

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GARDASIL® 9 Injektionssuspension
GARDASIL® 9 Injektionssuspension in einer Fertigspritze
9-valenter Humaner Papillomvirus-Impfstoff (rekombinant, adsorbiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml) enthält ca.:

Humanes Papillomvirus ¹ -Typ 6	
L1-Protein ^{2,3}	30 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus ¹ -Typ 11	
L1-Protein ^{2,3}	40 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus ¹ -Typ 16	
L1-Protein ^{2,3}	60 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus ¹ -Typ 18	
L1-Protein ^{2,3}	40 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus ¹ -Typ 31	
L1-Protein ^{2,3}	20 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus ¹ -Typ 33	
L1-Protein ^{2,3}	20 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus ¹ -Typ 45	
L1-Protein ^{2,3}	20 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus ¹ -Typ 52	
L1-Protein ^{2,3}	20 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus ¹ -Typ 58	
L1-Protein ^{2,3}	20 Mikrogramm

¹ Humanes Papillomvirus = HPV

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

³ adsorbiert an amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat-Adjuvans (0,5 Milligramm Al)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension
Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Klare Flüssigkeit mit weißem Niederschlag

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

GARDASIL 9 ist zur aktiven Immunisierung von Personen ab einem Alter von 9 Jahren gegen folgende HPV-Erkrankungen indiziert:

- Vorstufen maligner Läsionen und Karzinome, die die Zervix, Vulva, Vagina und den Anus betreffen und die durch die Impfstoff-HPV-Typen verursacht werden;
- Genitalwarzen (*Condylomata acuminata*), die durch spezifische HPV-Typen verursacht werden.

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

GARDASIL 9 sollte entsprechend den offiziellen Impfeempfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Personen im Alter von 9 bis einschließlich 14 Jahren zum Zeitpunkt der ersten Injektion

GARDASIL 9 kann nach einem 2-Dosen-Impfschema verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1). Die zweite Dosis sollte zwischen 5 und 13 Monaten nach der ersten Dosis verabreicht werden. Wenn die zweite Impfdosis früher als 5 Monate nach der ersten Dosis verabreicht wird, sollte immer eine dritte Dosis verabreicht werden.

GARDASIL 9 kann nach einem 3-Dosen-Impfschema (0, 2, 6 Monate) verabreicht werden. Die zweite Dosis sollte frühestens einen Monat nach der ersten und die dritte frühestens drei Monate nach der zweiten Dosis verabreicht werden. Alle drei Dosen sollten innerhalb eines Zeitraums von 1 Jahr verabreicht werden.

Personen im Alter von 15 Jahren oder älter zum Zeitpunkt der ersten Injektion

GARDASIL 9 sollte nach einem 3-Dosen-Impfschema (0, 2, 6 Monate) verabreicht werden.

Die zweite Dosis sollte frühestens einen Monat nach der ersten und die dritte frühestens drei Monate nach der zweiten Dosis verabreicht werden. Alle drei Dosen sollten innerhalb eines Zeitraums von 1 Jahr verabreicht werden.

GARDASIL 9 sollte entsprechend den offiziellen Impfeempfehlungen angewendet werden.

Bei Personen, die bereits eine Dosis GARDASIL 9 erhalten haben, wird empfohlen, das Impfschema auch mit GARDASIL 9 abzuschließen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Studien über die Gabe unterschiedlicher HPV-Impfstoffe (Austauschbarkeit) innerhalb einer Impfschleife wurden mit GARDASIL 9 nicht durchgeführt.

Personen, die bereits mit einem tetravalenten (4v)-HPV-Typ-6-, -11-, -16- und -18-Impfstoff geimpft wurden (GARDASIL/Silgard), im Weiteren 4v-HPV-Impfstoff genannt, können mit 3 Dosen GARDASIL 9 geimpft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche (Kinder im Alter von < 9 Jahren)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von GARDASIL 9 bei Kindern unter 9 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Frauen im Alter von ≥ 27 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von GARDASIL 9 bei Frauen im Alter von 27 Jahren und älter wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Der Impfstoff ist intramuskulär zu verabreichen, vorzugsweise in den Deltoidesbe-

reich des Oberarms oder in den oberen anterolateralen Bereich des Oberschenkels.

GARDASIL 9 darf nicht intravasal, subkutan oder intradermal verabreicht werden. Der Impfstoff darf nicht mit anderen Impfstoffen und Lösungen in derselben Spritze gemischt werden.

Für Hinweise zur Handhabung des Impfstoffs vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Personen mit Überempfindlichkeit nach früherer Verabreichung von GARDASIL 9 oder GARDASIL/Silgard sollten kein GARDASIL 9 erhalten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Impfscheidung sollte nach Abwägung einer möglichen früheren HPV-Exposition und des daraus abzuleitenden möglichen Nutzens durch die Impfung getroffen werden.

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

Synkopen (Ohnmacht), manchmal verbunden mit Stürzen, können besonders bei Jugendlichen nach oder sogar vor einer Impfung als psychogene Reaktion auf den Einstich mit der Injektionsnadel auftreten. Diese können während der Erholungsphase von neurologischen Symptomen wie vorübergehender Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonischen Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Daher sollten geimpfte Personen nach der Impfung für ungefähr 15 Minuten beobachtet werden. Es ist wichtig, dass im Vorfeld Maßnahmen ergriffen werden, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

Die Impfung 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.

Wie bei allen Impfstoffen schützt die Impfung mit GARDASIL 9 möglicherweise nicht alle geimpften Personen.

Der Impfstoff schützt nur vor Erkrankungen, die durch die HPV-Typen verursacht werden, gegen die der Impfstoff gerichtet ist (siehe Abschnitt 5.1). Daher sollten geeignete Maßnahmen zum Schutz vor sexuell übertragbaren Krankheiten beibehalten werden.

Der Impfstoff ist nur prophylaktisch anzuwenden und hat keinen Effekt auf aktive HPV-Infektionen oder bereits bestehende klinische Erkrankungen. Eine therapeutische Wirkung wurde für den Impfstoff nicht nachgewiesen. Der Impfstoff ist daher nicht zur

Therapie von Zervix-, Vulva-, Vaginal- und Analkarzinomen, hochgradigen Zervikal-, Vulva-, Vaginal- und Analdysplasien oder Genitalwarzen indiziert. Der Impfstoff ist ebenfalls nicht dafür vorgesehen, die Progression bereits bestehender anderer HPV-assoziiierter Läsionen zu verhindern.

GARDASIL 9 schützt nicht vor Läsionen, die durch HPV-Typen verursacht werden, gegen die der Impfstoff gerichtet ist, wenn die zu impfende Person zum Zeitpunkt der Impfung bereits mit diesem HPV-Typ infiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).

Die Impfung ist kein Ersatz für Routineuntersuchungen zur Zervixkarzinom-Früherkennung. Da kein Impfstoff zu 100 % wirksam ist und GARDASIL 9 nicht vor jedem HPV-Typ oder zum Zeitpunkt der Impfung bereits bestehenden HPV-Infektionen schützt, bleiben die Routineuntersuchungen zur Zervixkarzinom-Früherkennung von entscheidender Wichtigkeit und sollten entsprechend den lokalen Empfehlungen unverändert durchgeführt werden.

Zur Anwendung von GARDASIL 9 bei Personen mit eingeschränkter Immunantwort liegen keine Daten vor. Untersucht wurden die Unbedenklichkeit und Immunogenität eines 4v-HPV-Impfstoffs bei Personen im Alter von 7 bis 12 Jahren, die nachweislich mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (siehe Abschnitt 5.1) infiziert waren.

