-Zell-Antwort = gE-spezifische CD4+-T-Zellaktivität, gemessen durch intrazelluläre Cytokin-Färbung (ICS) (CD4[2+]-T-Zellen = CD4+-T-Zellen, die mindestens 2 von 4 ausgewählten Immunmarkern exprimieren)
* Monat 3 = 1 Monat nach der zweiten Dosis
** Monat 38 = 3 Jahre nach der zweiten Dosis
N Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmenden zum angegebenen Zeitpunkt (für die mediane Häufigkeit)
Q1; Q3 erstes und drittes Quartil
*** die gE-spezifische CD4[2+]-Daten in der Altersgruppe der Studienteilnehmenden im Alter von 70 Jahren und älter wurden nur in ZOE-50 generiert, da die CD4+-T-Zellaktivität in ZOE-70 nicht untersucht wurde.

Bei immungeschwächten Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter wurden die humorale Immunogenität und zellvermittelte Immunogenität von 2 Dosen Shingrix, verabreicht im Abstand von 1 bis 2 Monaten, wie folgt untersucht:

- In der Phase I/II-Studie Zoster-015 bei HIV-infizierten Studienteilnehmenden, von denen die Mehrzahl (76,42 %) unter antiretroviraler Therapie (mindestens ein Jahr lang) mit einer CD4-T-Zellzahl von ≥ 200/mm^3 stabil war;
- In der Phase II/III-Studie Zoster-028 bei Patienten mit soliden Tumoren, die sich einer Chemotherapie unterzogen;
- In den drei Phase-III-Studien Zoster-002 bei aHSZT-Empfängern, die nach der Transplantation geimpft wurden, Zoster-039 bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die während der Krebstherapie oder nach Abschluss der Krebstherapie geimpft wurden und Zoster-041 bei Nierentransplantat-Empfängern, die zum Zeitpunkt der Impfung eine chronische immunsuppressive Behandlung erhielten.

Die durch Shingrix hervorgerufenen gE-spezifischen humoralen und zellvermittelten Immunantworten in allen untersuchten, immungeschwächten Populationen sind in Tabelle 8 bzw. Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 8: Humorale Immunogenität von Shingrix bei immungeschwächten Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter (ATP-Kohorte für Immunogenität)

Anti-gE-Immunantwort^					
Monat 3			**Monat 13/18/25**		
N	**GMC (mIE/ml) (95 % KI)**	**Mediane Erhöhung der Konzentrationen gegenüber dem Zeitpunkt vor der Impfung (Q1; Q3)**	**N**	**GMC (mIE/ml) (95 % KI)**	**Mediane Erhöhung der Konzentrationen gegenüber dem Zeitpunkt vor der Impfung (Q1; Q3)**
Zoster-002 (aHSZT-Empfänger)					
82	12 753,2 (7 973,0; 20 399,4)	14,1 (1,7; 137,0)	54	Monat 13: 3 183,8 (1 869,8; 5 421,2)	Monat 13: 2,7 (1,0; 24,0)
			39	Monat 25: 2 819,0 (1 387,1; 5 729,1)	Monat 25: 1,3 (0,6; 44,7)
Zoster-028 (Patienten mit soliden Tumoren)					
87	18 291,7 (14 432,1; 23 183,5)	21,5 (7,0; 45,2)	68	Monat 13: 4 477,3 (3 482,4; 5 756,3)	Monat 13: 4,1 (2,1; 7,9)
Zoster-039 (Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen)					
217	13 445,6 (10 158,9; 17 795,6)	17,2 (1,4; 87,4)	167	Monat 13: 5 202,7 (4 074,8; 6 642,8)	Monat 13: 5,1 (1,1; 17,0)
Zoster-041 (Nierentransplantat-Empfänger)					
121	19 163,8 (15 041,5; 24 416,0)	15,1 (6,1; 35,0)	111	Monat 13: 8 545,1 (6 753,7; 10 811,5)	Monat 13: 6,5 (3,1; 13,3)
Zoster-015 (HIV-infizierte Studienteilnehmende)					
53	42 723,6 (31 233,0; 58 441,6)	40,9 (18,8; 93,0)	49	Monat 18: 25 242,2 (19 618,9; 32 477,3)	Monat 18: 24,0 (9,8; 39,7)

