

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GARDASIL®, Injektionssuspension in einer Fertigspritze  
 Humaner Papillomvirus-Impfstoff [Typen 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbiert)

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Dosis (0,5 ml) enthält ca.:

Humanes Papillomvirus<sup>1</sup>-Typ 6 L1-Protein<sup>2,3</sup>  
 20 Mikrogramm

Humanes Papillomvirus<sup>1</sup>-Typ 11 L1-Protein<sup>2,3</sup>  
 40 Mikrogramm

Humanes Papillomvirus<sup>1</sup>-Typ 16 L1-Protein<sup>2,3</sup>  
 40 Mikrogramm

Humanes Papillomvirus<sup>1</sup>-Typ 18 L1-Protein<sup>2,3</sup>  
 20 Mikrogramm

<sup>1</sup> Humanes Papillomvirus = HPV

<sup>2</sup> L1-Protein in Form von virusähnlichen Partikeln, hergestellt in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Stamm 1895)) mittels rekombinanter DNA-Technologie

<sup>3</sup> adsorbiert an amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat-Adjuvans (225 Mikrogramm Al)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Vor dem Schütteln kann GARDASIL möglicherweise als klare Flüssigkeit mit einem weißen Niederschlag vorliegen. Nach gründlichem Schütteln ist GARDASIL eine weiße, trübe Flüssigkeit.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

GARDASIL ist ein Impfstoff zur Anwendung ab einem Alter von 9 Jahren zur Prävention von:

- Vorstufen maligner Läsionen im Genitalbereich (Zervix, Vulva und Vagina) und Zervixkarzinomen, die durch bestimmte onkogene Typen des humanen Papillomvirus (HPV) verursacht werden
- äußeren Genitalwarzen (Condylomata acuminata), die durch spezifische HPV-Typen verursacht werden.

Wichtige Informationen zu Daten, die diese Indikation belegen, sind den Abschnitten 4.4 und 5.1 zu entnehmen.

GARDASIL sollte entsprechend den offiziellen Impfpfehlungen angewendet werden.

**4.2 Dosierung,**

**Art und Dauer der Anwendung**

Die Grundimmunisierung besteht aus 3 Einzeldosen zu je 0,5 ml, die gemäß folgendem Schema verabreicht werden: 0, 2, 6 Monate.

Sollte ein hiervon abweichendes Impfschema erforderlich sein, ist die zweite Dosis frühestens einen Monat nach der ersten und die dritte frühestens drei Monate nach der zweiten Dosis zu verabreichen. Alle drei Dosen sind innerhalb von 12 Monaten zu verabreichen.

Ob eine Auffrischung erforderlich ist, ist derzeit noch nicht bekannt.

Anwendung bei Kindern: Es gibt keine Erfahrung über die Verabreichung von GARDASIL bei Kindern unter 9 Jahren (siehe Abschnitt 5.1).

Der Impfstoff ist intramuskulär zu verabreichen, vorzugsweise im Bereich des Musculus deltoideus des Oberarms oder im oberen anterolateralen Bereich des Oberschenkels.

GARDASIL darf nicht intravasal verabreicht werden. Die subkutane und die intradermale Anwendung wurden nicht untersucht und sind daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 6.6).

Bei Personen, die bereits eine oder zwei Dosen GARDASIL erhalten haben, wird empfohlen, das 3-Dosen-Impfschema auch mit GARDASIL abzuschließen (siehe Abschnitt 4.4).

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder gegen einen der sonstigen Bestandteile.

Personen, die nach der Gabe einer Dosis GARDASIL Symptome entwickeln, die auf eine Überempfindlichkeit hinweisen, sollten keine weitere Dosis GARDASIL erhalten.

Die Verabreichung von GARDASIL sollte verschoben werden, wenn die zu impfende Person an einer akuten, schweren, fieberhaften Erkrankung leidet. Eine leichte Infektion, zum Beispiel der oberen Atemwege, oder eine leichte Temperaturerhöhung ist jedoch keine Kontraindikation für eine Impfung.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Impfentscheidung für Frauen sollte nach Abwägung einer möglichen früheren HPV-Exposition und des daraus abzuleitenden möglichen Nutzens getroffen werden.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den Fall seltener anaphylaktischer Reaktionen nach Gabe des Impfstoffs geeignete Behandlungsmöglichkeiten unmittelbar zur Verfügung stehen.

Synkopen (Ohnmacht), bei denen es unter Umständen auch zu Stürzen kommen kann, können nach jeder Impfung auftreten, vor allem bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Synkopen sind nach Impfung mit GARDASIL aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollten geimpfte Personen nach Impfung mit GARDASIL für ungefähr 15 Minuten beobachtet werden.

Wie bei allen Impfstoffen schützt die Impfung mit GARDASIL möglicherweise nicht alle geimpften Personen. GARDASIL schützt nur vor Erkrankungen, die durch die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 und in einem begrenzten Ausmaß vor Erkrankungen, die durch bestimmte verwandte HPV-Typen verursacht werden (siehe Abschnitt 5.1). Daher sollten geeignete Maßnahmen zum Schutz vor sexuell übertragbaren Krankheiten beibehalten werden.

GARDASIL ist nur prophylaktisch anzuwenden und hat keinen Effekt auf aktive HPV-Infektionen oder bereits bestehende klinische Erkrankungen. Eine therapeutische

Wirkung wurde für GARDASIL nicht nachgewiesen. Der Impfstoff ist daher nicht zur Therapie von Zervixkarzinomen, hochgradigen Dysplasien der Zervix, Vulva und Vagina oder Genitalwarzen indiziert. Der Impfstoff ist ebenfalls nicht dafür vorgesehen, die Progression bereits bestehender anderer HPV assoziierter Läsionen zu verhindern.

GARDASIL schützt nicht vor Läsionen durch einen Impfstoff-HPV-Typ, wenn eine Frau zum Zeitpunkt der Impfung mit dem entsprechenden HPV-Typ infiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).

Bei der Anwendung von GARDASIL sollte die Prävalenz der verschiedenen HPV-Typen in unterschiedlichen geografischen Gebieten berücksichtigt werden.

Die Impfung ist kein Ersatz für Routineuntersuchungen zur Zervixkarzinom-Früherkennung. Da kein Impfstoff zu 100 % wirksam ist und GARDASIL weder vor sämtlichen HPV-Typen schützt noch bei bestehenden HPV-Infektionen wirksam ist, bleiben Routineuntersuchungen zur Zervixkarzinom-Früherkennung äußerst wichtig und sollten entsprechend den lokalen Empfehlungen durchgeführt werden.

Zur Anwendung von GARDASIL bei Personen mit eingeschränkter Immunfunktion liegen keine Daten vor. Personen, deren Immunfunktion aufgrund einer Therapie mit stark wirksamen Immunsuppressiva, eines genetischen Defekts, einer HIV-Infektion oder aufgrund anderer Ursachen eingeschränkt ist, entwickeln möglicherweise keine Immunantwort auf den Impfstoff.

Der Impfstoff sollte an Personen mit Thrombozytopenie oder einer anderen Blutgerinnungsstörung nur mit Vorsicht verabreicht werden, da bei diesen Personen nach einer intramuskulären Gabe eine Blutung auftreten kann.