Personen, deren Immunantwort entweder aufgrund einer Therapie mit stark wirksamen Immunsuppressiva, eines genetischen Defekts, einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) 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 intramuskulärer Gabe eine Blutung auftreten kann.

Derzeit laufen Langzeit-Follow-up-Studien, in denen die Dauer der Schutzwirkung ermittelt wird (siehe Abschnitt 5.1).

Es liegen keine Daten zur Unbedenklichkeit, Immunogenität oder Wirksamkeit vor, die die Austauschbarkeit von GARDASIL 9 mit bivalenten oder tetravalenten HPV-Impfstoffen stützen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Unbedenklichkeit und die Immunogenität bei Personen, die innerhalb von 3 Monaten vor der Impfung Immunglobuline oder Blutprodukte erhalten haben, wurde nicht untersucht.

Zeitgleiche Gabe mit anderen Impfstoffen

GARDASIL 9 kann zeitgleich verabreicht werden mit einem Auffrischimpfstoff gegen Diphtherie (d) und Tetanus (T), der entweder mit Pertussis [azellulär, aus Komponenten] (ap) und/oder Poliomyelitis [inaktiviert] (IPV) kombiniert ist (Tdap-, Td-IPV-, Tdap-IPV-Impfstoffe), ohne dass die Antikörperantwort auf die Impfstoffkomponenten si-

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien nach Anwendung von GARDASIL 9 mit einer Häufigkeit von mindestens 1,0 %

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz
	Häufig	Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	An der Injektionsstelle: Schmerz, Schwellung, Erythem
	Häufig	Fieber, Abgeschlagenheit An der Injektionsstelle: Pruritus, Einblutung

gnifikant beeinträchtigt wird. Diese Angaben basieren auf Ergebnissen einer klinischen Studie, in der ein kombinierter Tdap-IPV-Impfstoff zeitgleich mit der 1. Dosis GARDASIL 9 verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Gabe mit hormonellen Kontrazeptiva

60,2 % der mit GARDASIL 9 geimpften Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren verwendeten während der Impfperiode im Rahmen der klinischen Studien hormonelle Kontrazeptiva. Die Anwendung hormoneller Kontrazeptiva beeinflusste die typspezifische Immunantwort auf GARDASIL 9 offenbar nicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von GARDASIL 9 hin (siehe Abschnitt 5.1).

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die vorliegenden Daten werden jedoch als nicht ausreichend betrachtet, um die Anwendung von GARDASIL 9 während der Schwangerschaft zu empfehlen. Die Impfung sollte erst nach Ende der Schwangerschaft durchgeführt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Stillzeit

GARDASIL 9 kann während der Stillzeit angewendet werden.

Während der Impfphase der klinischen Studien zu GARDASIL 9 gab es insgesamt 92 stillende Frauen. In diesen Studien war die Immunogenität des Impfstoffs bei stillenden Frauen mit der Immunogenität des Impfstoffs bei nicht stillenden Frauen vergleichbar. Darüber hinaus war das Nebenwirkungsprofil bei stillenden Frauen mit dem Profil sämtlicher Frauen, die an Studien zur Unbedenklichkeit teilgenommen haben, vergleichbar. Bei Säuglingen, die während der Impfperiode gestillt wurden, wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Impfung beschrieben.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von GARDASIL 9 auf die Fertilität aus Studien am Menschen vor. Tierexperimentelle Stu-

dien zeigen keine schädlichen Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

GARDASIL 9 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings können einige der in Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ genannten Wirkungen möglicherweise die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

A. Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

In 7 klinischen Studien erhielten die Probanden bei Studieneinschluss und etwa 2 und 6 Monate später GARDASIL 9. Die Verträglichkeit wurde über einen Zeitraum von jeweils 14 Tagen nach jeder Dosis GARDASIL 9 aktiv abgefragt und in Probanden-Tagebüchern dokumentiert. Insgesamt erhielten 15.776 Probanden GARDASIL 9 (10.495 Personen im Alter von 16 bis 26 Jahren und 5.281 Jugendliche im Alter von 9 bis 15 Jahren bei Studieneinschluss). Nur wenige Probanden (0,1 %) brachen die Studienteilnahme aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die nach Verabreichung von GARDASIL 9 beobachtet wurden, waren Reaktionen an der Injektionsstelle (innerhalb von 5 Tagen nach der Impfung bei 84,8 % der geimpften Personen) und Kopfschmerz (bei 13,2 % der geimpften Personen innerhalb von 15 Tagen nach der Impfung). Diese Nebenwirkungen waren in der Regel leicht oder mittelschwer ausgeprägt.

B. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Klinische Studien

Die Nebenwirkungen, die zumindest in einen potenziellen Zusammenhang mit der Impfung gebracht wurden, sind nach Häufigkeiten aufgeführt.

Die Häufigkeiten wurden wie folgt gemeldet:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Siehe Tabelle 1.

In einer klinischen Studie mit 1.053 gesunden Jugendlichen im Alter von 11 bis 15 Jah-

ren wurde gezeigt, dass bei zeitgleicher Verabreichung der ersten Dosis GARDASIL 9 zusammen mit einem kombinierten Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis(azellulär, aus Komponenten)- und Poliomyelitis(inaktiviert)-Auffrischimpfstoff häufiger über Reaktionen an der Injektionsstelle (Schwellung und Erythem), Kopfschmerz und Fieber berichtet wurde. Die beobachteten Unterschiede lagen bei < 10%, und bei der Mehrheit der Probanden wurde die Intensität der unerwünschten Ereignisse als leicht bis mittelschwer eingestuft (siehe Abschnitt 4.5).

Daten aus der Post-Marketing-Beobachtung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden spontan im Rahmen der Anwendung nach der Zulassung des 4v-HPV-Impfstoffs gemeldet und können möglicherweise auch nach Markteinführung von GARDASIL 9 beobachtet werden. Die Daten zur Verträglichkeit des 4v-HPV-Impfstoffs nach Markteinführung sind für GARDASIL 9 relevant, da beide Impfstoffe L1-HPV-Proteine von 4 gleichen HPV-Typen enthalten.

Da diese Nebenwirkungen spontan aus einer Gesamtgruppe unbekannter Größe berichtet wurden, ist es nicht immer möglich, die Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen oder einen Kausalzusammenhang zur Impfung herzustellen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Zellulitis an der Injektionsstelle

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Idiopathische thrombozytopenische Purpura, Lymphadenopathie

Erkrankungen des Immunsystems: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen, Bronchospasmus und Urtikaria

Erkrankungen des Nervensystems: Akute disseminierte Enzephalomyelitis, Guillain-Barré-Syndrom, Synkope, manchmal begleitet von tonisch-klonischen Bewegungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Arthralgie, Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie, Schüttelfrost, Krankheitsgefühl

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Papillomvirus-Impfstoffe, ATC-Code: J07BM03

Wirkmechanismus

GARDASIL 9 ist ein adjuvantierter, nicht infektiöser, rekombinanter, 9-valenter Impfstoff. Er ist aus hochgereinigten virusähnlichen Partikeln (VLPs¹) des Hauptkapsidproteins L1 der gleichen vier HPV-Typen (6, 11, 16, 18) wie der 4v-HPV-Impfstoff GARDASIL/Silgard hergestellt sowie 5 zusätzlichen HPV-Typen (31, 33, 45, 52, 58). Es wird das gleiche amorphe Aluminiumhydroxyphosphatsulfat-Adjuvans wie beim 4v-HPV-Impfstoff verwendet. Die VLPs sind nicht in der Lage, Zellen zu infizieren, sich zu vermehren oder Erkrankungen hervorzurufen. Die Wirksamkeit von L1-VLP-Impfstoffen beruht vermutlich auf der Ausbildung einer humoralen Immunantwort.