ATP „According-To-Protocol“
^ Anti-gE-Immunantwort = Anti-gE-Antikörperspiegel, gemessen durch Anti-gE „enzyme-linked immunosorbent assay“ (gE ELISA)
N Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmenden zum angegebenen Zeitpunkt (für die GMC)
KI Konfidenzintervall
GMC Geometrische mittlere Anti-gE-Antikörperkonzentration
Q1; Q3 erstes und drittes Quartil

In Studie Zoster-028 betrug die GMC 1 Monat nach der zweiten Dosis 22 974,3 (19 080,0; 27 663,5) in der Gruppe, die die erste Dosis Shingrix mindestens 10 Tage vor Beginn eines Chemotherapiezyklus erhielt (PreChemo-Gruppe), und 9 328,0 (4 492,5; 19 368,2) in der Gruppe, die die erste Dosis Shingrix gleichzeitig mit dem Chemotherapiezyklus erhielt (OnChemo-Gruppe).

In Studie Zoster-039 betrug die GMC 1 Monat nach der zweiten Dosis 19 934,7 (14 674,1; 27 081,2) in der Gruppe, die die erste Dosis Shingrix nach Abschluss der Krebstherapie erhielt, und 5 777,4 (3 342,5; 9 985,9) in der Gruppe, die die erste Dosis Shingrix während der Krebstherapie erhielt. Die klinische Relevanz hinsichtlich der kurz- und langfristigen Auswirkungen auf die Wirksamkeit ist nicht bekannt.

Tabelle 9: Zellvermittelte Immunogenität von Shingrix bei immungeschwächten Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter (ATP-Kohorte für Immunogenität)

gE-spezifische CD4[2+]-T-Zell-Antwort^					
Monat 3			**Monat 13/18/25**		
N	**Mediane Häufigkeit (Q1; Q3)**	**Mediane Erhöhung der Häufigkeit gegenüber dem Zeitpunkt vor der Impfung (Q1; Q3)**	**N**	**Mediane Häufigkeit (Q1; Q3)**	**Mediane Erhöhung der Häufigkeit gegenüber dem Zeitpunkt vor der Impfung (Q1; Q3)**
Zoster-002 (aHSZT-Empfänger)					
51	6 644,9 (1 438,3; 13 298,6)	109,0 (34,4; 2 716,4)	32	Monat 13: 1 706,4 (591,4; 5 207,0)	Monat 13: 43,6 (13,1; 977,8)
			30	Monat 25: 2 294,4 (455,2; 3 633,2)	Monat 25: 50,9 (15,3; 515,2)
Zoster-028* (Patienten mit soliden Tumoren)					
22	778,8 (393,1; 1 098,2)	4,9 (1,7; 33,0)	18	Monat 13: 332,9 (114,9; 604,6)	Monat 13: 2,0 (1,3; 5,2)
Zoster-039 (Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen)					
53	3 081,9 (1 766,2; 7 413,6)	45,9 (16,4; 2 221,9)	44	Monat 13: 1 006,7 (416,0; 3 284,5)	Monat 13: 21,4 (7,5; 351,4)
Zoster-041 (Nierentransplantat-Empfänger)					
32	2 149,0 (569,4; 3 695,1)	47,7 (14,7; 439,6)	33	Monat 13: 1 066,3 (424,8; 1 481,5)	Monat 13: 16,9 (5,9; 211,4)
Zoster-015 (HIV-infizierte Studienteilnehmende)					
41	2 809,7 (1 554,5; 4 663,7)	23,4 (8,5; 604,1)	49	Monat 18: 1 533,0 (770,0; 2 643,1)	Monat 18: 12,0 (5,7; 507,0)

ATP „According-To-Protocol“
^ gE-spezifische CD4[2+]-T-Zell-Antwort = gE-spezifische CD4+-T-Zellaktivität, gemessen durch intrazelluläre Cytokin-Färbung (ICS) (CD4[2+]-T-Zellen = CD4+-T-Zellen, die mindestens 2 von 4 ausgewählten Immunmarkern exprimieren)
N Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmenden zum angegebenen Zeitpunkt (für die mediane Häufigkeit)
Q1; Q3 erstes und drittes Quartil
* Blut für die zellvermittelte Immunogenität wurde nur von der Gruppe von Studienteilnehmenden gesammelt, die 8 bis 30 Tage vor Beginn eines Chemotherapiezyklus die erste Dosis Shingrix erhielten (welche die größte Gruppe der Studie war).