Derzeit ist nicht bekannt, wie lange die Schutzwirkung anhält. Es wurde eine anhaltende protektive Wirksamkeit über einen Zeitraum von 4,5 Jahren nach Abschluss des 3-Dosen-Impfschemas nachgewiesen. Folgestudien über einen darüber hinausgehenden Beobachtungszeitraum werden zurzeit durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1).

Es liegen keine Daten zur Unbedenklichkeit, Immunogenität oder Wirksamkeit vor, die die Austauschbarkeit von GARDASIL mit anderen HPV-Impfstoffen stützen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In allen klinischen Studien wurden Personen ausgeschlossen, die in einem Zeitraum von 6 Monaten vor der ersten Impfdosis Immunglobuline oder Blutprodukte erhalten hatten.

**Zeitgleiche Gabe mit anderen Impfstoffen**

Die zeitgleiche Gabe von GARDASIL (jedoch an unterschiedlichen Injektionsstellen bei injizierbaren Impfstoffen) mit einem rekombinanten Hepatitis B-Impfstoff beeinflusste die Immunantwort auf die HPV-Typen nicht. Die Seroprotektionsraten (der Anteil der geimpften Personen, die eine schütz-

zende anti-HBs-Antikörperkonzentration  $\geq 10$  mIE/ml erreichten) waren nicht beeinträchtigt (96,5 % bei zeitgleicher Gabe und 97,5 % bei alleiniger Gabe eines Hepatitis B-Impfstoffs). Die geometrischen Mittelwerte der anti-HBs-Antikörperkonzentrationen waren bei der zeitgleichen Verabreichung niedriger. Ob dies eine klinische Bedeutung hat, ist nicht bekannt.

GARDASIL kann zeitgleich verabreicht werden mit einem Booster-Impfstoff gegen Diphtherie (d) und Tetanus (T), der entweder kombiniert ist mit Pertussis (azelluläre Komponenten [ap]) und/oder Poliomyelitis (inaktivierte Viren [IPV]) (Tdap-, Td-IPV-, Tdap-IPV-Impfstoffe), ohne dass die Antikörperantwort auf die Impfstoffkomponenten signifikant beeinträchtigt wird. Allerdings konnte in der Gruppe, in der die Impfstoffe zeitgleich verabreicht wurden, eine Tendenz zu geringeren geometrischen Mittelwerten (GMTs) der anti-HPV-Titer beobachtet werden. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Diese Angaben basieren auf Ergebnissen einer klinischen Studie, in der der Kombinations-Impfstoff Tdap-IPV zeitgleich mit der 1. Dosis GARDASIL verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Die zeitgleiche Gabe von GARDASIL mit anderen als den oben genannten Impfstoffen wurde nicht untersucht.

**Gabe mit hormonellen Kontrazeptiva**

In klinischen Studien verwendeten 57,5 % der mit GARDASIL geimpften Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren und 31,2 % der Frauen im Alter von 24 bis 45 Jahren hormonelle Kontrazeptiva während der Impfperiode. Die Anwendung hormoneller Kontrazeptiva beeinflusst die Immunantwort auf GARDASIL offenbar nicht.

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Es wurden keine spezifischen Studien zur Verabreichung des Impfstoffs an schwangere Frauen durchgeführt. Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms berichteten 3.819 Frauen (1.894 in der GARDASIL-Gruppe und 1.925 in der Placebogruppe) jeweils über mindestens eine Schwangerschaft. Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Art von Anomalien oder des Anteils von Schwangerschaften mit unerwünschtem Ausgang zwischen GARDASIL- und Placebogruppe.

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

Die Daten, die zur Anwendung von GARDASIL in der Schwangerschaft vorliegen, lassen kein Signal in Bezug auf die Sicherheit erkennen. Die vorliegenden Daten reichen jedoch nicht aus, die Anwendung von GARDASIL während der Schwangerschaft zu empfehlen. Die Impfung sollte daher erst nach Ende der Schwangerschaft durchgeführt werden.

In klinischen Studien erhielten stillende Mütter GARDASIL oder Placebo. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen bei der Mutter und ihrem Säugling war in der GARDASIL-Gruppe und in der Placebogruppe vergleichbar.

Darüber hinaus war die Immunogenität des Impfstoffs bei stillenden Müttern mit der Immunogenität des Impfstoffs bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung nicht gestillt haben, vergleichbar.

GARDASIL kann daher stillenden Frauen verabreicht werden.

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

Es wurden keine Studien zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

**4.8 Nebenwirkungen**

In 6 klinischen Studien (davon 5 placebo-kontrolliert) erhielten die Probanden bei Studieneinschluss und ungefähr 2 und 6 Monate später GARDASIL oder Placebo. Nur wenige Probanden (0,2 %) brachen ihre Studienteilnahme aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die Verträglichkeit wurde entweder bei allen Studienteilnehmern (5 Studien) oder bei einer vorher festgelegten Untergruppe (eine Studie) über einen Zeitraum von jeweils 14 Tagen nach jeder Dosis GARDASIL oder Placebo aktiv abgefragt und in Probanden-Tagebüchern dokumentiert. Auf diese Weise wurden die Nebenwirkungen bei 8.068 Probanden der GARDASIL-Gruppe (6.996 weiblich von 9 bis 45 Jahren und 1.072 männlich von 9 bis 15 Jahren bei Studieneinschluss) und bei 5.966 Probanden der Placebogruppe erfasst.

Die folgenden impfstoffassoziierten Nebenwirkungen wurden bei Probanden, die GARDASIL erhielten, mit einer Häufigkeit von mindestens 1,0 % und häufiger als bei den Placeboempfängern beobachtet. Sie werden nach Häufigkeiten aufgeführt, die wie folgt definiert sind:

[Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ , einschließlich Einzelfälle)]

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Häufig: Schmerzen in der Extremität

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Sehr häufig: Fieber

Sehr häufig: An der Injektionsstelle: Erythem, Schmerz, Schwellung

Häufig: An der Injektionsstelle: Bluterguss, Pruritus

Darüber hinaus wurden folgende Nebenwirkungen in klinischen Studien vom Prüfarzt als impfstoff- bzw. placeboassoziiert eingestuft, deren Häufigkeiten unter 1 % lagen:

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums**

Sehr selten: Bronchospasmus

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Selten: Urtikaria

Neun Fälle (0,07 %) von Urtikaria wurden in der GARDASIL-Gruppe berichtet, 16 Fälle (0,14 %) in der Gruppe, die adjuvanshaltiges Placebo erhielt.

In den klinischen Studien, in denen die Verträglichkeit während des bis zu 4 Jahren dauernden Nachbeobachtungszeitraums ermittelt wurde, berichteten die Probanden sämtliche neu auftretenden gesundheitlichen Veränderungen. Von den 13.686 GARDASIL-Empfängern und den 11.588 Placebo-Empfängern wurden insgesamt 38 Fälle unspezifischer Arthritis/Arthropathie berichtet, davon 24 Fälle in der GARDASIL-Gruppe und 14 Fälle in der Placebogruppe.

Eine klinische Studie mit 834 gesunden männlichen und weiblichen Jugendlichen von 11 bis 17 Jahren zeigte, dass bei zeitgleicher Gabe von GARDASIL mit einem kombinierten Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis (azellulär, aus Komponenten)- und Poliomyelitis (inaktiviert)-Booster-Impfstoff öfter von Schwellungen an der Injektionsstelle und Kopfschmerzen berichtet wurde. Die beobachteten Unterschiede betrug weniger als 10 %-Punkte, und bei der Mehrzahl der Probanden wurde die Intensität der Nebenwirkungen als mild bis moderat eingestuft.