Basierend auf epidemiologischen Studien nimmt man an, dass GARDASIL 9 vor den HPV-Typen schützt, die verantwortlich sind für etwa: 90 % der Zervixkarzinome, mehr als 95 % der Adenocarcinoma in situ (AIS), 75 bis 85 % der hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN² 2/3), 85 bis 90 % der mit HPV assoziierten Vulvakarzinome, 90 bis 95 % der mit HPV assoziierten hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Vulva (VIN³ 2/3), 80 bis 85 % der mit HPV assoziierten Vaginalkarzinome, 75 bis 85 % der mit HPV assoziierten hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Vagina (VaIN⁴ 2/3), 90 bis 95 % der mit HPV assoziierten Analkarzinome, 85 bis 90 % der hochgradigen intraepithelialen Neoplasien des Anus (AiN⁵ 2/3) und 90 % der Genitalwarzen.

Die Indikation von GARDASIL 9 beruht auf:

- der nicht unterlegenen Immunogenität von GARDASIL 9 gegenüber dem 4v-HPV-Impfstoff bezüglich der Impfstoff-HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 bei Mädchen und Frauen im Alter von 9 bis 26 Jahren. Daraus kann gefolgert werden, dass die Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen HPV-Typ-6-, -11-, -16- oder -18-assozierte persistierende Infektionen und Erkrankungen mit der Wirksamkeit des 4v-HPV-Impfstoffs vergleichbar ist;
- dem Nachweis der Wirksamkeit gegen HPV-Typ-31-, -33-, -45-, -52- und -58-assozierte persistierende Infektionen und Erkrankungen bei Mädchen und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren und
- dem Nachweis der nicht unterlegenen Immunogenität gegen die GARDASIL-9-Impfstoff-HPV-Typen bei Jungen und

¹ VLPs: virus-like particles

² CIN: cervical intraepithelial neoplasia

³ VIN: vulvar intraepithelial neoplasia

⁴ VaIN: vaginal intraepithelial neoplasia

⁵ AiN: anal intraepithelial neoplasia

⁶ PIN: penile intraepithelial neoplasia

Mädchen im Alter von 9 bis 15 Jahren und Männern im Alter von 16 bis 26 Jahren verglichen mit Mädchen und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren.

Klinische Studien für den 4v-HPV-Impfstoff

Wirksamkeit bei Frauen und Männern im Alter von 16 bis 26 Jahren

Die Wirksamkeit wurde in 6 placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten klinischen Studien der Phasen II und III mit 28.413 Personen (20.541 Mädchen und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren, 4.055 Jungen und Männer im Alter von 16 bis 26 Jahren, 3.817 Frauen im Alter von 24 bis 45 Jahren) bewertet. Der 4v-HPV-Impfstoff reduzierte wirksam die Inzidenz der HPV-Typ-6-, -11-, -16- oder -18-assozierten CIN (jeglichen Schweregrades einschließlich CIN 2/3), AIS, Genitalwarzen, VIN 2/3 und VaIN 2/3 bei Mädchen und Frauen, die bei Studieneinschluss PCR-negativ und seronegativ waren (Tabelle 2). Bei Jungen und Männern, die bei Studieneinschluss PCR-negativ und seronegativ waren, reduzierte der 4v-HPV-Impfstoff wirksam die Inzidenz der mit den Impfstoff-HPV-Typen 6 und 11 assoziierten Genitalwarzen. Eine Wirksamkeit gegen penile/perineale/perianale intraepitheliale Neoplasien (PIN⁶) der Grade 1/2/3 oder Penis-/Perineal-/Perianalkarzinome wurde nicht nachgewiesen, da die Anzahl der Erkrankungsfälle für das Erreichen einer statistischen Signifikanz nicht ausreichte (Tabelle 2). Der 4v-HPV-Impfstoff reduzierte wirksam die Inzidenz der HPV-Typ-6-, -11-, -16- und -18-assozierten analen intraepithelialen Neoplasien (AiN) der Grade 2 und 3 bei Jungen und Männern, die bei Studieneinschluss PCR-negativ und seronegativ waren (siehe Tabelle 2).

Wirksamkeit bei Frauen von 24 bis 45 Jahren

Die Wirksamkeit des 4v-HPV-Impfstoffs bei Frauen im Alter von 24 bis 45 Jahren wurde in einer placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie der Phase III mit insgesamt 3.817 Frauen untersucht (Studie 019, FUTURE III).

In der PPE-Gruppe betrug die Wirksamkeit des 4v-HPV-Impfstoffs gegen die kombinierte Inzidenz von HPV-Typ-6-, -11-, -16- oder -18-assozierten persistierenden Infektionen, Genitalwarzen, vulvärer und vaginaler Läsionen, sowie CIN jeglichen Schweregrades, AIS und Zervixkarzinome 88,7 % (95 % KI: 78,1; 94,8). Die Wirksamkeit des 4v-HPV-Impfstoffs gegen die kombinierte Inzidenz von HPV-Typ-16- oder -18-assozierten persistierenden Infektionen, Genitalwarzen, vulvärer und vaginaler Läsionen, sowie CIN jeglichen Schweregrades, AIS und Zervixkarzinome betrug 84,7 % (95 % KI: 67,5; 93,7).

Langzeit-Wirksamkeitsdaten

Eine Untergruppe der Probanden wird derzeit für 10 bis 14 Jahre nach Impfung mit 4v-HPV im Hinblick auf die Unbedenklichkeit, Immunogenität und Schutz vor mit HPV-Typen 6/11/16/18 assoziierten klinischen Erkrankungen weiter verfolgt.

Die Persistenz der Immunantwort (nach der 3. Impfdosis) bei Jugendlichen, die zum

Tabelle 2: Wirksamkeit des 4v-HPV-Impfstoffs gegen die Impfstoff-HPV-Typen in der PPE*-Gruppe

Krankheitsbezogene Endpunkte	4v-HPV		Placebogruppe		% Wirksamkeit (95 % KI)
	N	Anzahl der Fälle	N	Anzahl der Fälle	
Mädchen und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren†					
HPV-16- oder -18-assozierte CIN 2/3 oder AIS**	8.493	2	8.464	112	98,2 (93,5; 99,8)
HPV-6-, -11-, -16- oder -18-assozierte CIN (CIN 1, CIN 2/3) oder AIS	7.864	9	7.865	225	96,0 (92,3; 98,2)
HPV-6-, -11-, -16- oder -18-assozierte VIN 2/3	7.772	0	7.744	10	100,0 (67,2; 100,0)
HPV-6-, -11-, -16- oder -18-assozierte VaIN 2/3	7.772	0	7.744	9	100,0 (55,4; 100,0)
HPV-6-, -11-, -16- oder -18-assozierte Genitalwarzen	7.900	2	7.902	193	99,0 (96,2; 99,9)
Jungen und Männer im Alter von 16 bis 26 Jahren					
HPV-6-, -11-, -16- oder -18-assozierte Läsionen im äußeren Genitalbereich***	1.394	3	1.404	32	90,6 (70,1; 98,2)
HPV-6-, -11-, -16- oder -18-assozierte Genitalwarzen***	1.394	3	1.404	28	89,3 (65,3; 97,9)
HPV-6-, -11-, -16- oder -18-assozierte PIN 1/2/3***	1.394	0	1.404	4	100,0 (-52,1; 100,0)
HPV-6-, -11-, -16- oder -18-assozierte AIN 2/3****	194	3	208	13	74,9 (8,8; 95,4)