Immunogenität bei Studienteilnehmenden, die 2 Dosen Shingrix im Abstand von 6 Monaten erhielten

Die Wirksamkeit von Shingrix wurde für das 0, 6-Monate-Impfschema nicht untersucht.
In einer unverblindeten klinischen Phase-III-Studie (Zoster-026) wurden 238 Studienteilnehmende im Alter von 50 Jahren und älter randomisiert, die 2 Dosen Shingrix im Abstand von entweder 2 oder 6

Monaten erhielten (0, 2-Monate- oder 0, 6-Monate-Impfschema). Es wurde gezeigt, dass die humorale Immunantwort nach dem 0, 6-Monate-Impfschema der Antwort nach dem 0, 2-Monate-Impfschema nicht unterlegen war. Die Anti-gE-Antikörperkonzentration betrug 1 Monat nach der letzten Impfstoffdosis 38 153,7 mIE/ml (95 % KI: 34 205,8; 42 557,3) nach dem 0, 6-Monate-Impfschema sowie 44 376,3 mIE/ml (95 % KI: 39 697,0; 49 607,2) nach dem 0, 2-Monate-Impfschema.

Immunogenität bei Personen, die früher mit einem attenuierten Herpes-Zoster (HZ)-Lebendimpfstoff geimpft wurden

In einer unverblindeten, multizentrischen klinischen Phase-III-Studie (Zoster-048) wurde ein Impfschema mit 2 Dosen Shingrix im Abstand von 2 Monaten bei 215 Studienteilnehmenden im Alter von 65 Jahren und älter mit früherer Impfung mit einem attenuierten HZ-Lebendimpfstoff 5 oder mehr Jahre zuvor im Vergleich zu 215 entsprechenden Studienteilnehmenden untersucht, die nie zuvor mit einem attenuierten HZ-Lebendimpfstoff geimpft wurden. Die Immunantwort auf Shingrix wurde durch eine frühere Impfung mit einem attenuierten HZ-Lebendimpfstoff nicht beeinflusst.

Persistenz der Immunogenität

Die Persistenz der Immunogenität wurde in einer Untergruppe von Studienteilnehmenden in einer offenen Phase-IIIb-Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (Zoster-049) bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter untersucht, die an den Studien ZOE-50 und ZOE-70 teilgenommen haben. Im 12. Jahr nach der Impfung war die Konzentration der anti-gE-Antikörper bei 435 auswertbaren Studienteilnehmenden 5,8-fach höher (95 % KI: 5,2; 6,4) gegenüber der Konzentration zum Zeitpunkt vor der Impfung (Mittlerer geometrischer Anstieg). Die mediane Häufigkeit der gE-spezifischen CD4[2+]-T-Zellen blieb im 12. Jahr nach der Impfung bei 73 auswertbaren Studienteilnehmenden über der Häufigkeit zum Zeitpunkt der Impfung.

Die Persistenz der Immunogenität wurde in einer offenen Phase-IIIb-Studie (Zoster-073) bei 68 nierentransplantierten Personen im Alter von 18 Jahren und älter unter chronischer immunsuppressiver Therapie untersucht, die an der Studie Zoster-041 teilgenommen haben. Die Zoster-073-Studie begann 4 bis 6 Jahre nach der Impfung in Zoster-041. Nach 24 Monaten (etwa 6 bis 8 Jahre nach der zweiten Dosis) war die Konzentration der anti-gE-Antikörper bei 49 auswertbaren Studienteilnehmenden 2,4-fach höher (95 % KI: 1,6; 3,7) gegenüber der Konzentration zum Zeitpunkt vor der Impfung (Mittlerer geometrischer Anstieg). Die mediane Häufigkeit der gE-spezifischen CD4[2+]-T-Zellen blieb nach 24 Monaten bei 19 auswertbaren Studienteilnehmenden in der CMI-Untergruppe über der Häufigkeit zum Zeitpunkt der Impfung.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Shingrix eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Vorbeugung von Varicella-Zoster-Virus-Reaktivierung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur akuten Toxizität und Toxizität bei wiederholter Gabe, zur lokalen Verträglichkeit, zur kardiovaskulären bzw. respiratorischen Sicherheitspharmakologie sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver (gE-Antigen)