**Daten aus der Post-Marketing-Beobachtung**

Nach Markteinführung wurden nach Gabe von GARDASIL Nebenwirkungen spontan gemeldet, die nicht oben aufgeführt sind.

Diese Angaben basieren auf Spontanmeldungen aus einer Population, deren Größe nicht genau bekannt ist. Es ist daher nicht möglich, für alle Ereignisse die Häufigkeit des Auftretens verlässlich abzuschätzen oder einen Kausalzusammenhang mit der Impfung herzustellen.

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Immuntrombozytopenie, Lymphadenopathie

**Erkrankungen des Immunsystems**

Überempfindlichkeitsreaktionen wie anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

**Erkrankungen des Nervensystems**

Guillain-Barré-Syndrom, Schwindel, Kopfschmerzen, Synkopen, manchmal begleitet von tonisch-klonischen Bewegungen

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Übelkeit, Erbrechen

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Arthralgien, Myalgien

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Abgeschlagenheit, Schüttelfrost, Müdigkeit, Unwohlsein

**4.9 Überdosierung**

Es wurden Fälle von Überdosierungen mit GARDASIL berichtet. Das Nebenwirkungsprofil nach Überdosierung war generell vergleichbar mit dem nach einer empfohlenen Einzeldosis GARDASIL.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Viraler Impfstoff, ATC-Code: J07BM01

**Wirkmechanismus**

GARDASIL ist ein adjuvierter, nicht infektiöser, rekombinanter, tetravalenter Impfstoff, der aus hochgereinigten virusähnlichen Partikeln (VLPs<sup>4</sup>) des Hauptkapsidproteins L1 der HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 hergestellt wird. Die VLPs enthalten keine virale DNA und sind daher nicht in der Lage, Zellen zu infizieren, sich zu vermehren oder Erkrankungen hervorzurufen. HPV infiziert nur Menschen; Tierversuche mit analogen Papillomviren lassen jedoch den Schluss zu, dass die Wirksamkeit der L1-VLP-Impfstoffe durch die Ausbildung einer humoralen Immunantwort vermittelt wird.

Die HPV-Typen 16 und 18 sind schätzungsweise verantwortlich für etwa: 70 % der Zervixkarzinome, 80 % der Adenocarcinoma in situ (AIS<sup>5</sup>), 45 bis 70 % der hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN<sup>6</sup> 2/3), 25 % der niedriggradigen intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN 1), 70 % der mit HPV assoziierten hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Vulva (VIN<sup>7</sup> 2/3) und der Vagina (ValN<sup>8</sup> 2/3). Die HPV-Typen 6 und 11 sind für etwa 90 % der Genitalwarzen und 10 % der niedriggradigen intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN 1) verantwortlich. CIN 3 und AIS sind als unmittelbare Vorstufen für ein invasives Zervixkarzinom allgemein anerkannt.

Der Begriff „Vorstufen maligner Läsionen im Genitalbereich“ in Abschnitt 4.1 bezieht sich auf hochgradige intraepitheliale Neoplasien der Zervix (CIN 2/3), hochgradige intraepitheliale Neoplasien der Vulva (VIN 2/3) und hochgradige intraepitheliale Neoplasien der Vagina (ValN 2/3).

Die Indikation beruht auf dem Nachweis der Wirksamkeit von GARDASIL bei Frauen von 16 bis 45 Jahren und dem Nachweis der Immunogenität von GARDASIL bei Kindern und Jugendlichen von 9 bis 15 Jahren.

<sup>4</sup> VLPs: virus-like particles  
<sup>5</sup> AIS: adenocarcinoma in situ  
<sup>6</sup> CIN: cervical intraepithelial neoplasia  
<sup>7</sup> VIN: vulvar intraepithelial neoplasia  
<sup>8</sup> ValN: vaginal intraepithelial neoplasia

**Klinische Studien**

**Wirksamkeit bei Frauen von 16 bis 26 Jahren**

Die Wirksamkeit von GARDASIL bei Frauen von 16 bis 26 Jahren wurde in 4 placebo-kontrollierten, doppelblinden, randomisierten klinischen Studien der Phasen II und III mit insgesamt 20.541 Frauen bewertet. Bei diesen Frauen wurde vor Studieneinschluss bzw. vor der Impfung kein Screening auf eine vorbestehende HPV-Infektion durchgeführt.

Zu den primären Endpunkten für den Nachweis der protektiven Wirksamkeit zählten HPV 6, 11, 16 bzw. 18 assoziierte Läsionen der Vulva und Vagina (Genitalwarzen, VIN, ValN) sowie CIN jeglichen Schweregrades und Zervixkarzinome (Studie 013, FUTURE I), HPV 16 bzw. 18 assoziierte CIN 2/3 und AIS und Zervixkarzinome (Studie 015, FUTURE II), HPV 6, 11, 16 bzw. 18 assoziierte persistierende Infektionen und Erkrankungen (Studie 007) sowie HPV 16 assoziierte persistierende Infektionen (Studie 005).

Die Daten zur Wirksamkeit werden auf der Grundlage der kombinierten Auswertung der Studien dargestellt. Die Wirksamkeit gegen HPV 16/18 assoziierte CIN 2/3 oder AIS basiert auf Daten aus den Studien 005 (nur HPV 16 assoziierte Endpunkte), 007, 013 und 015. Die Wirksamkeit bezüglich aller anderen Endpunkte basiert auf den Studien 007, 013 und 015. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug 4,0 Jahre für die Studie 005 und jeweils 3,0 Jahre für die Studien 007, 013 und 015. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum für die kombinierte Auswertung der Studien (005, 007, 013 und 015) betrug 3,6 Jahre. Die Ergebnisse der einzelnen Studien stützen die Ergebnisse der kombinierten Auswertung. Die Wirksamkeit von GARDASIL gegen HPV assoziierte Erkrankungen wurde für jeden der 4 Impfstoff-HPV-Typen belegt. Bei Studienende betrug der Nachbeobachtungszeitraum der Probanden, die in die beiden Phase III-Studien (Studie 013 und 015) eingeschlossen waren, bis zu 4 Jahren (der Median betrug 3,7 Jahre).

Intraepitheliale Neoplasien der Zervix CIN 2/3 (mittel- bis hochgradige Dysplasien) und Adenocarcinoma in situ (AIS) dienen in den klinischen Studien als Surrogatmarker für das Zervixkarzinom.

**Wirksamkeit bei Frauen, die für die jeweiligen Impfstoff-HPV-Typen negativ waren**

Die primäre Wirksamkeitsanalyse für die Impfstoff-HPV-Typen (6, 11, 16 und 18) wurde für die Per-Protocol-Efficacy (PPE)-Gruppe durchgeführt (d. h., Probanden, die innerhalb eines Jahres nach Studieneinschluss alle 3 Impfungen erhalten hatten, bei denen keine schwerwiegenden Prüfplanverletzungen vorlagen und die vor der 1. Impfdosis bis 1 Monat nach der 3. Impfdosis (definiert als Besuch in Monat 7) negativ für die entsprechenden HPV-Typen waren). Die Wirksamkeit wurde beginnend ab dem Besuch in Monat 7 berechnet. Insgesamt waren 73 % der Frauen bei Studieneinschluss negativ (PCR-negativ und seronegativ) für alle 4 HPV-Typen.