* Die PPE-Gruppe umfasste alle Probanden, die alle 3 Impfungen innerhalb eines Jahres nach Studieneinschluss erhalten hatten, keine schwerwiegenden Prüfplanverletzungen aufwiesen und die vor der 1. Impfdosis bis 1 Monat nach der 3. Impfdosis (definiert als Besuch in Monat 7) negativ (PCR-negativ und seronegativ) für den entsprechenden HPV-Typ/die entsprechenden HPV-Typen waren (Typ 6, 11, 16 und 18)

† Die kombinierte Auswertung der Studien war prospektiv geplant und beinhaltete die Anwendung ähnlicher Aufnahmekriterien

N = Anzahl Probanden mit mindestens einer Folgeuntersuchung nach Monat 7

KI = Konfidenzintervall

** Der Nachbeobachtungszeitraum betrug bei den Probanden bis zu 4 Jahre (der Median betrug 3,6 Jahre)

*** Mittlerer Nachbeobachtungszeitraum 2,4 Jahre

****Mittlerer Nachbeobachtungszeitraum 2,15 Jahre

Zeitpunkt der Impfung zwischen 9 und 15 Jahre alt waren, wurde für die Dauer von 10 Jahren nachgewiesen; bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung zwischen 16 und 23 Jahre alt waren, für 9 Jahre; bei Männern, die zum Zeitpunkt der Impfung zwischen 16 und 26 Jahre alt waren, für 6 Jahre und bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung zwischen 24 und 45 Jahre alt waren, für 8 Jahre.

In der Langzeit-Verlängerungsregisterstudie für 16- bis 23-jährige Frauen, die in der Basisstudie mit dem 4v-HPV-Impfstoff geimpft wurden (n = 1.984), wurden über einen Zeitraum von bis zu etwa 10 Jahren keine Fälle von HPV-Erkrankungen (HPV-Typ-6/11/16/18-assozierte hochgradige CIN) beobachtet. In dieser Studie wurde ein dauerhafter Schutz für etwa 8 Jahre statistisch nachgewiesen.

In Langzeit-Beobachtungen von klinischen Studien konnte in der PPE-Gruppe nach der 3. Impfdosis ein Schutz nachgewiesen werden. Die PPE-Gruppe umfasste alle Probanden, die:

- alle 3 Impfungen innerhalb eines Jahres nach Studieneinschluss erhalten hatten, keine schwerwiegenden Prüfplanverletzungen aufwiesen,
- vor der 1. Impfdosis seronegativ für den/die entsprechenden HPV-Typ(en) (Typ 6, 11, 16 und 18) waren und im Fall der Probanden, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in die Basisstudie 16 Jahre und älter waren, vor der 1. Impfdosis bis einen Monat nach Verabreichung der 3. Dosis (Monat 7) PCR-negativ für den/die entsprechenden HPV-Typ(en) waren.

In diesen klinischen Verlängerungsstudien wurden keine Fälle von hochgradiger intraepithelialer Neoplasie und keine Fälle von Genitalwarzen bei Probanden beobachtet, die in der Basisstudie den 4v-HPV-Impfstoff erhalten hatten:

- über einen Zeitraum von 10,7 Jahren bei Mädchen (n = 369) und 10,6 Jahren bei Jungen (n = 326), die zum Zeitpunkt der Impfung zwischen 9 und 15 Jahre alt waren (mittlerer Nachbeobachtungszeitraum von 10,0 Jahren bzw. 9,9 Jahren);
- über einen Zeitraum von 9,6 Jahren bei Männern (n = 918), die zum Zeitpunkt der Impfung zwischen 16 und 26 Jahre alt waren (mittlerer Nachbeobachtungszeitraum 8,5 Jahre) und
- über einen Zeitraum von 8,4 Jahren bei Frauen (n = 684), die zum Zeitpunkt der Impfung zwischen 24 und 45 Jahre alt waren (mittlerer Nachbeobachtungszeitraum 7,2 Jahre).

Wirksamkeit bei HIV-infizierten Personen

Unbedenklichkeit und Immunogenität des 4v-HPV-Impfstoffs wurden in einer Studie mit 126 HIV-infizierten Probanden im Alter von 7 bis 12 Jahren mit einem Basiswert des prozentualen Anteils der CD4-Zellen von ≥ 15 und Probanden mit einem prozentualen Anteil der CD4-Zellen von < 25 mit mindestens 3-monatiger hochaktiver antiretroviraler Therapie (HAART) dokumentiert (davon erhielten 96 den 4v-HPV-Impfstoff). Die Serokonversionsrate für alle vier Antigene betrug mehr als 96 %. Die geometrischen Mittelwerte der Titer (GMTs) waren etwas niedriger als die GMTs, die in anderen Studien für Nicht-HIV-Infizierte gleichen Alters berichtet wurden. Die klinische Relevanz

der geringeren Immunantwort ist nicht bekannt. Das Sicherheitsprofil entsprach dem von Nicht-HIV-Infizierten aus anderen Studien. Der prozentuale Anteil der CD4-Zellen oder die Plasmakonzentration von HIV-RNA wurden durch die Impfung nicht beeinflusst.

Klinische Studien für GARDASIL 9

Die Wirksamkeit und/oder Immunogenität von GARDASIL 9 wurde in acht klinischen Studien bewertet. Klinische Studien zur Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen Placebo waren ethisch nicht vertretbar, da die HPV-Impfung in vielen Ländern zum Schutz vor HPV-Infektionen und -Erkrankungen bereits empfohlen und eingeführt ist.

Daher wurde in der klinischen Zulassungsstudie (Studie 001) die Wirksamkeit von GARDASIL 9 im Vergleich zum 4v-HPV-Impfstoff als Vergleichspräparat beurteilt.

Die Wirksamkeit gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 wurde primär mit einer Bridgingstudie bewertet, mit der eine vergleichbare Immunogenität von GARDASIL 9 im Vergleich zum 4v-HPV-Impfstoff nachgewiesen wurde (gemessen anhand der geometrischen Mittelwerte der Titer [GMTs]) (Studie 001 und GDS01C/Studie 009).

In der Zulassungsstudie 001 wurde die Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen die HPV-Typen 31, 33, 45, 52 und 58 mit der Wirksamkeit des 4v-HPV-Impfstoffs bei Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren verglichen (N = 14.204: 7.099 erhielten GARDASIL 9; 7.105 erhielten den 4v-HPV-Impfstoff).