Saccharose
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat (E 339)
Kaliummonohydrogenphosphat (E 340)

Suspension ($AS01_B$-Adjuvanssystem)

Colfoscerioleat (DOPC) (E 322)
Cholesterol
Natriumchlorid
Wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat (E 339)
Kaliumdihydrogenphosphat (E 340)
Wasser für Injektionszwecke

Adjuvans siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

42 Monate

Nach der Rekonstitution:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 30 °C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte der Impfstoff sofort verwendet werden. Falls er nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten üblicherweise 6 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

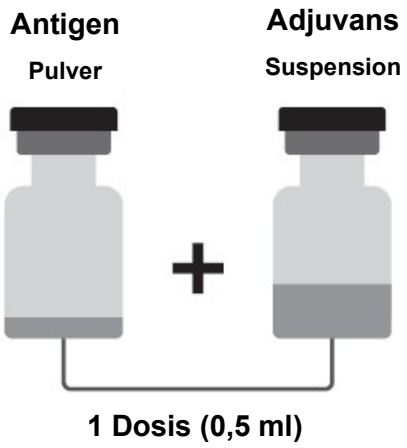
- Pulver für 1 Dosis in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Stopfen (Butylgummi)
- Suspension für 1 Dosis in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Stopfen (Butylgummi)

Shingrix ist in Packungsgrößen zu 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit Suspension oder zu 10 Durchstechflaschen mit Pulver und 10 Durchstechflaschen mit Suspension erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Shingrix ist als Durchstechflasche mit einer braunen Verschlusskappe, die das Pulver (Antigen) enthält, und einer Durchstechflasche mit einer blau-grünen Verschlusskappe, die die Suspension (Adjuvans) enthält, verfügbar.
Das Pulver und die Suspension müssen vor der Verabreichung rekonstituiert werden.



Das Pulver und die Suspension sind per Augenschein auf Fremdpartikel und/oder Veränderungen des Aussehens zu untersuchen. Falls solche Abweichungen beobachtet werden, darf der Impfstoff nicht rekonstituiert werden.

Wie Shingrix zubereitet wird

Shingrix ist vor der Verabreichung zu rekonstituieren.

1. Entnehmen Sie mit einer Spritze mit geeigneter Nadel (21G bis 25G) den gesamten Inhalt aus der Durchstechflasche mit der Suspension.

2. Geben Sie den gesamten Inhalt der Spritze in die Durchstechflasche mit dem Pulver.

3. Schütteln Sie vorsichtig, bis sich das Pulver vollständig gelöst hat.

Der rekonstituierte Impfstoff ist eine opaleszente, farblose bis blass bräunliche Flüssigkeit.

Der rekonstituierte Impfstoff ist per Augenschein auf Fremdpartikel und/oder Veränderungen des Aussehens zu untersuchen. Falls solche Abweichungen beobachtet werden, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

Nach der Rekonstitution sollte der Impfstoff umgehend verabreicht werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte der Impfstoff im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufbewahrt werden. Falls der Impfstoff nicht innerhalb von 6 Stunden verabreicht wird, ist er zu verwerfen.

Vor der Verabreichung

1. Entnehmen Sie mit einer Spritze den gesamten Inhalt aus der Durchstechflasche mit dem rekonstituierten Impfstoff.

2. Wechseln Sie die Nadel, um den Impfstoff mit einer neuen Nadel zu verabreichen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/18/1272/001
EU/1/18/1272/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. März 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 5. Dezember 2022

10. STAND DER INFORMATION

02/10/2025

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