Die Wirksamkeit für die entsprechenden Endpunkte wurde 2 Jahre nach Aufnahme in die Studie und bei Studienende (mittlerer Nachbeobachtungszeitraum = 3,6 Jahre) bei der Per-Protocol-Gruppe untersucht und ist in Tabelle 1 dargestellt.

In einer ergänzenden Auswertung wurde die Wirksamkeit von GARDASIL gegen HPV 16/18 assoziierte CIN 3 und AIS untersucht.

In der kombinierten Auswertung der Studien bei Studienende

betrug die Wirksamkeit von GARDASIL gegen HPV 6, 11, 16 bzw. 18 assoziierte CIN 1 95,9 % (95 % KI: 91,4; 98,4).

betrug die Wirksamkeit von GARDASIL gegen HPV 6, 11, 16 bzw. 18 assoziierte CIN (1, 2, 3) oder AIS 96,0 % (95 % KI: 92,3; 98,2).

betrug die Wirksamkeit von GARDASIL gegen HPV 6, 11, 16 bzw. 18 assoziierte VIN 2/3 bzw. ValN 2/3 100 % (95 % KI: 67,2; 100) bzw. 100 % (95 % KI: 55,4; 100).

**Tabelle 1: Wirksamkeit von GARDASIL gegen hochgradige Läsionen der Zervix in der PPE-Gruppe**

	GARDASIL	Placebo	%o Wirksamkeit nach 2 Jahren (95 %o KI)	GARDASIL	Placebo	%o Wirksamkeit*** bei Studienende (95 %o KI)
	Anzahl der Fälle Anzahl der Probanden*	Anzahl der Fälle Anzahl der Probanden*		Anzahl der Fälle Anzahl der Probanden*	Anzahl der Fälle Anzahl der Probanden*	
<b>HPV 16/18 assoziierte CIN 2/3 oder AIS</b>	0 8.487	53 8.460	100,0 (92,9; 100,0)	2** 8.493	112 8.464	98,2 (93,5; 99,8)
<b>HPV 16/18 assoziierte CIN 3</b>	0 8.487	29 8.460	100,0 (86,5; 100,0)	2** 8.493	64 8.464	96,9 (88,4; 99,6)
<b>HPV 16/18 assoziierte AIS</b>	0 8.487	6 8.460	100,0 (14,8; 100,0)	0 8.493	7 8.464	100,0 (30,6; 100,0)

\* Anzahl Probanden mit mindestens einer Folgeuntersuchung nach Monat 7  
 \*\* Aufgrund virologischer Nachweise ist der erste Fall von CIN 3 bei einer Patientin mit einer chronischen HPV-Typ 52-Infektion wahrscheinlich ursächlich auf diesen HPV-Typ zurückzuführen. HPV-Typ 16 wurde nur in einer von 11 Proben gefunden (Monat 32,5). In einer mittels LEEP (Loop Electro-Excision Procedure) gewonnenen Gewebeprobe wurde HPV 16 nicht nachgewiesen. Beim zweiten CIN 3 Fall bei einer Patientin mit einer HPV-Typ 51-Infektion an Tag 1 (nachgewiesen in 2 von 9 Proben) wurde HPV 16 in 1 von 9 Proben aus Biopsiematerial (im Monat 51) und HPV-Typ 56 in 3 von 9 Proben aus Gewebe nachgewiesen, das in Monat 52 mittels LEEP gewonnen worden war.  
 \*\*\* Der Nachbeobachtungszeitraum betrug bei den Probanden bis zu 4 Jahren (der Median betrug 3,6 Jahre).  
 Hinweis: Punktschätzung und Konfidenzintervalle wurden bezüglich des personenbezogenen Nachbeobachtungszeitraums adjustiert.

**Tabelle 2: Wirksamkeit von GARDASIL gegen hochgradige Läsionen der Zervix in der modifizierten ITT-Gruppe (alle Frauen, unabhängig vom HPV Status bei Studieneinschluss)**

	GARDASIL	Placebo	%o Wirksamkeit** nach 2 Jahren (95 %o KI)	GARDASIL	Placebo	%o Wirksamkeit** bei Studienende (95 %o KI)
	Anzahl der Fälle Anzahl der Probanden*	Anzahl der Fälle Anzahl der Probanden*		Anzahl der Fälle Anzahl der Probanden*	Anzahl der Fälle Anzahl der Probanden*	
<b>HPV 16 oder HPV 18 assoziierte CIN 2/3 oder AIS</b>	122 9.831	201 9.896	39,0 (23,3; 51,7)	146 9.836	303 9.904	51,8 (41,1; 60,7)
<b>HPV 16/18 assoziierte CIN 3</b>	83 9.831	127 9.896	34,3 (12,7; 50,8)	103 9.836	191 9.904	46,0 (31,0; 57,9)
<b>HPV 16/18 assoziierte AIS</b>	5 9.831	11 9.896	54,3 ( < 0; 87,6)	6 9.836	15 9.904	60,0 ( < 0; 87,3)

\* Anzahl Probanden mit mindestens einer Folgeuntersuchung 30 Tage nach Tag 1 (erste Impfung)

\*\* Die Wirksamkeit in Prozent wurde auf Grundlage der kombinierten Auswertung der Studien berechnet. Die Wirksamkeit gegen HPV 16/18 assoziierte CIN 2/3 oder AIS basiert auf Daten aus den Studien 005 (nur HPV 16 assoziierte Endpunkte), 007, 013 und 015. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug bei den Probanden bis zu 4 Jahren (der Median betrug 3,6 Jahre).

Hinweis: Punktschätzung und Konfidenzintervalle wurden bezüglich des personenbezogenen Nachbeobachtungszeitraums adjustiert.

betrug die Wirksamkeit von GARDASIL gegen HPV 6, 11, 16 bzw. 18 assoziierte Genitalwarzen 99,0 %o (95 %o KI: 96,2; 99,9).

In Studie 012 betrug die Wirksamkeit von GARDASIL gegen persistierende Infektionen entsprechend einer 6-Monats-Definition (positive Proben bei 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Besuchen im Mindestabstand von 6 Monaten ± 1 Monat) durch HPV-16 98,7 %o (95 %o KI: 95,1; 99,8) bzw. durch HPV-18 100,0 %o (95 %o KI: 93,2; 100,0). Der Nachbeobachtungszeitraum betrug bis zu 4 Jahren (im Mittel 3,6 Jahre). Die Wirksamkeit gegen persistierende Infektionen entsprechend einer 12-Monats-Definition durch HPV-16 betrug 100,0 %o (95 %o KI: 93,9; 100,0) bzw. durch HPV-18 100,0 %o (95 %o KI: 79,9; 100,0).

Wirksamkeit bei Frauen mit nachgewiesener Infektion oder Erkrankung durch HPV 6, 11, 16 bzw. 18 an Tag 1

Für Frauen, die an Tag 1 PCR-positiv für einen Impfstoff-HPV-Typ waren, gibt es keine Evidenz für einen Schutz vor Erkrankungen durch den entsprechenden HPV-Typ. Frauen, die sich vor der Impfung bereits mit einem oder mehreren Impfstoff-HPV-Typen infiziert hatten, waren vor einer klinischen Erkrankung durch die übrigen Impfstoff-HPV-Typen geschützt.

Wirksamkeit bei Frauen mit und ohne vorbestehende Infektion oder Erkrankung durch HPV 6, 11, 16 bzw. 18

In die modifizierte Intention-To-Treat (ITT)-Gruppe wurden Frauen ohne Berücksichtigung des HPV-Status an Tag 1 eingeschlossen, die mindestens eine Dosis des Impfstoffs erhalten hatten. Die Erkrankungsfälle wurden ab einem Monat nach der 1. Dosis gezählt. Die Prävalenz von HPV-Infektionen oder -Erkrankungen in dieser Gruppe entsprach bei Studieneinschluss annähernd der Prävalenz in der weiblichen Gesamtbevölkerung. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Die Wirksamkeit gegen HPV 6, 11, 16, 18 assoziierte VIN 2/3 betrug in der kombinierten Studienauswertung bei Studienende 73,3 %o (95 %o KI: 40,3; 89,4), gegen HPV 6, 11, 16, 18 assoziierte VaIN 2/3 85,7 %o (95 %o KI: 37,6; 98,4) und gegen HPV 6, 11, 16,

18 assoziierte Genitalwarzen 80,3 %o (95 %o KI: 73,9; 85,3).

Insgesamt hatten 12 %o aller Probanden an Tag 1 einen auffälligen Pap-Test, der den Verdacht auf eine CIN nahelegte. Die Wirksamkeit war bei Frauen, die einen auffälligen Pap-Test an Tag 1 aufwiesen und zu diesem Zeitpunkt negativ für die entsprechenden Impfstoff-HPV-Typen waren, unvermindert hoch. Bei Frauen, die einen auffälligen Pap-Test an Tag 1 aufwiesen und zu diesem Zeitpunkt bereits mit den entsprechenden Impfstoff-HPV-Typen infiziert waren, wurde keine Wirksamkeit des Impfstoffs festgestellt.

Reduzierung der Gesamtkrankheitslast HPV assoziierter Erkrankungen der Zervix bei Frauen von 16 bis 26 Jahren

Die Auswirkung von GARDASIL auf das Gesamtrisiko für das Auftreten HPV assoziierter Erkrankungen der Zervix (verursacht durch jeglichen HPV-Typ) wurde bei 17.599 Probanden der beiden Phase III-Wirksamkeitsstudien (013 und 015) ab dem Tag 30 nach der ersten Impfdosis untersucht. Bei Frauen, die bei Studieneinschluss negativ hinsichtlich 14 häufiger HPV-Typen waren und einen negativen Pap-Test an Tag 1 aufwiesen, reduzierte die Anwendung von GARDASIL bei Studienende die Inzidenz von CIN 2/3 oder AIS, verursacht durch Impfstoff-HPV- oder andere als durch Impfstoff-HPV-Typen um 42,7 %o (95 %o KI: 23,7; 57,3) und die Inzidenz von Genitalwarzen um 82,8 %o (95 %o KI: 74,3; 88,8).

In der modifizierten ITT-Gruppe war der Nutzen der Impfung im Hinblick auf die Gesamtinzidenz von CIN 2/3 oder AIS (verursacht durch jeglichen HPV-Typ) und Genitalwarzen mit einer Reduzierung um 18,4 %o (95 %o KI: 7,0; 28,4) bzw. 62,5 %o (95 %o KI: 54,0; 69,5) deutlich geringer, da GARDASIL keinen Einfluss auf den Verlauf von Infektionen oder Erkrankungen hat, die bereits zu Beginn der Impfserie bestehen.

Effekt auf operative therapeutische Maßnahmen an der Zervix

Der Effekt von GARDASIL auf die Häufigkeit operativer therapeutischer Maßnahmen an der Zervix wurde unabhängig vom verursachenden HPV-Typ bei 18.150 Probanden

aus den Studien 007, 013 und 015 untersucht. In der Gruppe der HPV-Negativen (negativ für 14 häufige HPV-Typen und negativer Pap-Test an Tag 1) reduzierte GARDASIL bei Studienende den Anteil von Frauen, bei denen eine operative therapeutische Maßnahme an der Zervix (Loop Electro-Excision Procedure oder Cold-Knife Conization) durchgeführt werden musste, um 41,9 %o (95 %o KI: 27,7; 53,5). In der ITT-Gruppe betrug die Reduzierung 23,9 %o (95 %o KI: 15,2; 31,7).

Kreuzprotektive Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von GARDASIL gegen CIN (jeglichen Schweregrades) und CIN 2/3 oder AIS, verursacht durch 10 Nicht-Impfstoff-HPV-Typen (nämlich HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), die eine strukturelle Ähnlichkeit mit HPV 16 oder 18 haben, basiert auf den kombinierten Phase III-Wirksamkeits-Daten (n = 17.599), wobei der mittlere Nachbeobachtungszeitraum 3,7 Jahre (bei Studienende) betrug. Berechnet wurde die Wirksamkeit gegen Erkrankungen durch bestimmte, vorab für die Analyse festgelegte Gruppen von Nicht-Impfstoff-HPV-Typen. Die statistische Teststärke der Studien war nicht für eine Berechnung der jeweiligen typspezifischen Wirksamkeit ausgelegt.

Die Primäranalyse erfolgte in verschiedenen Subpopulationen, in denen die Frauen bei Studienbeginn jeweils negativ für den HPV-Typ waren, der Gegenstand der jeweiligen Wirksamkeitsanalyse war; sie konnten aber jeweils positiv für andere HPV-Typen sein (96 %o der Gesamtpopulation).

Die erste Analyse nach 3 Jahren ergab nicht für alle der vorab festgelegten Endpunkte statistisch signifikante Ergebnisse. Die Ergebnisse bei Studienende für die kombinierte Inzidenz von CIN 2/3 oder AIS bei dieser Probandengruppe sind in Tabelle 3 dargestellt, wobei der mittlere Nachbeobachtungszeitraum 3,7 Jahre betrug. Für zusammengefasste Endpunkte wurde eine statistisch signifikante Wirksamkeit gegen Erkrankungen durch HPV-Typen mit phylogenetischer Verwandtschaft zu HPV 16 (insbesondere HPV 31) nachgewiesen. Hingegen wurde keine statistisch signifikante Wirksamkeit für HPV-Typen mit phylogenetischer

**Tabelle 3: Ergebnisse bei Studienende für CIN 2/3 oder AIS bei Probanden, die zu Studienbeginn jeweils negativ für den untersuchten HPV-Typ waren<sup>†</sup>**