In Studie 002 wurde die Immunogenität von GARDASIL 9 bei Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis 15 Jahren und bei Frauen

Tabelle 3: Vergleich der Immunantwort (bestimmt mittels cLIA) zwischen GARDASIL 9 und 4v-HPV auf die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 in der PPI*-Gruppe der 9- bis 26-jährigen Mädchen und Frauen

POPULATION	GARDASIL 9		4v-HPV-Impfstoff		GARDASIL 9/ 4v-HPV-Impfstoff	
	N (n)	GMT (95 % KI) mMU [§] /ml	N (n)	GMT (95 % KI) mMU [§] /ml	GMT Ratio	(95 % KI) [#]
Anti-HPV 6						
9 bis 15 Jahre	300 (273)	1.679,4 (1.518,9; 1.856,9)	300 (261)	1.565,9 (1.412,2; 1.736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
16 bis 26 Jahre	6.792 (3.993)	893,1 (871,7; 915,1)	6.795 (3.975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06) [¶]
Anti-HPV 11						
9 bis 15 Jahre	300 (273)	1.315,6 (1.183,8; 1.462,0)	300 (261)	1.417,3 (1.274,2; 1.576,5)	0,93	(0,80; 1,08)
16 bis 26 Jahre	6.792 (3.995)	666,3 (649,6; 683,4)	6.795 (3.982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83) [¶]
Anti-HPV 16						
9 bis 15 Jahre	300 (276)	6.739,5 (6.134,5; 7.404,1)	300 (270)	6.887,4 (6.220,8; 7.625,5)	0,97	(0,85; 1,11) [¶]
16 bis 26 Jahre	6.792 (4.032)	3.131,1 (3.057,1; 3.206,9)	6.795 (4.062)	3.156,6 (3.082,3; 3.232,7)	0,99	(0,96; 1,03) [¶]
Anti-HPV 18						
9 bis 15 Jahre	300 (276)	1.956,6 (1.737,3; 2.203,7)	300 (269)	1.795,6 (1.567,2; 2.057,3)	1,08	(0,91; 1,29) [¶]
16 bis 26 Jahre	6.792 (4.539)	804,6 (782,7; 827,1)	6.795 (4.541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23) [¶]

* Die PPI-Gruppe setzte sich aus Probanden zusammen, die alle 3 Impfungen in vordefinierten zeitlichen Abständen (in Tagen) erhalten hatten, keine größeren Prüfplanverletzungen hatten, vordefinierten Kriterien für den Zeitraum zwischen Monat 6 und 7 entsprochen haben, vor der 1. Dosis negativ (PCR-negativ [im Fall der Mädchen und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren] und seronegativ) für den/die relevanten HPV-Typ(en) waren (Typ 6, 11, 16 und 18) und im Fall der Mädchen und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren bis einen Monat nach Verabreichung der 3. Dosis (Monat 7) PCR-negativ für den/die relevanten HPV-Typ(en) waren

§ mMU = milli-Merck Units

¶ p-Wert < 0,001

Demonstration der Nichtunterlegenheit erforderte, dass die untere Grenze des 95 % KI des GMT-Verhältnisses größer als 0,67 ist

KI = Konfidenzintervall

GMT = Geometrischer Mittelwert des Titers

cLIA = competitive Luminex Immunoassay (auf Luminex basierender, kompetitiver Immunoassay)

N = Anzahl der in die betreffende Gruppe randomisierten Probanden, die zumindest eine Injektion erhalten haben

n = Anzahl der Probanden, die in die Analyse eingeschlossen wurden

im Alter von 16 bis 26 Jahren beurteilt (N = 3.066: 1.932 Mädchen, 666 Jungen und 468 Frauen erhielten GARDASIL 9).

In Studie 003 wurde die Immunogenität von GARDASIL 9 bei Männern im Alter von 16 bis 26 Jahren und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren beurteilt (1.103 heterosexuelle Männer [HM], 313 Männer, die Sex mit Männern haben [MSM] und 1.099 Frauen erhielten GARDASIL 9).

In den Studien 005 und 007 wurde die zeitgleiche Gabe von GARDASIL 9 mit Impfstoffen beurteilt, die üblicherweise bei Mädchen und Jungen im Alter von 11 bis 15 Jahren empfohlen sind (N = 2.295).

In Studie 006 wurde die Verabreichung von GARDASIL 9 an Mädchen und Frauen im Alter von 12 bis 26 Jahren beurteilt, die zuvor mit dem 4v-HPV-Impfstoff geimpft worden waren (N = 921: 615 erhielten GARDASIL 9 und 306 erhielten Placebo).

In Studie GDS01C/Protokoll 009 wurde die Immunogenität von GARDASIL 9 bei Mädchen im Alter von 9 bis 15 Jahren beurteilt (N = 600: 300 erhielten GARDASIL 9 und 300 erhielten 4v-HPV als Impfstoff).

In Studie 010 wurde die Immunogenität von 2 Dosen GARDASIL 9 bei Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren und 3 Dosen GARDASIL 9 bei Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren beurteilt (N = 1.518; 753 Mädchen, 451 Jungen und 314 Frauen).

Studien zur Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18

Der Vergleich von GARDASIL 9 mit dem 4v-HPV-Impfstoff im Hinblick auf die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 wurde an einer Gruppe von 16- bis 26-jährigen Frauen aus Studie 001 und 9- bis 15-jährigen Mädchen aus GDS01C/Studie 009 durchgeführt.

In Monat 7 wurde eine statistische Auswertung über die Nichtunterlegenheit durchgeführt. Dafür wurden die GMTs von anti-HPV-6-, anti-HPV-11-, anti-HPV-16- und anti-HPV-18-Antikörpern mittels cLIA bei Probanden, die GARDASIL 9 erhielten, und Probanden, die GARDASIL erhielten, verglichen. Die anhand der GMT gemessene Immunantwort auf GARDASIL 9 war gegenüber der Immunantwort auf GARDASIL nicht unterlegen (Tabelle 3). In klini-

schen Studien waren in Monat 7 99,6 % bis 100 % der mit GARDASIL 9 geimpften Probanden in allen untersuchten Gruppen seropositiv für Antikörper gegen alle 9 Impfstoff-Typen.

Siehe Tabelle 3.

Studien zum Nachweis der Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen die HPV-Typen 31, 33, 45, 52 und 58

Die Wirksamkeit von GARDASIL 9 bei 16- bis 26-jährigen Frauen wurde in einer wirkstoffkontrollierten, doppelblinden, randomisierten klinischen Studie (Studie 001) bewertet, an der insgesamt 14.204 Frauen teilnahmen (GARDASIL 9 = 7.099, 4v-HPV-Impfstoff = 7.105). Die Probanden wurden bis 67 Monate nach Verabreichung der 3. Dosis untersucht, die mittlere Dauer nach Verabreichung der 3. Dosis betrug 43 Monate.

GARDASIL 9 war wirksam in der Prävention von HPV-31-, -33-, -45-, -52- und -58-assoziierten persistierenden Infektionen und Erkrankungen (Tabelle 4). GARDASIL 9 reduzierte auch die Inzidenz von HPV-31-, -33-, -45-, -52- und -58-assoziierten Auffälligkeiten im Pap-Test, Maßnahmen im Zer-

Tabelle 4: Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen die HPV-Typen 31, 33, 45, 52 und 58 in der PPE[†]-Gruppe der 16- bis 26-jährigen Frauen

Krankheitsendpunkt	GARDASIL 9 N = 7.099		4v-HPV-Impfstoff N = 7.105		% Wirksamkeit** (95 % KI)
	n	Anzahl der Fälle*	n	Anzahl der Fälle*	
HPV-31-, -33-, -45-, -52-, -58-assozierte CIN 2/3, AIS, Zervixkarzinom, VIN 2/3, VaIN 2/3, Vulvakarzinom und Vaginalkarzinom	6.016	1	6.017	38	97,4 (85,0; 99,9)
HPV-31-, -33-, -45-, -52-, -58-assozierte CIN 2/3 oder AIS ^α	5.949	1	5.943	35	97,1 (83,5; 99,9)
HPV-31-, -33-, -45-, -52-, -58-assozierte CIN 2	5.949	1	5.943	32	96,9 (81,5; 99,8)
HPV-31-, -33-, -45-, -52-, -58-assozierte CIN 3	5.949	0	5.943	7	100 (39,4; 100)
HPV-31-, -33-, -45-, -52-, -58-assozierte VIN 2/3, VaIN 2/3	6.009	0	6.012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
HPV-31-, -33-, -45-, -52-, -58-assozierte persistierende Infektion ≥ 6 Monate [§]	5.941	41	5.955	946	96,0 (94,6; 97,1)
HPV-31-, -33-, -45-, -52-, -58-assozierte persistierende Infektion ≥ 12 Monate [¶]	5.941	23	5.955	657	96,7 (95,1; 97,9)
HPV-31-, -33-, -45-, -52-, -58-assoziierter auffälliger Pap [#] -Test (ASC-US HR-HPV-positiv oder schlechter)	5.883	37	5.882	506	92,9 (90,2; 95,1)
HPV-31-, -33-, -45-, -52-, -58-assozierte operative therapeutische Maßnahme an der Zervix [†]	6.013	4	6.014	41	90,2 (75,0; 96,8)

[†] Die PPE-Gruppe setzte sich aus Probanden zusammen, die alle 3 Impfungen innerhalb eines Jahres nach Einschluss in die Studie erhalten hatten, keine größeren Prüfplanverletzungen hatten, vor der 1. Dosis negativ (PCR-negativ und seronegativ) für den/die relevanten HPV-Typ(en) waren (Typ 31, 33, 45, 52 und 58) und bis 1 Monat nach Verabreichung der 3. Dosis (Monat 7) PCR-negativ für den/die relevanten HPV-Typ(en) waren

N = Anzahl der in die betreffende Gruppe randomisierten Probanden, die zumindest eine Injektion erhalten haben

n = Anzahl der Probanden, die in die Analyse eingeschlossen wurden

[§] Persistierende Infektion nachgewiesen in Proben von zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Besuchen im Abstand von 6 Monaten (Zeitfenster ± 1 Monat)

[¶] Persistierende Infektion nachgewiesen in Proben von drei oder mehr aufeinanderfolgenden Besuchen im Abstand von 6 Monaten (mit einem Besuchszeitfenster von ±1 Monat)

[#] Papanicolaou-Test

KI = Konfidenzintervall

ASC-US = Atypische Plattenepithelzellen unbestimmter Signifikanz

HR = Hochrisiko

* Anzahl Probanden mit mindestens einer Folgeuntersuchung nach Monat 7

** Der Nachbeobachtungszeitraum betrug bei den Probanden bis zu 67 Monate nach Verabreichung der 3. Dosis (der Median betrug 43 Monate nach Verabreichung der 3. Dosis)

^α In der PPE-Gruppe wurden keine Fälle von Zervixkarzinom, VIN 2/3, Vulva- und Vaginalkarzinom diagnostiziert

[†] Loop Electro-Excision Procedure (LEEP) oder Konisation

vix- und äußeren Genitalbereich (z. B. Biopsien) und operativen therapeutischen Maßnahmen an der Zervix (Tabelle 4).

Zusätzliche Beurteilung der Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen die HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58

Da die Wirksamkeit von GARDASIL 9 nicht im Vergleich zu Placebo beurteilt werden konnte, wurden die folgenden explorativen Analysen durchgeführt.

Beurteilung der Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen HPV-Typ-6-, -11-, -16-, -18-, -31-, -33-, -45-, -52- und -58-assozierte hochgradige Erkrankungen der Zervix in der PPE-Gruppe

Die Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen HPV-Typ-6-, -11-, -16-, -18-, -31-, -33-, -45-, -52- und -58-assozierte CIN 2 und höhergradige Läsionen betrug im Vergleich zum 4v-HPV-Impfstoff 94,4 % (95 % KI 78,8; 99,0) mit 2/5.952 gegenüber 36/5.947 Fällen. Die Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen HPV-Typ-6-, -11-, -16-, -18-, -31-, -33-, -45-, -52- und -58-assozierte CIN 3 betrug im Vergleich zum 4v-HPV-Impfstoff 100 % (95 % KI 46,3; 100,0) mit 0/5.952 gegenüber 8/5.947 Fällen.

Einfluss von GARDASIL 9 auf HPV-Typ-6-, -11-, -16-, -18-, -31-, -33-, -45-, -52- und -58-assozierte Biopsien und operative therapeutische Maßnahmen an der Zervix (PPE-Gruppe)

Die Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen HPV-Typ-6-, -11-, -16-, -18-, -31-, -33-, -45-, -52- und -58-assozierte Zervixbiopsien betrug im Vergleich zum 4v-HPV-Impfstoff 95,9 % (95 % KI 92,7; 97,9) mit 11/6.016 gegenüber 262/6.018 Fällen. Die Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen HPV-Typ-6-, -11-, -16-, -18-, -31-, -33-, -45-, -52- und -58-assozierte operative therapeutische Maßnahmen an der Zervix (dazu gehören „Loop Electro-Excision Procedure“ [LEEP] oder Konisation) betrug im Vergleich zum 4v-HPV-Impfstoff 90,7 % (95 % KI 76,3; 97,0) mit 4/6.016 gegenüber 43/6.018 Fällen.

Immunogenität

Die Untergrenze der anti-HPV-Antikörperkonzentration mit protektiver Wirksamkeit ist nicht bekannt.

Die Immunogenität jedes einzelnen Impfstoff-HPV-Typs wurde mittels eines typspezifischen Immunoassays mit typspezifi-

schen Standards bestimmt. Dieser Assay misst für jeden einzelnen HPV-Typ die Antikörper gegen neutralisierende Epitope. Der Maßstab dieses Assays ist für jeden HPV-Typ spezifisch, aus diesem Grund sind direkte Vergleiche zwischen den Typen und mit anderen Assays nicht möglich.

Immunantwort auf GARDASIL 9 in Monat 7 in allen klinischen Studien

Die Messung der Immunogenität erfolgte anhand 1. des Prozentsatzes der Probanden, die seropositiv für Antikörper gegen den entsprechenden Impfstoff-HPV-Typ waren, und 2. des geometrischen Mittelwerts der Titer (GMT).

GARDASIL 9 induzierte in Monat 7 robuste anti-HPV-6-, anti-HPV-11-, anti-HPV-16-, anti-HPV-18-, anti-HPV-31-, anti-HPV-33-, anti-HPV-45-, anti-HPV-52- und anti-HPV-58-Immunantworten (Tabelle 5). In klinischen Studien waren in allen untersuchten Gruppen 99,6 % bis 100 % der mit GARDASIL 9 geimpften Probanden in Monat 7 seropositiv für Antikörper gegen alle 9 Impfstoff-HPV-Typen. Die GMTs waren bei Mädchen und Jungen höher als bei den 16- bis 26-jährigen Frauen und bei Jungen höher als bei Mädchen und Frauen.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Anti-HPV cLIA geometrische Mittelwerte der Titer in der PPI*-Population in Monat 7

Population	N	n	GMT (95 % KI) mMU [§] /ml
Anti-HPV 6			
9- bis 15-jährige Mädchen	2.805	2.349	1.744,6 (1.684,7; 1.806,7)
9- bis 15-jährige Jungen	1.239	1.055	2.085,3 (1.984,2; 2.191,6)
16- bis 26-jährige Frauen	7.260	4.321	893,7 (873,5; 914,3)
Anti-HPV 11			
9- bis 15-jährige Mädchen	2.805	2.350	1.289,7 (1.244,3; 1.336,8)
9- bis 15-jährige Jungen	1.239	1.055	1.469,2 (1.397,7; 1.544,4)
16- bis 26-jährige Frauen	7.260	4.327	669,3 (653,6; 685,4)
Anti-HPV 16			
9- bis 15-jährige Mädchen	2.805	2.405	7.159,9 (6.919,7; 7.408,5)
9- bis 15-jährige Jungen	1.239	1.076	8.444,9 (8.054,2; 8.854,5)
16- bis 26-jährige Frauen	7.260	4.361	3.159,0 (3.088,6; 3.231,1)
Anti-HPV 18			
9- bis 15-jährige Mädchen	2.805	2.420	2.085,5 (2.002,2; 2.172,3)
9- bis 15-jährige Jungen	1.239	1.074	2.620,4 (2.474,3; 2.775,2)
16- bis 26-jährige Frauen	7.260	4.884	809,9 (789,2; 831,1)
Anti-HPV 31			
9- bis 15-jährige Mädchen	2.805	2.397	1.883,3 (1.811,3; 1.958,1)
9- bis 15-jährige Jungen	1.239	1.069	2.173,5 (2.057,0; 2.296,6)
16- bis 26-jährige Frauen	7.260	4.806	664,8 (647,4; 682,6)
Anti-HPV 33			
9- bis 15-jährige Mädchen	2.805	2.418	960,6 (927,5; 994,9)
9- bis 15-jährige Jungen	1.239	1.076	1.178,6 (1.120,9; 1.239,4)
16- bis 26-jährige Frauen	7.260	5.056	419,2 (409,6; 429,1)
Anti-HPV 45			
9- bis 15-jährige Mädchen	2.805	2.430	728,7 (697,6; 761,2)
9- bis 15-jährige Jungen	1.239	1.079	841,7 (790,0; 896,7)
16- bis 26-jährige Frauen	7.260	5.160	254,1 (247,0; 261,5)
Anti-HPV 52			
9- bis 15-jährige Mädchen	2.805	2.426	978,2 (942,8; 1.015,0)
9- bis 15-jährige Jungen	1.239	1.077	1.062,2 (1.007,2; 1.120,2)
16- bis 26-jährige Frauen	7.260	4.792	382,4 (373,0; 392,0)
Anti-HPV 58			
9- bis 15-jährige Mädchen	2.805	2.397	1.306,0 (1.259,8; 1.354,0)
9- bis 15-jährige Jungen	1.239	1.072	1.545,8 (1.470,6; 1.624,8)
16- bis 26-jährige Frauen	7.260	4.818	489,2 (477,5; 501,2)

* Die PPI-Gruppe setzte sich aus Probanden zusammen, die alle 3 Impfungen in vordefinierten zeitlichen Abständen (in Tagen) erhalten hatten, keine größeren Prüfplanverletzungen hatten, vordefinierten Kriterien für den Zeitraum zwischen Monat 6 und 7 entsprochen haben, vor der 1. Dosis negativ (PCR-negativ und seronegativ) für den/die relevanten HPV-Typ(en) waren (Typ 6, 11, 16 und 18) und im Fall der Mädchen und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren bis einen Monat nach Verabreichung der 3. Dosis (Monat 7) PCR-negativ für den/die relevanten HPV-Typ(en) waren

§ mMU = milli-Merck Units

cLIA = competitive Luminex Immunoassay

KI = Konfidenzintervall

GMT = Geometrischer Mittelwert des Titers

N = Anzahl der in die betreffende Gruppe randomisierten Probanden, die zumindest eine Injektion erhalten haben

n = Anzahl der Probanden, die in die Analyse eingeschlossen wurden

Siehe Tabelle 5.

In Monat 7 waren die anti-HPV-Immunantworten bei 9- bis 15-jährigen Mädchen/Jungen mit den anti-HPV-Immunantworten bei 16- bis 26-jährigen Frauen in der kombinierten Datenauswertung für GARDASIL-9-Immunogenitätsstudien vergleichbar.

Auf Grundlage der Übertragbarkeit von Immunogenitätsdaten kann die Wirksamkeit von GARDASIL 9 bei 9- bis 15-jährigen Mädchen und Jungen abgeleitet werden.

In Monat 7 waren die GMTs der anti-HPV-Antikörper bei den heterosexuellen Jungen und Männern (HM) im Alter von 16 bis

26 Jahren vergleichbar mit den GMTs der anti-HPV-Antikörper bei Mädchen und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren. Eine hohe Immunogenität, vergleichbar mit der des 4v-HPV-Impfstoffs, wurde in der Gruppe der MSM im Alter von 16 bis 26 Jahren ebenfalls beobachtet, auch wenn sie niedriger war als bei den HM. Diese Ergebnisse stützen die Wirksamkeit von GARDASIL 9 in der männlichen Population.

Es wurden keine Studien bei Frauen durchgeführt, die älter als 26 Jahre waren. Bei Frauen im Alter von 27 bis 45 Jahren wird die Wirksamkeit von GARDASIL 9 für die 4 ursprünglichen HPV-Typen erwartet, da 1. der 4v-HPV-Impfstoff bei Frauen im Alter von 16 bis 45 Jahren hochwirksam ist und 2. die Immunogenität von GARDASIL 9 mit der des 4v-HPV-Impfstoffs bei Mädchen und Frauen im Alter von 9 bis 26 Jahren vergleichbar ist.

Antikörperpersistenz nach Impfung mit GARDASIL 9

Die Dauer der Immunität nach einer kompletten Impfschritte mit GARDASIL 9 wird in einer Gruppe von Probanden untersucht, die über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren nach der Impfung zur Unbedenklichkeit, Immunogenität und Wirksamkeit nachverfolgt werden.

Bei Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis 15 Jahren (Studie 002) wurde die Antikörperpersistenz für mindestens 3 Jahre nachgewiesen. Abhängig vom HPV-Typ waren 93 bis 98 % der Probanden seropositiv.

Bei Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren (Studie 001) wurde die Antikörperpersistenz für mindestens 3,5 Jahre nachgewiesen. Abhängig vom HPV-Typ waren 78–98 % der Probanden seropositiv. Die Wirksamkeit blieb bei allen Probanden bis zum Ende der Studie unabhängig vom Status der Seropositivität für jeden der Impfstoff-HPV-Typen erhalten (bis zu 67 Monate nach Verabreichung der 3. Dosis, der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug 43 Monate nach Verabreichung der 3. Dosis).

GMTs für HPV 6, 11, 16 und 18 waren bei Probanden, die eine 4v-HPV-Impfung oder GARDASIL 9 erhielten, für mindestens 3,5 Jahre numerisch vergleichbar.

Anwendung von GARDASIL 9 bei zuvor mit einem 4v-HPV-Impfstoff geimpften Personen

In Studie 006 wurde die Immunogenität von GARDASIL 9 bei 921 Mädchen und Frauen von 12 bis 26 Jahren bewertet, die zuvor einen 4v-HPV-Impfstoff erhalten hatten. Im Fall der Probanden, die nach Impfung mit 3 Dosen des 4v-HPV-Impfstoffs mit GARDASIL 9 geimpft wurden, wurde nach Abschluss des Impfschemas mit 4v-HPV-Impfstoff und dem Beginn der GARDASIL-9-Impfung (3-Dosen-Schema) ein Zeitraum von mindestens 12 Monaten eingehalten (die Zeitspanne reichte von etwa 12 bis 36 Monate).

Bei mit GARDASIL 9 geimpften Personen lag die Seropositivität für die HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58 in der Per-Protokoll-Gruppe in Monat 7 zwischen

98,3 und 100 %. Die GMTs gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 waren höher als in der Gruppe, die in anderen Studien nicht mit einem 4v-HPV-Impfstoff geimpft worden war, während die GMTs gegen die HPV-Typen 31, 33, 45, 52 und 58 niedriger waren. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Immunantworten auf GARDASIL 9 bei Anwendung eines 2-Dosen-Impfschemas bei Personen im Alter von 9 bis 14 Jahren

In Studie 010 wurden die HPV-Antikörperantworten auf die 9 HPV-Typen nach einer GARDASIL-9-Impfung in den folgenden Kohorten ausgewertet: Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren, die 2 Dosen in einem Intervall von 6 oder 12 Monaten (± 1 Monat) erhielten; Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren, die 3 Dosen (in den Monaten 0, 2, 6) erhielten und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren, die 3 Dosen (in den Monaten 0, 2, 6) erhielten.

Einen Monat nach der letzten Dosis des zugewiesenen Impfschemas waren über alle Gruppen hinweg zwischen 97,9 % und 100 % der Probanden seropositiv für Antikörper gegen die 9 Impfstoff-HPV-Typen. GMTs waren bei Mädchen und Jungen, die 2 Dosen GARDASIL 9 erhielten (entweder in den Monaten 0, 6 oder in den Monaten 0, 12), für jeden der 9 Impfstoff-HPV-Typen höher als bei 16- bis 26-jährigen Mädchen und Frauen, die 3 Dosen GARDASIL 9 (in den Monaten 0, 2, 6) erhielten. Auf Grundlage der Übertragbarkeit von Immunogenitätsdaten kann die Wirksamkeit eines 2-Dosen-Impfschemas mit GARDASIL 9 bei 9- bis 15-jährigen Mädchen und Jungen abgeleitet werden.

In derselben Studie waren die GMTs einen Monat nach der letzten Impfdosis bei Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren für bestimmte Impftypen nach einem 2-Dosen-Schema numerisch niedriger als nach einem 3-Dosen-Schema (d.h. HPV-Typen 18, 31, 45 und 52 nach 0, 6 Monaten und HPV-Typ 45 nach 0, 12 Monaten). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Die Dauer des Impfschutzes eines 2-Dosen-Impfschemas von GARDASIL 9 ist nicht bekannt.

Schwangerschaft

Es wurden keine spezifischen Studien zur Verabreichung von GARDASIL 9 an schwangere Frauen durchgeführt. Der 4v-HPV-Impfstoff wurde im klinischen Entwicklungsprogramm für GARDASIL 9 als aktive Kontrolle eingesetzt.

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von GARDASIL 9 berichteten 2.586 Frauen (1.347 in der GARDASIL-9-Gruppe gegenüber 1.239 in der 4v-HPV-Gruppe) jeweils über mindestens eine Schwangerschaft. Die Art von Anomalien und der Anteil von Schwangerschaften mit unerwünschtem Ausgang in der GARDASIL-9- und der 4v-HPV-Gruppe waren vergleichbar und entsprachen denen in der nicht mit einem HPV-Impfstoff geimpften Allgemeinbevölkerung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten, die eine Beurteilung der Toxizität bei einmaliger Verabreichung und der lokalen Verträglichkeit beinhaltete, ließ keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

GARDASIL 9 zeigte bei weiblichen Ratten keinen Einfluss auf das Paarungsverhalten, die Fertilität oder die embryonale/fetale Entwicklung.

Nach Anwendung von GARDASIL 9 bei weiblichen Ratten zeigten sich keine Auswirkungen auf die Entwicklung, das Verhalten, die Reproduktionsfähigkeit oder die Fertilität der Nachkommen. Antikörper gegen alle 9 HPV-Typen wurden während der Trächtigkeit und durch Säugen auf die Jungtiere übertragen.

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

GARDASIL 9 Injektionssuspension:

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren. Das Fläschchen in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

GARDASIL 9 sollte nach Entnahme aus dem Kühlschrank so schnell wie möglich verabreicht werden.

Daten zur Stabilität zeigen, dass die Bestandteile des Impfstoffs für 72 Stunden stabil bleiben, wenn die Lagerungstemperatur zwischen 8 °C und 25 °C oder zwischen 0 °C und 2 °C liegt. Am Ende dieses Zeitraums sollte GARDASIL 9 verabreicht oder verworfen werden. Diese Daten dienen nur im Fall einer zeitlich begrenzten Temperaturabweichung als Hilfe für medizinisches Fachpersonal.

GARDASIL 9 Injektionssuspension in einer Fertigspritze:

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren. Die Fertigspritze in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

GARDASIL 9 sollte nach Entnahme aus dem Kühlschrank so schnell wie möglich verabreicht werden.

Daten zur Stabilität zeigen, dass die Bestandteile des Impfstoffs für 72 Stunden stabil bleiben, wenn die Lagerungstemperatur zwischen 8 °C und 25 °C oder zwischen 0 °C und 2 °C liegt. Am Ende dieses Zeitraums sollte GARDASIL 9 verabreicht oder verworfen werden. Diese Daten dienen nur im Fall einer zeitlich begrenzten Temperaturabweichung als Hilfe für medizinisches Fachpersonal.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

GARDASIL 9 Injektionssuspension:

0,5 ml Suspension in einem Fläschchen (Glas) mit Stopfen (Halobutyl) und Flip-off-Verschluss aus Kunststoff (mit Aluminiumbördelring) in der Packungsgröße zu 1 x 1 Dosis.

GARDASIL 9 Injektionssuspension in einer Fertigspritze:

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas) mit Kolbenstopfen (Bromobutylelastomer, beschichtet mit silikonisiertem Fluorotec®) und Verschlusskappe (synthetisches Isopren-Bromobutylgemisch), mit zwei beigepackten Kanülen in Packungsgrößen zu 1 x 1 oder 10 x 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 9 Injektionssuspension:

- GARDASIL 9 kann vor dem Schütteln möglicherweise als klare Flüssigkeit mit einem weißen Niederschlag vorliegen.
- Vor Gebrauch gut schütteln, um eine Suspension zu erhalten. Nach gründlichem Schütteln liegt eine weiße, trübe Flüssigkeit vor.
- Prüfen Sie die Suspension vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Der Impfstoff ist zu verwerfen, wenn Partikel und/oder Verfärbungen sichtbar sind.
- Entnehmen Sie die Impfstoffdosis von 0,5 ml mit einer sterilen Kanüle und Spritze aus dem Einzeldosis-Fläschchen.
- Injizieren Sie den Impfstoff sofort intramuskulär (i.m.), vorzugsweise in den Deltoidusbereich des Oberarms oder in den oberen anterolateralen Bereich des Oberschenkels.
- Der Impfstoff liegt gebrauchsfertig vor. Die empfohlene Impfdosis muss vollständig verabreicht werden.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

GARDASIL 9 Injektionssuspension in einer Fertigspritze:

- GARDASIL 9 kann vor dem Schütteln möglicherweise als klare Flüssigkeit mit einem weißen Niederschlag vorliegen.
- Vor Gebrauch gut schütteln, um eine Suspension zu erhalten. Nach gründlichem

chem Schütteln liegt eine weiße, trübe Flüssigkeit vor.

- Prüfen Sie die Suspension vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Der Impfstoff ist zu verwerfen, wenn Partikel und/oder Verfärbungen sichtbar sind.
- Der Packung liegen 2 Kanülen unterschiedlicher Länge bei; wählen Sie – unter Berücksichtigung von Größe und Gewicht der zu impfenden Person – die für eine intramuskuläre (i. m.) Anwendung geeignete Kanüle aus.
- 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.
- Injizieren Sie den Impfstoff sofort intramuskulär (i. m.), vorzugsweise in den Deltoideusbereich des Oberarms oder in den oberen anterolateralen Bereich des Oberschenkels.
- Der Impfstoff liegt gebrauchsfertig vor. Die empfohlene Impfdosis muss vollständig verabreicht werden.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1007/001
EU/1/15/1007/002
EU/1/15/1007/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. Juni 2015

10. STAND DER INFORMATION

April 2016

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt