



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/429427/2010
EMA/H/C/000703

Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit

Gardasil

Humaner Papillomvirus-Impfstoff [Typen 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbiert)

Dies ist eine Zusammenfassung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) für Gardasil. Hierin wird erläutert, wie der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) das Arzneimittel beurteilt hat, um zu seinem befürwortenden Gutachten zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und seinen Empfehlungen zu den Anwendungsbedingungen für Gardasil zu gelangen.

Was ist Gardasil?

Gardasil ist ein Impfstoff. Es handelt sich um eine Injektionssuspension aus gereinigten Proteinen für vier Typen des humanen Papillomvirus (Typen 6, 11, 16 und 18). Der Impfstoff ist in Durchstechflaschen oder in Fertigspritzen erhältlich.

Wofür wird Gardasil angewendet?

Gardasil wird angewendet bei Personen ab neun Jahren zum Schutz vor den folgenden Erkrankungen, die durch bestimmte Typen des humanen Papillomvirus (HPV) verursacht werden:

- präkanzerösen Läsionen (Zellwachstum) im Gebärmutterhals, der Vulva oder Vagina
- Gebärmutterhals und Analkrebs
- Genitalwarzen

Gardasil wird entsprechend den offiziellen Empfehlungen angewendet.

Der Impfstoff ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich.

Wie wird Gardasil angewendet?

Bei Personen im Alter zwischen neun und 13 Jahren kann Gardasil in zwei Dosen im Abstand von sechs Monaten angewendet werden. Wird die zweite Dosis früher als sechs Monate nach der ersten Dosis

7 Westferry Circus • Canary Wharf • London E14 4HB • United Kingdom

Telephone +44 (0)20 7418 8400 **Facsimile** +44 (0)20 7418 8416

E-mail info@ema.europa.eu **Website** www.ema.europa.eu

An agency of the European Union



gegeben, sollte stets auch eine dritte Dosis gegeben werden. Gardasil wird bei Personen im Alter ab 14 Jahren normalerweise in drei Einzeldosen angewendet, wobei die zweite Dosis zwei Monate nach der ersten Dosis und die dritte Dosis vier Monate nach der zweiten Dosis zu geben ist. Dieses Schema aus drei Dosen kann auch bei Kindern im Alter zwischen neun und 13 Jahren angewendet werden.

Zwischen der ersten und zweiten Dosis sollte immer eine Wartezeit von mindestens einem Monat und zwischen der zweiten und dritten Dosis eine Wartezeit von mindestens drei Monaten eingehalten werden und alle Dosen sind innerhalb eines Jahres zu geben ist.

Es wird empfohlen, dass Personen, die die erste Gardasil-Dosis erhalten, das gesamte Dosierungsschema mit Gardasil abschließen. Der Impfstoff wird in einen Muskel gespritzt, vorzugsweise in die Schulter oder den Oberschenkel.

Wie wirkt Gardasil?

Humane Papillomviren sind Viren, die Warzen und anormales Gewebewachstum verursachen. Man unterscheidet mehr als 100 verschiedene Typen des Papillomvirus, von denen einige mit Genitalkrebs in Zusammenhang stehen. Ungefähr 70 % aller Gebärmutterhalskrebsarten und etwa 75 bis 80 % aller Genitalwarzen werden von den HPV-Typen 16 und 18 verursacht. Fast 90 % aller Genitalwarzen werden von den HPV-Typen 6 und 11 verursacht.

Alle Papillomviren verfügen über eine aus sogenannten „L1-Proteinen“ bestehende Hülle („Kapsid“). Gardasil enthält die gereinigten L1-Proteine für die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18, die nach einer Methode hergestellt werden, die als „rekombinante DNA-Technologie“ bezeichnet wird: Sie werden von Hefezellen produziert, in die ein Gen (DNA) eingebracht wurde, das sie zur Bildung von L1-Proteinen befähigt. Diese sind in „virusähnlichen Partikeln“ zusammengebracht (Strukturen, die wie das HP-Virus aussehen und somit leicht vom Körper erkannt werden). Diese virusähnlichen Partikel sind nicht in der Lage, eine Infektion zu verursachen.

Wird der Impfstoff gegeben, dann bildet das Immunsystem Antikörper gegen die L1-Proteine. Nach der Impfung ist das Immunsystem bei Kontakt mit den tatsächlichen Viren in der Lage, schneller Antikörper zu bilden. Dadurch wird der Körper vor den Krankheiten geschützt, die durch diese Viren verursacht werden.

Der Impfstoff enthält zudem ein sogenanntes Adjuvans (einen Zusatzstoff zur Unterstützung der Wirkung, in diesem Falle eine Aluminiumverbindung), um eine stärkere Immunreaktion auszulösen.

Wie wurde Gardasil untersucht?

An den vier Hauptstudien mit Gardasil in drei Dosen, an der fast 21 000 Frauen zwischen 16 und 26 Jahren teilnahmen, wurde Gardasil mit einem Placebo (Scheinimpfstoff) verglichen. In den Studien wurde untersucht, wie viele Frauen Genitalläsionen oder -warzen entwickelten, die durch eine HPV-Infektion ausgelöst wurden. Die Studienteilnehmerinnen wurden nach der dritten Impfstoffdosis rund drei Jahre lang nachbeobachtet.

In zusätzlichen Studien wurde bei fast 4 000 Frauen zwischen 24 und 45 Jahren die Fähigkeit von Gardasil, angewendet in drei Dosen, untersucht, Infektionen mit den HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 und durch diese HPV-Typen verursachten Genitalwarzen vorzubeugen, und bei etwa 1 700 Mädchen und Jungen zwischen neun und 15 Jahren wurde die Entwicklung von Antikörpern gegen diese HPV-Typen untersucht.

In einer weiteren Studie mit etwa 800 Mädchen und Frauen wurde die Wirkung von zwei Dosen Gardasil bei Mädchen zwischen neun und 13 Jahren mit der Wirkung von drei Dosen bei Mädchen und jungen Frauen zwischen 16 und 24 Jahren verglichen. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit war die

Bildung schützender Antikörper gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 einen Monat nach der letzten Dosis.

Abschließend wurde in einer Hauptstudie mit etwa 4 000 Jungen und Männern zwischen 16 und 26 Jahren der Impfstoff mit einem Placebo (Scheinimpfstoff) verglichen, um die Wirkung des Impfstoffs zur Vorbeugung von Genitalwarzen, präkanzerösen Analläsionen und Analkrebs zu untersuchen.

Welchen Nutzen hat Gardasil in diesen Studien gezeigt?

In den vier Studien mit 21 000 Frauen, von denen etwa 8 000 mit Gardasil geimpft wurden, die noch nie zuvor eine HPV-Infektion der Typen 6, 11, 16 oder 18 hatten, entwickelte eine dieser Frauen eine Krebsvorstufe im Gebärmutterhals, die vom HPV-Typ 16 oder 18 ausgelöst worden sein könnte. Dagegen entwickelten 85 von den mehr als 8 000 mit einem Placebo geimpften Frauen Läsionen, die durch diese beiden HPV-Typen ausgelöst wurden. Gardasil zeigte eine ähnliche Wirkung bei der Analyse von Läsionen des Gebärmutterhalses aufgrund der beiden anderen HPV-Typen (Typ 6 und 11).

In den drei Studien zu Genitalläsionen war festzustellen, dass zwei von fast 8 000 Frauen in der Gardasil-Gruppe Genitalwarzen entwickelten und keine Fälle von Krebsvorstufen der Vulva oder Vagina vorkamen. Dagegen traten in der Placebo-Gruppe insgesamt 189 Fälle externer Genitalläsionen unter fast 8 000 Frauen auf. In den Studien wurde ebenfalls nachgewiesen, dass Gardasil einen gewissen Schutz gegen Läsionen des Gebärmutterhalses bietet, die mit anderen krebserzeugenden HPV-Typen, einschließlich Typ 31, im Zusammenhang stehen.

Zusätzlich wurde die Fähigkeit von Gardasil bestätigt, gegen Läsionen und HPV-Infektionen bei Frauen im Alter zwischen 24 und 45 Jahren zu schützen. Zudem wurde in den Studien nachgewiesen, dass der Impfstoff die Produktion ausreichender Mengen von Antikörpern gegen HPV bei Mädchen und Jungen zwischen neun und 15 Jahren anregt.

Die Studie, in der Gardasil in zwei Dosen bei Mädchen zwischen neun und 13 Jahren untersucht wurde, zeigte, dass die beiden im Abstand von sechs Monaten angewendeten Dosen nicht weniger wirksam waren als die Impfung mit drei Dosen: Alle Teilnehmerinnen hatten einen Monat nach der letzten Dosis ausreichende Mengen von Antikörpern gegen HPV gebildet.

In der Studie mit Jungen und Männern, gab es 3 Fälle von Genitalläsionen von etwa 1 400 Patienten, die den Impfstoff erhalten hatten, verglichen mit 32 Fällen von 1 400 Patienten, denen ein Scheinwirkstoff gegeben worden war. In Bezug auf präkanzeröse Analläsionen gab es 5 Fälle in der geimpften Patientengruppe (etwa 200 Patienten) verglichen mit 24 Fällen in der Placebo-Gruppe (ebenfalls etwa 200 Patienten). In der Studie gibt es keinen Fall von Analkrebs. Es wird jedoch angenommen, dass der Schutz vor präkanzerösen Analläsionen auch ein Schutz vor Krebs ist.

Welches Risiko ist mit Gardasil verbunden?

Sehr häufige Nebenwirkungen von Gardasil in Studien (beobachtet bei mehr als 1 von 10 Patienten) waren Kopfschmerzen sowie Reaktionen an der Einstichstelle (Rötung, Schmerzen und Schwellung). Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Gardasil berichteten Nebenwirkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Treten bei einem Patienten nach der Gabe einer Dosis Gardasil Anzeichen einer Allergie auf, dürfen keine weiteren Dosen des Impfstoffs gegeben werden. Die Impfung sollte verschoben werden, wenn die zu impfende Person an einer schweren fieberhaften Erkrankung leidet. Die vollständige Auflistung der Einschränkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Warum wurde Gardasil zugelassen?

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Gardasil gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erteilen.

Welche Maßnahmen werden zur Gewährleistung der sicheren und wirksamen Anwendung von Gardasil ergriffen?

Es wurde ein Risikomanagementplan entwickelt, um sicherzustellen, dass Gardasil so sicher wie möglich angewendet wird. Auf der Grundlage dieses Plans wurden Sicherheitsinformationen in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage für Gardasil aufgenommen, einschließlich geeigneter Vorsichtsmaßnahmen für Angehörige der Heilberufe und Patienten.

Weitere Informationen über Gardasil

Am 20. September 2006 erteilte die Europäische Kommission eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Gardasil in der gesamten Europäischen Union.

Den vollständigen Wortlaut des EPAR für Gardasil finden Sie auf der Website der Agentur: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports). Wenn Sie weitere Informationen zur Behandlung mit Gardasil benötigen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage (ebenfalls Teil des EPAR) oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Zusammenfassung wurde zuletzt im 05-2014 aktualisiert.