Negativ für ≥ 1 HPV-Typ				
Zusammengefasste Endpunkte	GARDASIL	Placebo	%	95 %o KI
	Fälle	Fälle		
(HPV 31/45) <sup>‡</sup>	34	60	43,2 %o	12,1; 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) <sup>§</sup>	111	150	25,8 %o	4,6; 42,5
10 Nicht-Impfstoff-HPV-Typen <sup>  </sup>	162	211	23,0 %o	5,1; 37,7
HPV 16 verwandte Typen (A9 Spezies)	111	157	29,1 %o	9,1; 44,9
HPV 31	23	52	55,6 %o	26,2; 74,1 <sup>†</sup>
HPV 33	29	36	19,1 %o	<0; 52,1 <sup>†</sup>
HPV 35	13	15	13,0 %o	<0; 61,9 <sup>†</sup>
HPV 52	44	52	14,7 %o	<0; 44,2 <sup>†</sup>
HPV 58	24	35	31,5 %o	<0; 61,0 <sup>†</sup>
HPV 18 verwandte Typen (A7 Spezies)	34	46	25,9 %o	<0; 53,9
HPV 39	15	24	37,5 %o	<0; 69,5 <sup>†</sup>
HPV 45	11	11	0,0 %o	<0; 60,7 <sup>†</sup>
HPV 59	9	15	39,9 %o	<0; 76,8 <sup>†</sup>
A5 Spezies (HPV 51)	34	41	16,3 %o	<0; 48,5 <sup>†</sup>
A6 Spezies (HPV 56)	34	30	-13,7 %o	<0; 32,5 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> Die statistische Teststärke der Studien war nicht für eine Berechnung der jeweiligen typspezifischen Wirksamkeit ausgelegt.  
<sup>‡</sup> Die Wirksamkeit basiert auf der Verringerung von HPV 31 assoziierten CIN 2/3 oder AIS in der GARDASIL-Gruppe.  
<sup>§</sup> Die Wirksamkeit basiert auf der Verringerung von HPV 31, 33, 52 und 58 assoziierten CIN 2/3 oder AIS in der GARDASIL-Gruppe.  
<sup>||</sup> Testbestätigte Nicht-Impfstoff-HPV-Typen 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59

scher Verwandtschaft zu HPV 18 (einschließlich HPV 45) gezeigt. Von den 10 untersuchten Nicht-Impfstoff-HPV-Typen wurde lediglich für HPV 31 eine statistische Signifikanz erreicht.

### Wirksamkeit bei Frauen von 24 bis 45 Jahren

Die Wirksamkeit von GARDASIL bei Frauen von 24 bis 45 Jahren wurde in einer placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden Phase III-Studie untersucht (Studie 019, FUTURE III); an dieser Studie nahmen insgesamt 3.817 Frauen teil; Einschluss in die Studie und Impfung erfolgten ohne vorherige Untersuchung auf eine HPV-Infektion.

Die primären Endpunkte zur Wirksamkeit waren die kombinierte Inzidenz HPV-Typ 6, 11, 16 oder 18-bedingter und die kombinierte Inzidenz HPV-Typ 16 oder 18-bedingter persistierender Infektion (entsprechend einer 6-Monats-Definition), Genitalwarzen, vulvärer und vaginaler Läsionen, CIN jeglichen Schweregrades, AIS und Zervixkarzinom. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum in dieser Studie betrug 4,0 Jahre.

### Wirksamkeit bei Frauen, die negativ für die relevanten Impfstoff-HPV-Typen waren

Die primären Wirksamkeitsanalysen wurden in der Per-Protokoll-Wirksamkeits (PPE)-Population durchgeführt (d. h., alle Probanden, die alle 3 Dosen des Impfstoffs oder Placebo innerhalb eines Jahres nach Einschluss in die Studie erhalten hatten, keine größeren Abweichungen vom Studienproto-

koll aufwiesen und vor Gabe der 1. Impfstoffdosis oder Placebo und bis einen Monat nach Gabe der dritten Impfstoffdosis oder Placebo (Monat 7) negativ für die relevanten HPV-Typen waren). Die Fallzählung zur Ermittlung der Wirksamkeit begann nach der Kontrolluntersuchung im Monat 7. Insgesamt waren 67 %o der Probanden bei Einschluss in die Studie negativ für alle 4 Impfstoff-HPV-Typen (PCR-negativ und seronegativ).

Die Wirksamkeit von GARDASIL bezüglich der kombinierten Inzidenz HPV-Typ 6, 11, 16 oder 18-bedingter persistierender Infektion, Genitalwarzen, vulvärer und vaginaler Läsionen, CIN jeglichen Schweregrades, AIS und Zervixkarzinom betrug 88,7 %o (95 %o KI: 78,1; 94,8).

Die Wirksamkeit von GARDASIL bezüglich der kombinierten Inzidenz HPV-Typ 16 oder 18-bedingter persistierender Infektion, Genitalwarzen, vulvärer und vaginaler Läsionen, CIN jeglichen Schweregrades, AIS und Zervixkarzinom betrug 84,7 %o (95 %o KI: 67,5; 93,7).

### Wirksamkeit bei Frauen mit und ohne vorbestehende Infektion oder Erkrankung durch HPV 6, 11, 16 oder 18

Die „Full Analysis Set“ Population (auch bekannt als ITT-Population) umfasste Frauen, die, unabhängig von ihrem HPV-Status an Tag 1 mindestens eine Impfung erhielten; die Fallzählung begann an Tag 1. Diese Population entspricht bei Studienbe-

ginn hinsichtlich der Prävalenz von HPV-Infektionen oder -Erkrankungen in etwa der weiblichen Bevölkerung.

Die Wirksamkeit von GARDASIL bezüglich der kombinierten Inzidenz HPV-Typ 6, 11, 16 oder 18-bedingter persistierender Infektion, Genitalwarzen, vulvärer und vaginaler Läsionen, CIN jeglichen Schweregrades, AIS und Zervixkarzinom betrug 47,2 %o (95 %o KI: 33,5; 58,2).

Die Wirksamkeit von GARDASIL bezüglich der kombinierten Inzidenz HPV-Typ 16 oder 18-bedingter persistierender Infektion, Genitalwarzen, vulvärer und vaginaler Läsionen, CIN jeglichen Schweregrades, AIS und Zervixkarzinom betrug 41,6 %o (95 %o KI: 24,3; 55,2).

### Wirksamkeit bei Frauen (16 bis 45 Jahre) mit nachgewiesener vorbestehender Infektion mit einem Impfstoff-HPV-Typen (seropositiv), der bei Beginn der Impfserie nicht mehr nachweisbar war (PCR-negativ)

In einer Post-hoc-Analyse der Daten von Teilnehmerinnen mit mindestens einer Impfung, bei denen eine frühere Infektion mit einem Impfstoff-HPV-Typen nachgewiesen wurde (seropositiv), die aber bei Beginn der Impfserie nicht mehr nachweisbar war (PCR-negativ), betrug die Wirksamkeit von GARDASIL zur Vorbeugung von Erkrankungen aufgrund des Wiederauftretens desselben HPV-Typs bei Frauen von 16 bis 26 Jahren 100 %o (95 %o KI: 62,8; 100,0; 0 Fälle in der GARDASIL-Gruppe, 12 Fälle in der Placebogruppe [n = 2.572 aus der Zusammenfassung von Studien mit jungen Frauen]) gegen HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziierte CIN 2/3, VIN 2/3, ValN 2/3 und Genitalwarzen. Bei Frauen von 16 bis 45 Jahren betrug die Wirksamkeit 68,2 %o (95 %o KI: 17,9; 89,5; 6 Fälle in der GARDASIL-Gruppe, 20 Fälle [n = 832 aus der Zusammenfassung von Studien mit jungen und erwachsenen Frauen] in der Placebogruppe) gegen persistierende HPV 16- und 18-assoziierte Infektionen.

### Immunogenität

#### Assays zur Bestimmung der Immunantwort

Für HPV-Impfstoffe kann bisher keine schützende Mindest-Antikörperkonzentration festgelegt werden.

Die Immunogenität von GARDASIL wurde bei 20.132 (GARDASIL n = 10.723, Placebo n = 9.409) Mädchen und Frauen von 9 bis 26 Jahren, 1.346 (GARDASIL n = 1.071, Placebo n = 275) Jungen von 9 bis 15 Jahren sowie 3.819 Frauen von 24 bis 45 Jahren (GARDASIL n = 1.911, Placebo n = 1.908) ermittelt.

Die Immunogenität jedes einzelnen Impfstoff-HPV-Typs wurde mittels eines typspezifischen, kompetitiven Immunoassays, der auf Luminex basiert (cLIA<sup>9</sup>), mit typspezifischen Standards bestimmt. Dieser Assay misst für jeden einzelnen HPV-Typ die Antikörper gegen ein einziges neutralisierendes Epitop.

<sup>9</sup> cLIA: competitive Luminex-based immunoassay

**Tabelle 4: Ergebnisse zur Untersuchung der Immunogenität bei 9- bis 15-jährigen Jungen und Mädchen im Vergleich zu 16- bis 26-jährigen Frauen (Per-Protocol-Gruppe), Antikörperkonzentrationen bestimmt mittels cLIA**

	9- bis 15-jährige Jungen (Studien 016 und 018)		9- bis 15-jährige Mädchen (Studien 016 und 018)		16- bis 26-jährige Frauen (Studien 013 und 015)	
	n	GMT (95 % KI)	n	GMT (95 % KI)	n	GMT (95 % KI)
HPV 6	883	1.038 (975; 1.106)	915	929 (874; 987)	2.631	543 (526; 560)
HPV 11	884	1.387 (1.299; 1.481)	915	1.303 (1.223; 1.388)	2.655	762 (735; 789)
HPV 16	881	6.053 (5.599; 6.543)	913	4.909 (4.584; 5.300)	2.570	2.294 (2.185; 2.408)
HPV 18	886	1.356 (1.253; 1.469)	920	1.040 (965; 1.120)	2.796	462 (444; 480)

GMT – Geometric mean titer in mMU/ml (mMU = milli-Merck units)

Immunantwort auf GARDASIL 1 Monat nach der 3. Impfdosis

In den klinischen Studien mit Frauen von 16 bis 26 Jahren betrug die Serokonversionsraten 1 Monat nach der 3. Impfdosis in der GARDASIL-Gruppe 99,8 % für anti-HPV 6; 99,8 % für anti-HPV 11; 99,8 % für anti-HPV 16 und 99,5 % für anti-HPV 18. In der klinischen Studie mit Frauen von 24 bis 45 Jahren waren 1 Monat nach der dritten Dosis GARDASIL 98,4 % seropositiv für anti-HPV 6, 98,1 % seropositiv für anti-HPV 11, 98,8 % seropositiv für anti-HPV 16 und 97,4 % seropositiv für anti-HPV 18. GARDASIL induzierte 1 Monat nach der 3. Dosis bei allen getesteten Altersgruppen hohe geometrische Mittelwerte (GMT) der anti-HPV-Titer.

Erwartungsgemäß waren die gemessenen Antikörpertiter bei Frauen von 24 bis 45 Jahren (Protokoll 019) niedriger als bei Frauen von 16 bis 26 Jahren.

Bei Probanden, bei denen eine HPV-Infektion ausgeheilt war (seropositiv, PCR-negativ), waren die anti-HPV-Antikörperkonzentrationen in der Placebogruppe deutlich niedriger als in der Impfstoffgruppe. Darüber hinaus blieben die anti-HPV-Antikörperkonzentrationen (GMTs) bei den Probanden, die den Impfstoff erhalten hatten, in der Langzeit-Nachbeobachtung der Phase III-Studien auf Höhe oder über der Nachweisgrenze (cut-off) (siehe nachstehend unter *Antikörperpersistenz nach Impfung mit GARDASIL in klinischen Studien*).

Übertragbarkeit der Wirksamkeitsdaten von GARDASIL von jungen erwachsenen Frauen auf Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie (Studie 016) wurde die Immunogenität von GARDASIL bei 10- bis 15-jährigen Jungen und Mädchen verglichen mit der Immunogenität bei 16- bis 23-jährigen jungen Frauen. In der Impfstoffgruppe betrug die Serokonversionsrate 1 Monat nach der 3. Dosis 99,1 bis 100 % für alle Impfstoff-Typen.

Tabelle 4 vergleicht die anti-HPV-GMTs<sup>10</sup> gegen die Typen 6, 11, 16 und 18 von 10- bis 15-jährigen Jungen und Mädchen 1 Monat nach der 3. Dosis mit denen von 16- bis 26-jährigen Frauen.

Die anti-HPV-Immunantworten waren in Monat 7 bei den 9- bis 15-jährigen Jungen und Mädchen nicht niedriger als bei den 16- bis 26-jährigen Frauen, bei denen die Wirk-

samkeit in den Phase III-Studien nachgewiesen wurde. Die Immunogenität war altersabhängig: die anti-HPV-Antikörperkonzentrationen waren in Monat 7 bei unter 12-Jährigen signifikant höher als bei über 12-Jährigen.

Aus der Vergleichbarkeit der Immunogenität kann abgeleitet werden, dass die Wirksamkeit von GARDASIL auf 9- bis 15-jährige Mädchen übertragbar ist.

Die Immunogenität und Unbedenklichkeit von GARDASIL wurden bei 9- bis 15-jährigen Jungen nachgewiesen. Die protektive Wirksamkeit bei Männern wurde nicht untersucht.

Antikörperpersistenz nach Impfung mit GARDASIL in klinischen Studien

Der längste Nachbeobachtungszeitraum bezüglich Immunogenität bei Frauen von 16 bis 26 Jahren wurde im Rahmen der Studie 007 durchgeführt. In dieser Studie wurden in Monat 7 die höchsten anti-HPV-GMTs für die Typen 6, 11, 16 und 18 gemessen. Die GMTs nahmen bis Monat 24 ab und blieben dann mindestens bis Monat 60 auf einem stabilen Niveau. Die genaue Dauer der Immunität nach Verabreichung aller 3 Impfdosen ist derzeit noch nicht bekannt.

In den Phase III-Studien mit Frauen von 16 bis 26 Jahren waren bei Studienende 90 % der mit GARDASIL geimpften Probanden im cLIA seropositiv für anti-HPV 6; 95 % waren seropositiv für anti-HPV 11; 98 % waren seropositiv für anti-HPV 16 und 60 % für anti-HPV 18.

In der Phase III-Studie mit Frauen von 24 bis 45 Jahren waren nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 4,0 Jahren 91,5 % der mit GARDASIL geimpften Probanden im cLIA seropositiv für anti-HPV 6; 92,0 % waren seropositiv für anti-HPV 11; 97,4 % waren seropositiv für anti-HPV 16 und 47,9 % seropositiv für anti-HPV 18.

In einem längeren Nachbeobachtungszeitraum waren Frauen von 16 bis 45 Jahren, die bei Studienende im cLIA seronegativ für anti-HPV 6, 11, 16 und 18 gewesen waren, immer noch vor klinischen Erkrankungen geschützt.

Nachweis einer anamnesticen Immunantwort (Immunologisches Gedächtnis)

Eine anamnestiche Immunantwort wurde bei geimpften Frauen nachgewiesen, die vor der Impfung seropositiv für die entsprechenden HPV-Typen waren. Darüber hinaus entwickelte eine Untergruppe von geimpften Frauen, die 5 Jahre nach der ersten Dosis

der Impfserie eine weitere Dosis GARDASIL erhielten, eine rasch einsetzende und stark ausgeprägte anamnestiche Immunantwort, die weit über den anti-HPV-GMTs lag, die 1 Monat nach der 3. Dosis gemessen wurden.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Pharmakokinetische Studien sind für Impfstoffe nicht erforderlich.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Toxizitätsstudien nach Einzeldosen und bei wiederholter Gabe sowie Studien zur lokalen Verträglichkeit lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

GARDASIL induzierte bei trächtigen Ratten nach Gabe einer oder mehrerer intramuskulärer Injektionen eine spezifische Antikörperantwort auf die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18. Antikörper gegen alle vier HPV-Typen wurden während der Trächtigkeit und möglicherweise durch Säugen auf die Jungtiere übertragen. Es gab keine Anzeichen für impfstoffassoziierte Auswirkungen auf die Entwicklung, das Verhalten, die Reproduktionsfähigkeit oder die Fertilität der Nachkommen.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Natriumchlorid
- L-Histidin
- Polysorbat 80
- Natriumborat
- Wasser für Injektionszwecke
- Adjuvans siehe Abschnitt 2.

**6.2 Inkompatibilitäten**

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

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Die Fertigspritze in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Bromobutyl-elastomer, beschichtet mit silikonisiertem FluroTec® oder nicht beschichtetes Chlorobutylelastomer) und Verschlusskappe (Bromobutylelastomer), mit Kanülenschutzvor-

<sup>10</sup> GMT: geometric mean titer

richtung, ohne Kanüle oder mit einer oder zwei beige-packten Kanülen – in Packungsgrößen zu 1 × 1, 10 × 1 oder 20 × 1 Dosis.

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Bromobutylelastomer, beschichtet mit silikonisiertem FluroTec® oder nicht beschichtetes Chlorobutylelastomer), ohne Kanülenschutzvorrichtung, ohne Kanüle oder mit einer oder zwei beige-packten Kanülen – in Packungsgrößen zu 1 × 1, 10 × 1 oder 20 × 1 Dosis.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

- GARDASIL liegt gebrauchsfertig in einer Fertigspritze vor. Die Verabreichung erfolgt intramuskulär (i.m.), vorzugsweise im Bereich des Musculus deltoideus des Oberarms.
- Wenn der Packung 2 Kanülen unterschiedlicher Länge beiliegen, wählen Sie – unter Berücksichtigung von Größe und Gewicht der zu impfenden Person – die für eine i.m. Anwendung geeignete Kanüle aus.
- Parenterale Arzneimittel sollten vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Das Produkt ist zu verwerfen, wenn Partikel oder Verfärbungen sichtbar sind. Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

**Handhabung der Fertigspritze mit Kanülenschutzvorrichtung**

Die Kanülenschutzvorrichtung ist ein Kunststoffzylinder, der vor Verabreichung des Impfstoffs den Spritzenkörper umschließt. Zum Schutz vor Nadelstichverletzungen umschließt die Kanülenschutzvorrichtung nach erfolgter Injektion die Kanüle. Wenn die gesamte Impfdosis verabreicht und der Kolben vollständig gedrückt ist, aktiviert der Kolben die Auslöse-Clips. Nach Loslassen des Kolbens schiebt sich der Kunststoffzylinder unmittelbar und schnell über die Kanüle, um sie zu umschließen.

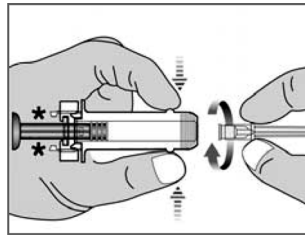
Wenn der Packung keine Kanülen beigelegt sind, verwenden Sie eine Kanüle, die nicht länger als 25 mm ist, damit diese von der Kanülenschutzvorrichtung vollständig umschlossen werden kann.

**Achtung:** Vermeiden Sie vor Verabreichung der gesamten Dosis jeglichen Kontakt mit den Auslöse-Clips (in der ersten Abbildung mit Sternchen ★ gekennzeichnet) der Kanülenschutzvorrichtung, damit die Schutzvorrichtung die Kanüle nicht vorzeitig umschließt.

**Hinweis:** Entlüften Sie die Spritze vor der Injektion. Die Abziehetiketten können erst abgezogen werden, wenn die Injektion des Impfstoffs erfolgt ist und die Kanüle von der Kanülenschutzvorrichtung umschlossen ist.

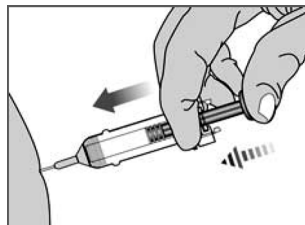
**Vor Gebrauch gut schütteln.** Entfernen Sie die Verschlusskappe am Spritzenkonus und die Schutzkappe am Kanülenansatz.

Drücken Sie die beiden Kunststoffknöpfe fest zusammen und schrauben Sie währenddessen die Kanüle im Uhrzeigersinn auf den Spritzenkörper auf, bis diese fest auf der Spritze sitzt.

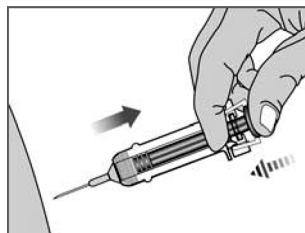


Entfernen Sie die Kanülenschutzkappe. Injizieren Sie die **gesamte Dosis** durch langsames Vorschieben des Kolbens, bis er vollständig gedrückt ist.

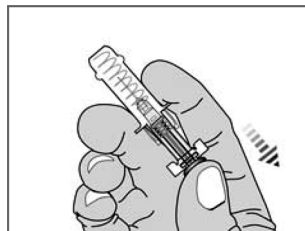
**Hinweis:** Lassen Sie den Kolben nicht los!



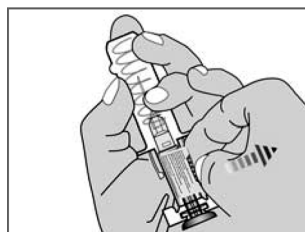
Halten Sie den Kolben beim Herausziehen der Kanüle weiterhin gedrückt.



Lassen Sie den Kolben langsam los. Die Kanülenschutzvorrichtung schiebt sich daraufhin unmittelbar und schnell über die Kanüle, um sie zu umschließen.



Zum Ablösen der Abziehetiketten drehen Sie den Kolben, bis die farbige Lasche sichtbar wird. Ziehen Sie an dieser farbigen Lasche und drehen Sie dabei den Kolben ggf. weiter.



**Handhabung der Fertigspritze ohne Kanülenschutzvorrichtung**

Vor Gebrauch gut schütteln. Setzen Sie die Kanüle auf und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn, bis sie fest auf der Spritze sitzt. Injizieren Sie die gesamte Dosis entsprechend der üblichen Injektionstechnik.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sanofi Pasteur MSD SNC  
8 rue Jonas Salk  
F-69007 Lyon  
Frankreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

- EU/1/06/357/003
- EU/1/06/357/004
- EU/1/06/357/005
- EU/1/06/357/006
- EU/1/06/357/007
- EU/1/06/357/008
- EU/1/06/357/009
- EU/1/06/357/010
- EU/1/06/357/011
- EU/1/06/357/012
- EU/1/06/357/013
- EU/1/06/357/014
- EU/1/06/357/015
- EU/1/06/357/016
- EU/1/06/357/017
- EU/1/06/357/019
- EU/1/06/357/020
- EU/1/06/357/021

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

20.09.2006

**10. STAND DER INFORMATION**

August 2010

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin