1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gardasil 9 suspensie voor injectie
Gardasil 9 suspensie voor injectie in een multidoseringscontainer
Gardasil 9 suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit

9-valent humaan papillomavirusvaccin (recombinant, geadsorbeerd).

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) bevat circa:

Humaan papillomavirus[1] type 6-L1-eiwit[2,3]	30 microgram
Humaan papillomavirus[1] type 11-L1-eiwit[2,3]	40 microgram
Humaan papillomavirus[1] type 16-L1-eiwit[2,3]	60 microgram
Humaan papillomavirus[1] type 18-L1-eiwit[2,3]	40 microgram
Humaan papillomavirus[1] type 31-L1-eiwit[2,3]	20 microgram
Humaan papillomavirus[1] type 33-L1-eiwit[2,3]	20 microgram
Humaan papillomavirus[1] type 45-L1-eiwit[2,3]	20 microgram
Humaan papillomavirus[1] type 52-L1-eiwit[2,3]	20 microgram
Humaan papillomavirus[1] type 58-L1-eiwit[2,3]	20 microgram

[1] Humaan papillomavirus = HPV.
[2] L1-eiwit in de vorm van virusachtige deeltjes, geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stam 1895)) door recombinant-DNA-technologie.
[3] geadsorbeerd op amorf aluminiumhydroxyfosfaatsulfaatadjuvans (0,5 milligram Al).

Hulpstof met bekend effect

Dit middel bevat 0,05 mg polysorbaat 80 in elke dosis van 0,5 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie (Injectie).
Heldere vloeistof met een witte neerslag.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Gardasil 9 is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen vanaf een leeftijd van 9 jaar tegen de volgende door HPV veroorzaakte aandoeningen:

- premaligne laesies en carcinomen van de cervix, vulva, vagina en anus veroorzaakt door HPV-typen waartegen dit vaccin werkzaam is.
- genitale wratten (*condylomata acuminata*) veroorzaakt door specifieke HPV-typen.

Zie rubriek 4.4 en 5.1 voor belangrijke informatie over de gegevens die deze indicaties ondersteunen.

Het gebruik van Gardasil 9 dient in overeenstemming te zijn met de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen van 9 tot en met 14 jaar op het moment van de eerste injectie

Gardasil 9 kan worden toegediend volgens een schema van 2 doses (0, 6 - 12 maanden) (zie rubriek 5.1). De tweede dosis moet tussen 5 en 13 maanden na de eerste dosis worden toegediend. Als de tweede vaccindosis eerder dan 5 maanden na de eerste dosis wordt toegediend, moet altijd een derde dosis worden toegediend.

Gardasil 9 kan ook worden toegediend volgens een schema van 3 doses (0, 2 en 6 maanden). De tweede dosis dient ten minste één maand na de eerste dosis te worden toegediend en de derde dosis dient ten minste 3 maanden na de tweede dosis te worden toegediend. De drie doses dienen allemaal binnen een periode van 1 jaar te worden gegeven.

Personen van 15 jaar en ouder op het moment van de eerste injectie
Gardasil 9 dient te worden toegediend volgens een schema van 3 doses (0, 2 en 6 maanden).

De tweede dosis dient ten minste één maand na de eerste dosis te worden toegediend en de derde dosis dient ten minste 3 maanden na de tweede dosis te worden toegediend. De drie doses dienen allemaal binnen een periode van 1 jaar te worden gegeven.

Het gebruik van Gardasil 9 moet in overeenstemming zijn met de officiële aanbevelingen.

Het wordt aanbevolen om bij personen die een eerste dosis Gardasil 9 krijgen, de vaccinatiereeks ook af te maken met Gardasil 9 (zie rubriek 4.4).

De behoefte aan een boosterdosis is niet vastgesteld.

Er zijn voor Gardasil 9 geen onderzoeken met een vaccinatiereeks met verschillende HPV-vaccins (uitwisselbaarheidsonderzoeken) verricht.

Personen die in het verleden gevaccineerd zijn met een reeks bestaande uit 3 doses van een quadrivalent vaccin tegen de HPV-typen 6, 11, 16 en 18 (Gardasil), verder aangeduid als ‘qHPV-vaccin’, kunnen gevaccineerd worden met 3 doses Gardasil 9 (zie rubriek 5.1). Het qHPV-vaccin was in sommige landen ook bekend als Silgard.

Pediatrische patiënten (kinderen < 9 jaar)
De veiligheid en werkzaamheid van Gardasil 9 bij kinderen jonger dan 9 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Het vaccin dient door middel van een intramusculaire injectie te worden toegediend. Bij voorkeur wordt het toegediend ter hoogte van de musculus deltoideus in de bovenarm of in het hogere anterolaterale gebied van de dij.

Gardasil 9 mag niet intravasculair, subcutaan of intradermaal worden geïnjecteerd. Het vaccin mag niet in dezelfde spuit met een ander vaccin of oplossing worden gemengd.

Voor instructies over het hanteren van het vaccin voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Personen die in het verleden na toediening van Gardasil 9 of Gardasil/Silgard last hebben gekregen van overgevoeligheid, mogen Gardasil 9 niet krijgen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Bij de beslissing om een persoon te vaccineren, dient rekening gehouden te worden met het risico van eerdere blootstelling aan HPV en het potentiële voordeel van de vaccinatie.

Zoals bij alle injecteerbare vaccins, dient adequate medische behandeling en adequaat medisch toezicht direct beschikbaar te zijn voor het geval dat een zeldzame anafylactische reactie optreedt na toediening van het vaccin.

Syncope (flauwvallen), soms in combinatie met vallen, kan optreden na of zelfs voor een willekeurige vaccinatie, vooral bij adolescenten als psychogene reactie op de injectie met de naald. Dit kan gepaard gaan met verscheidene neurologische verschijnselen, zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-klonische bewegingen van de ledematen tijdens het bijkomen. Daarom zouden gevaccineerde personen tot ongeveer 15 minuten na vaccinatie geobserveerd moeten worden. Het is belangrijk dat er maatregelen kunnen worden genomen om letsel door flauwvallen te vermijden.

Bij personen die aan een acute ernstige ziekte lijden die gepaard gaat met koorts, dient de vaccinatie te worden uitgesteld. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals een lichte infectie van de bovenste luchtwegen of lichte koorts, vormt echter geen contra-indicatie voor immunisatie.

Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat een vaccinatie met Gardasil 9 niet bij alle gevaccineerden in bescherming resulteert.

Het vaccin beschermt alleen tegen aandoeningen die veroorzaakt worden door de HPV-typen waar dit vaccin zich tegen richt (zie rubriek 5.1). Daarom dient men geschikte voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen te blijven gebruiken.

Dit vaccin is uitsluitend voor profylactisch gebruik en heeft geen effect op actieve HPV-infecties of al aanwezige klinische ziekte veroorzaakt door HPV. Van dit vaccin is niet aangetoond dat het een therapeutisch effect heeft. Daarom is het vaccin niet bedoeld voor de behandeling van cervix-, vulva-, vagina- en anuscarcinoom, hooggradige cervicale, vulvaire, vaginale en anale dysplastische laesies of genitale wratten. Het is ook niet bedoeld ter preventie van de progressie van andere vastgestelde, aan HPV gerelateerde laesies.

Gardasil 9 voorkomt geen laesies ten gevolge van een vaccin-HPV-type bij personen die op het moment van vaccinatie met dit HPV-type zijn geïnfecteerd.

Vaccinatie is geen substituut voor de routinematige cervicale screening. Aangezien geen enkel vaccin 100 % effectief is en Gardasil 9 geen bescherming biedt tegen alle HPV-typen of tegen HPV-infecties die ten tijde van de vaccinatie al aanwezig zijn, blijft routinematige cervicale screening uitermate belangrijk en dienen de lokale aanbevelingen op dat gebied opgevolgd te worden.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Gardasil 9 bij personen met een verzwakte immuunrespons. De veiligheid en immunogeniciteit van een qHPV-vaccin zijn beoordeeld bij personen van 7 tot en met 12 jaar met een bekende infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) (zie rubriek 5.1).

Het is mogelijk dat personen met een verzwakte immuunrespons – als gevolg van krachtige immunosuppressieve therapie, een genetische stoornis, een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of een andere oorzaak – niet zullen reageren op het vaccin.

Dit vaccin dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij personen met trombocytopenie of een bloedstollingsstoornis, omdat bij deze personen een bloeding kan optreden na een intramusculaire toediening.

Er lopen momenteel langdurige follow-uponderzoeken om de duur van de bescherming te bepalen (zie rubriek 5.1).

Er zijn geen gegevens over veiligheid, immunogeniciteit of werkzaamheid beschikbaar om de uitwisselbaarheid van Gardasil 9 met bivalente of quadrivalente HPV-vaccins te ondersteunen.

Hulpstoffen met een bekend effect

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Polysorbaat 80

Dit middel bevat 0,05 mg polysorbaat 80 in elke dosis van 0,5 ml van de suspensie voor injectie. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er heeft geen klinisch onderzoek plaatsgevonden waarbij de veiligheid en immunogeniciteit werden beoordeeld bij personen die in de 3 maanden voorafgaand aan de vaccinatie immunoglobuline of bloedproducten gekregen hadden.

Gebruik in combinatie met andere vaccins

Gardasil 9 kan gelijktijdig met een gecombineerd boostervaccin tegen difterie (d), tetanus (T), en kinkhoest [acellulair, component] (ap) en/of poliomyelitis [geïnactiveerd] (IPV) (dTap-, dT-IPV- of dTap-IPV-vaccin) worden toegediend zonder dat significante interferentie met de antilichaamrespons tegen een van de componenten van het ene of het andere vaccin optreedt. Dit is gebaseerd op de resultaten van een klinisch onderzoek waarbij een gecombineerd dTap-IPV-vaccin tegelijkertijd met de eerste dosis Gardasil 9 werd toegediend (zie rubriek 4.8).

Gebruik in combinatie met hormonale anticonceptiva

In klinische onderzoeken gebruikte 60,2 % van de vrouwen van 16 tot en met 26 jaar die Gardasil 9 kregen, een hormonaal anticonceptivum tijdens de vaccinatieperiode van het klinische onderzoek. Het gebruik van hormonale anticonceptiva bleek geen invloed te hebben op de voor virustype specifieke immuunrespons op Gardasil 9.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Postmarketinggegevens over zwangere vrouwen duiden er niet op dat Gardasil 9 misvormend of foetaal/neonataal toxisch is bij toediening tijdens zwangerschap.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Een zesjarig zwangerschapsregister voor Gardasil 9 volgde prospectief 180 vrouwen. Van 69 zwangerschappen was de uitkomst bekend. Bij 4,3 % van de zwangerschappen (3/69) trad een miskraam op. 4,5 % van de levend geboren baby's (3/67) had een ernstige geboorteafwijking. Deze frequenties kwamen overeen met de geschatte achtergrondfrequenties. Deze gegevens ondersteunen vergelijkbare bevindingen van een vijfjarig zwangerschapsregister voor qHPV-vaccin. Hierin zijn 1640 zwangerschappen met bekende uitkomsten opgenomen.

Deze gegevens worden echter ontoereikend geacht om het gebruik van Gardasil 9 tijdens de zwangerschap aan te bevelen. Vaccinatie dient te worden uitgesteld tot na de zwangerschap (zie rubriek 5.1).

Borstvoeding

Gardasil 9 kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Er waren in totaal 92 vrouwen die borstvoeding gaven tijdens de vaccinatieperiode van de klinische onderzoeken met Gardasil 9 bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar. In de onderzoeken bleek de immunogeniciteit van het vaccin vergelijkbaar te zijn voor vrouwen die wel en vrouwen die geen borstvoeding gaven. Bovendien bleek het veiligheidsprofiel bij vrouwen die borstvoeding gaven vergelijkbaar te zijn met het profiel daarvan bij vrouwen uit de algehele veiligheidspopulatie. Bij zuigelingen die tijdens de vaccinatieperiode borstvoeding hadden gekregen, werden geen vaccingerelateerde ernstige bijwerkingen gemeld.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens uit onderzoek met mensen over het effect van Gardasil 9 op de vruchtbaarheid. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gardasil 9 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wel zouden enkele van de effecten die vermeld worden in rubriek 4.8 'Bijwerkingen' tijdelijk de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In 7 klinische onderzoeken kregen personen Gardasil 9 toegediend op de dag van opname in het onderzoek en circa 2 en 6 maanden daarna. Gedurende 14 dagen na elke injectie met Gardasil 9 werd met behulp van een vaccinatierapportagekaart (VRK) de veiligheid geëvalueerd. In totaal kregen 15.776 personen Gardasil 9 (10.495 personen van 16 tot en met 26 jaar en 5281 adolescenten van 9 tot en met 15 jaar op het moment van de opname in het onderzoek). Er waren weinig personen (0,1 %) die hun deelname aan het onderzoek vanwege ongewenste ervaringen stopzetten.

In een van deze klinische onderzoeken met 1053 gezonde adolescenten van 11 tot en met 15 jaar bleek dat bij gelijktijdige toediening van de eerste dosis Gardasil 9 en een gecombineerd boostervaccin tegen difterie, tetanus, kinkhoest [acellulair, component] en poliomyelitis [geïnactiveerd] vaker melding werd gemaakt van reacties op de injectieplaats (zwelling, erytheem), hoofdpijn en pyrexie. De waargenomen verschillen waren < 10 %, en bij de meeste personen werden de bijwerkingen aangeduid als licht tot matig van intensiteit (zie rubriek 4.5).

In een klinisch onderzoek waaraan 640 personen van 27 tot en met 45 jaar en 570 personen van 16 tot en met 26 jaar deelnamen die Gardasil 9 kregen, was het veiligheidsprofiel van Gardasil 9 vergelijkbaar bij de twee leeftijdsgroepen.

De bijwerkingen die bij gebruik van Gardasil 9 het vaakst werden waargenomen, waren bijwerkingen op de injectieplaats (bij 84,8 % van de gevaccineerde personen binnen 5 dagen na een vaccinatiebezoek) en hoofdpijn (bij 13,2 % van de gevaccineerde personen binnen 15 dagen na een vaccinatiebezoek). Deze bijwerkingen waren doorgaans licht of matig van intensiteit.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Voor de frequentieaanduiding van de bijwerkingen is de volgende conventie gebruikt:

- Zeer vaak (≥ 1/10)
- Vaak (≥ 1/100, < 1/10)
- Soms (≥ 1/1000, < 1/100)
- Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen elke frequentiegroep staan de bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst.

Klinische onderzoeken
Tabel 1 laat bijwerkingen zien die minstens mogelijk verband hielden met de vaccinatie en die bij personen die Gardasil 9 kregen werden waargenomen met een frequentie van minstens 1,0 % in 7 klinische onderzoeken (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 en 009, N = 15.776 personen) (zie rubriek 5.1 voor een beschrijving van de klinische onderzoeken).

Postmarketingervaring
Tabel 1 bevat ook bijwerkingen die spontaan zijn gemeld tijdens het postmarketinggebruik van Gardasil 9 wereldwijd. De frequenties van deze bijwerkingen zijn geschat op basis van relevante klinische onderzoeken.

Tabel 1: Bijwerkingen na toediening van Gardasil 9 in klinische onderzoeken en bijwerkingen uit postmarketinggegevens

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Lymfadenopathie*
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheid*
	Niet bekend	Anafylactische reacties*
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid
	Soms	Syncope die soms gepaard gaat met tonisch-klonische bewegingen*
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid
	Soms	Braken*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Urticaria*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Artralgie*, myalgie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Op de injectieplaats: pijn, zwelling, erytheem
	Vaak	Pyrexie, vermoeidheid, op de injectieplaats: pruritus, bloeduitstorting
	Soms	Asthenie*, rillingen*, malaise*, knobbeltje op de injectieplaats*

*Bijwerkingen gemeld tijdens postmarketinggebruik van Gardasil 9. De frequentie is geschat op basis van relevante klinische onderzoeken. Voor bijwerkingen die niet zijn waargenomen in klinische onderzoeken is de frequentie aangegeven als 'Niet bekend'.

qHPV-vaccin

Tabel 2 bevat bijwerkingen die na de goedkeuring van het qHPV-vaccin spontaan werden gemeld na het gebruik van dat vaccin. De postmarketingveiligheidsbevindingen met het qHPV-vaccin zijn relevant voor Gardasil 9, aangezien de vaccins L1-HPV-eiwitten van 4 HPV-typen gemeenschappelijk hebben.

Omdat deze bijwerkingen vrijwillig gerapporteerd werden en betrekking hebben op een populatie van onduidelijke grootte, is het niet mogelijk om een betrouwbare schatting van de frequentie van deze bijwerkingen te maken of om voor alle bijwerkingen een causaal verband met blootstelling aan het vaccin vast te stellen.

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld tijdens postmarketingervaring met het qHPV-vaccin

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	Cellulitis op de injectieplaats
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Idiopathische trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylactoïde reacties, bronchospasme
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Acute gedissemineerde encefalomyelitis, syndroom van Guillain-Barré

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: **voor België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten,

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, papillomavirusvaccins, ATC-code: J07BM03

Werkingsmechanisme

Gardasil 9 is een niet-infectieus recombinant 9-valent vaccin met adjuvans. Het is bereid uit de sterk gezuiverde virusachtige deeltjes (virus-like particles, VLP's) van het voornaamste capside-L1-eiwit van dezelfde vier HPV-typen waar het qHPV-vaccin ook tegen gericht is (6, 11, 16, 18) plus vijf andere HPV-typen (31, 33, 45, 52, 58). Gardasil 9 maakt gebruik van hetzelfde amorfe aluminiumhydroxyfosfaatsulfaatadjuvans als het qHPV-vaccin. De VLP's kunnen geen cellen infecteren, zich niet reproduceren en geen ziekte veroorzaken. Verondersteld wordt dat de werkzaamheid van L1-VLP-vaccins gemedieerd wordt door de ontwikkeling van een humorale immuunrespons. De genotypen van het vaccin bestaande uit HPV-typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 worden aangeduid met vaccin-HPV-typen.

Op grond van epidemiologische onderzoeken wordt verwacht dat Gardasil 9 bescherming biedt tegen de HPV-typen die verantwoordelijk zijn voor circa 90 % van de gevallen van cervixcarcinoom, meer dan 95 % van de gevallen van adenocarcinoom in situ (AIS), 75-85 % van de gevallen van hooggradige cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN 2/3), 85-90 % van de gevallen van aan HPV gerelateerd vulvacarcinoom, 90-95 % van de gevallen van aan HPV gerelateerde hooggradige vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN 2/3), 80-85 % van de gevallen van aan HPV gerelateerd vaginacarcinoom, 75-85 % van de gevallen van aan HPV gerelateerde hooggradige vaginale intra-epitheliale neoplasie (VaIN 2/3), 90-95 % van de gevallen van aan HPV gerelateerd anuscarcinoom, 85-90 % van de gevallen van aan HPV gerelateerde hooggradige anale intra-epitheliale neoplasie (AIN 2/3) en 90 % van de gevallen van genitale wratten.

De indicatie voor gebruik van Gardasil 9 is gebaseerd op:

- aangetoonde werkzaamheid van het qHPV-vaccin om persisterende infectie en aandoeningen gerelateerd aan de HPV-typen 6, 11, 16 en 18 te voorkomen bij vrouwen van 16 tot en met 45 jaar en mannen van 16 tot en met 26 jaar;
- aangetoonde non-inferioriteit van de immunogeniciteit van Gardasil 9 ten opzichte van die van het qHPV-vaccin voor de HPV-typen 6, 11, 16 en 18 bij meisjes van 9 tot en met 15 jaar, vrouwen en mannen van 16 tot en met 26 jaar. Op basis van het voorgaande kan geconcludeerd worden dat de werkzaamheid van Gardasil 9 tegen persisterende infectie en aandoeningen gerelateerd aan de HPV-typen 6, 11, 16 en 18 vergelijkbaar is met die van het qHPV-vaccin;
- aangetoonde werkzaamheid tegen persisterende infectie en aandoeningen gerelateerd aan de HPV-typen 31, 33, 45, 52 en 58 bij meisjes en vrouwen van 16 tot en met 26 jaar;
- aangetoonde non-inferioriteit van de immunogeniciteit bij jongens en meisjes van 9 tot en met 15 jaar, mannen van 16 tot en met 26 jaar en vrouwen van 27 tot en met 45 jaar ten opzichte van de immunogeniciteit bij meisjes en vrouwen van 16 tot en met 26 jaar voor wat betreft de HPV-typen waartegen Gardasil 9 werkzaam is.

Klinische onderzoeken met Gardasil 9

In tien klinische onderzoeken vond beoordeling plaats van de werkzaamheid en/of immunogeniciteit van Gardasil 9. Klinische onderzoeken waarbij de werkzaamheid van Gardasil 9 vergeleken werd met het effect van placebo werden onaanvaardbaar geacht, aangezien HPV-vaccinatie in veel landen wordt aanbevolen en toegepast ter bescherming tegen HPV-infectie en daaraan gerelateerde aandoeningen.

Daarom werd in het centrale klinische onderzoek (Protocol 001) het qHPV-vaccin als vergelijkingsmiddel gebruikt voor het beoordelen van de werkzaamheid van Gardasil 9.

De werkzaamheid tegen de HPV-typen 6, 11, 16 en 18 werd in de eerste plaats beoordeeld aan de hand van een overbruggingsstrategie, waarbij werd aangetoond dat de immunogeniciteit (gemeten op basis van de geometrisch gemiddelde titer [GMT]) van Gardasil 9 vergelijkbaar is met die van het qHPV-vaccin (Protocol 001, GDS01C/Protocol 009 en GDS07C/Protocol 020).

In het centrale onderzoek (Protocol 001) werd de werkzaamheid van Gardasil 9 tegen de HPV-typen 31, 33, 45, 52 en 58 vergeleken met die van het qHPV-vaccin bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar (N = 14.204: 7099 die Gardasil 9 kregen en 7105 die het qHPV-vaccin kregen).

In Protocol 002 werd de immunogeniciteit van Gardasil 9 beoordeeld bij jongens en meisjes van 9 tot en met 15 jaar en vrouwen van 16 tot en met 26 jaar (N = 3066: 1932 meisjes, 666 jongens en 468 vrouwen die Gardasil 9 kregen).

In Protocol 003 werd de immunogeniciteit van Gardasil 9 beoordeeld bij mannen van 16 tot en met 26 jaar en vrouwen van 16 tot en met 26 jaar (N = 2515: 1103 heteroseksuele mannen [HM], 313 mannen die seks hebben met mannen [MSM] en 1099 vrouwen kregen Gardasil 9).

In Protocol 004 werd de immunogeniciteit van Gardasil 9 beoordeeld bij vrouwen van 16 tot en met 45 jaar (N = 1210: 640 vrouwen van 27 tot en met 45 jaar en 570 vrouwen van 16 tot en met 26 jaar).

In Protocol 005 en 007 vond beoordeling plaats van Gardasil 9 bij gelijktijdige toediening van vaccins die standaard worden aanbevolen bij jongens en meisjes van 11 tot en met 15 jaar (N = 2295).

In Protocol 006 vond beoordeling plaats van de toediening van Gardasil 9 bij meisjes en vrouwen van 12 tot en met 26 jaar die in het verleden gevaccineerd waren met het qHPV-vaccin (N = 921; 615 die Gardasil 9 kregen en 306 die een placebo kregen).

In GDS01C/Protocol 009 werd de immunogeniciteit van Gardasil 9 beoordeeld bij meisjes van 9 tot en met 15 jaar (N = 600; 300 die Gardasil 9 kregen en 300 die het qHPV-vaccin kregen).

In GDS07C/Protocol 020 werd de immunogeniciteit van Gardasil 9 beoordeeld bij mannen van 16 tot en met 26 jaar (N = 500; 249 die Gardasil 9 kregen en 251 die het qHPV-vaccin kregen).

In Protocol 010 werd de immunogeniciteit van 2 doses Gardasil 9 beoordeeld bij jongens en meisjes van 9 tot en met 14 jaar en van 3 doses Gardasil 9 bij meisjes van 9 tot en met 14 jaar en vrouwen van 16 tot en met 26 jaar (N = 1518; 753 meisjes; 451 jongens en 314 vrouwen).

Onderzoeken die de werkzaamheid van Gardasil 9 tegen de HPV-typen 6, 11, 16 en 18 onderbouwen

Werkzaamheid van het qHPV-vaccin tegen HPV-typen 6, 11, 16, 18
De werkzaamheid en effectiviteit op lange termijn van het qHPV-vaccin tegen aan HPV 6, 11, 16 en 18 gerelateerde ziekte-eindpunten zijn aangetoond in klinische onderzoeken bij de PPE (Per Protocol Efficacy)-populatie. De PPE-populatie bestond uit personen die binnen 1 jaar na opname in het basisonderzoek alle 3 de vaccinaties met het qHPV-vaccin kregen zonder grote afwijkingen van het onderzoeksprotocol, die voorafgaand aan dosis 1 seronegatief waren voor het/de betreffende HPV-type(n) (type 6, 11, 16 en 18) en die, als ze 16 jaar of ouder waren op het moment van opname in het basisonderzoek, voorafgaand aan dosis 1 en tot en met 1 maand na dosis 3 (maand 7) PCR-negatief waren voor het/de betreffende HPV-type(n).

Bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar (N = 20.541) was de werkzaamheid tegen aan HPV 16 en 18 gerelateerde CIN 2/3, AIS of cervixcarcinoom 98,2 % (95 %-BI: 93,5; 99,8) gebaseerd op follow-up tot 4 jaar (mediane follow-up van 3,6 jaar); de werkzaamheid tegen aan HPV 6, 11, 16 of 18 gerelateerde ziekten was 96,0 % (95 %-BI: 92,3; 98,2) voor CIN of AIS, 100 % (95 %-BI: 67,2; 100) voor VIN 2/3, 100 % (95 %-BI: 55,4; 100) voor VaIN 2/3 en 99,0 % (95 %-BI: 96,2; 99,9) voor genitale wratten.

Bij vrouwen van 24 tot en met 45 jaar (N = 3817) was de werkzaamheid tegen aan HPV 6, 11, 16 of 18 gerelateerde persisterende infectie, genitale wratten, vulvaire en vaginale laesies, CIN van welke graad dan ook, AIS en cervixcarcinoom 88,7 % (95 %-BI: 78,1; 94,8).

Bij mannen van 16 tot en met 26 jaar (N = 4055) was de werkzaamheid tegen aan HPV 6, 11, 16 of 18 gerelateerde ziekten 74,9 % (95 %-BI: 8,8; 95,4) voor AIN 2/3 (mediane follow-up van 2,15 jaar), 100,0 % (95 %-BI: -52,1; 100) voor peniele/perineale/peri-anale intra-epitheliale neoplasie (PIN) 1/2/3 en 89,3 % (95 %-BI: 65,3; 97,9) voor genitale wratten (mediane follow-up van 4 jaar).

In het langetermijnverlengingsregistratieonderzoek bij vrouwen van 16 tot en met 23 jaar (n = 2121) werden geen gevallen van hooggradige CIN waargenomen tot ongeveer 14 jaar. In dit onderzoek werd een blijvende bescherming tot ongeveer 12 jaar statistisch significant aangetoond.

In klinische langetermijnverlengingsonderzoeken werden geen gevallen van hooggradige intra-epitheliale neoplasie en geen gevallen van genitale wratten waargenomen:

- gedurende 10,7 jaar bij meisjes (n = 369) en 10,6 jaar bij jongens (n = 326) die ten tijde van de vaccinatie 9-15 jaar waren (mediane follow-up van respectievelijk 10,0 jaar en 9,9 jaar)
- gedurende 11,5 jaar bij mannen (n = 917) die ten tijde van de vaccinatie 16-26 jaar waren (mediane follow-up van 9,5 jaar); en gedurende 10,1 jaar bij vrouwen (n = 685) die ten tijde van de vaccinatie 24-45 jaar waren (mediane follow-up van 8,7 jaar).

Immunogeniciteitsoverbrugging van qHPV-vaccin naar Gardasil 9 voor HPV-typen 6, 11, 16, 18
Gardasil 9 en het qHPV-vaccin Gardasil zijn voor wat betreft de werkzaamheid tegen de HPV-typen 6, 11, 16 en 18 met elkaar vergeleken in een populatie bestaande uit vrouwen van 16 tot en met 26 jaar in Protocol 001, meisjes van 9 tot en met 15 jaar in GDS01C/Protocol 009 en mannen van 16 tot en met 26 jaar in GDS07C/Protocol 020.

In maand 7 vond statistische analyse plaats om na te gaan of er sprake was van non-inferioriteit. Hierbij werden de personen die Gardasil 9 hadden gekregen en de personen die Gardasil hadden gekregen vergeleken op basis van de GMT's van antistoffen tegen HPV 6, HPV 11, HPV 16 en HPV 18, die bepaald waren met behulp van de testmethode cLIA. De immuunrespons, gemeten op basis van de GMT, bleek bij gebruik van Gardasil 9 niet onder te doen voor die bij gebruik van Gardasil (tabel 3). In klinische onderzoeken werd voor alle geteste groepen bij 98,2 % tot 100 % van de personen die Gardasil 9 hadden gekregen, in maand 7 seropositiviteit vastgesteld voor antistoffen tegen alle 9 HPV-typen waartegen het vaccin gericht is. In Protocol 001 waren de GMT’s voor HPV 6, 11, 16 en 18 vergelijkbaar voor personen die het qHPV-vaccin of Gardasil 9 hadden gekregen gedurende ten minste 3,5 jaar.

Tabel 3: Vergelijking van Gardasil 9 en het qHPV-vaccin voor wat betreft de immuunrespons (op basis van cLIA-bepalingen) tegen de HPV-typen 6, 11, 16 en 18 in de PPI (Per Protocol Immunogenicity)*-populatie meisjes van 9 tot en met 15 jaar en vrouwen en mannen van 16 tot en met 26 jaar

Populatie	Gardasil 9		qHPV-vaccin		Gardasil 9/ qHPV-vaccin	
	N (n)	GMT (95 %-BI) mMU§/ml	N (n)	GMT (95 %-BI) mMU§/ml	GMT Ratio	(95 %-BI) #
Antistoffen tegen HPV 6						
Meisjes van 9 tot en met 15 jaar	300 (273)	1679,4 (1518,9; 1856,9)	300 (261)	1565,9 (1412,2; 1736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
Vrouwen van 16 tot en met 26 jaar	6792 (3993)	893,1 (871,7; 915,1)	6795 (3975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06)¶
Mannen van 16 tot en met 26 jaar	249 (228)	758,3 (665,9; 863,4)	251 (226)	618,4 (554,0; 690,3)	1,23	(1,04; 1,45)¶
Antistoffen tegen HPV 11						
Meisjes van 9 tot en met 15 jaar	300 (273)	1315,6 (1183,8; 1462,0)	300 (261)	1417,3 (1274,2; 1576,5)	0,93	(0,80; 1,08)
Vrouwen van 16 tot en met 26 jaar	6792 (3995)	666,3 (649,6; 683,4)	6795 (3982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83)¶
Mannen van 16 tot en met 26 jaar	249 (228)	681,7 (608,9; 763,4)	251 (226)	769,1 (683,5; 865,3)	0,89	(0,76; 1,04)¶
Antistoffen tegen HPV 16						
Meisjes van 9 tot en met 15 jaar	300 (276)	6739,5 (6134,5; 7404,1)	300 (270)	6887,4 (6220,8; 7625,5)	0,97	(0,85; 1,11)¶
Vrouwen van 16 tot en met 26 jaar	6792 (4032)	3131,1 (3057,1; 3206,9)	6795 (4062)	3156,6 (3082,3; 3232,7)	0,99	(0,96; 1,03)¶
Mannen van 16 tot en met 26 jaar	249 (234)	3924,1 (3513,8; 4382,3)	251 (237)	3787,9 (3378,4; 4247,0)	1,04	(0,89; 1,21)¶
Antistoffen tegen HPV 18						
Meisjes van 9 tot en met 15 jaar	300 (276)	1956,6 (1737,3; 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2; 2057,3)	1,08	(0,91; 1,29)¶
Vrouwen van 16 tot en met 26 jaar	6792 (4539)	804,6 (782,7; 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23)¶
Mannen van 16 tot en met 26 jaar	249 (234)	884,3 (766,4; 1020,4)	251 (236)	790,9 (683,0; 915,7)	1,12	(0,91; 1,37)¶

*De PPI-populatie bestond uit personen die alle 3 de vaccinaties binnen vooraf bepaalde periodes van een specifiek aantal dagen kregen, bij wie zich geen grote afwijkingen van het onderzoeksprotocol voordeden, die voldeden aan de vooraf bepaalde criteria voor het interval tussen het bezoek in maand 6 en het bezoek in maand 7, en die voorafgaand aan dosis 1 seronegatief waren voor het/de betreffende HPV-type(n) (type 6, 11, 16 en 18) en, in het geval van vrouwen van 16 tot en met 26 jaar, voorafgaand aan dosis 1 tot en met 1 maand na dosis 3 (maand 7) PCR-negatief waren voor het/de betreffende HPV-type(n).
§mMU = milli-Merck-eenheden.
¶p-waarde < 0,001.
#Om de non-inferioriteit aan te tonen, moest de ondergrens van het 95 %-BI van de GMT-ratio hoger zijn dan 0,67.
BI = betrouwbaarheidsinterval.
GMT = geometrisch gemiddelde titer.
cLIA = 'competitive Luminex immunoassay'.
N = aantal via randomisatie bij de betreffende vaccinatiegroep ingedeelde personen dat ten minste één injectie kreeg.
n = aantal personen dat werd meegenomen in de analyse.

Onderzoeken die de werkzaamheid van Gardasil 9 tegen de HPV-typen 31, 33, 45, 52 en 58 onderbouwen

De werkzaamheid van Gardasil 9 bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar werd beoordeeld in een met een werkzaam vergelijkingsmiddel gecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd klinisch onderzoek (Protocol 001) waaraan in totaal 14.204 vrouwen deelnamen (Gardasil 9 = 7099; qHPV-vaccin = 7105). De deelnemers werden gevolgd gedurende maximaal 67 maanden vanaf de toediening van dosis 3, met een mediane duur van 43 maanden na dosis 3.

Gardasil 9 was werkzaam tegen aan HPV 31, 33, 45, 52 en 58 gerelateerde persisterende infectie en aandoeningen (tabel 4). Ook verlaagde Gardasil 9 de incidentie van aan HPV 31, 33, 45, 52 en 58 gerelateerde afwijkende bevindingen bij uitstrijkjes, en de frequentie van cervicale ingrepen en ingrepen aan de uitwendige geslachtsorganen (biopsieën) en definitieve cervicale therapieprocedures (tabel 4).

Tabel 4: Analyse van de werkzaamheid van Gardasil 9 tegen de HPV-typen 31, 33, 45, 52 en 58 in de PPE‡-populatie vrouwen van 16 tot en met 26 jaar

Ziekte-eindpunt	**Gardasil 9 N = 7099**		**qHPV-vaccin N = 7105**		**Werkzaamheids-percentage** (95 %-BI)**
	n	Aantal gevallen*	n	Aantal gevallen*	
Aan HPV 31, 33, 45, 52 of 58 gerelateerd(e) CIN 2/3, AIS, cervixcarcinoom, VIN 2/3, VaIN 2/3, vulvacarcinoom en vaginacarcinoomα	6016	1	6017	38	97,4 (85,0; 99,9)
Aan HPV 31, 33, 45, 52 of 58 gerelateerde CIN 2/3 of AISα	5949	1	5943	35	97,1 (83,5; 99,9)
Aan HPV 31, 33, 45, 52 of 58 gerelateerde CIN 2	5949	1	5943	32	96,9 (81,5; 99,8)
Aan HPV 31, 33, 45, 52 of 58 gerelateerde CIN 3	5949	0	5943	7	100 (39,4; 100)
Aan HPV 31, 33, 45, 52 of 58 gerelateerde VIN 2/3, VaIN 2/3	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
Aan HPV 31, 33, 45, 52 of 58 gerelateerde persisterende infectie gedurende ≥ 6 maanden§	5941	41	5955	946	96,0 (94,6; 97,1)
Aan HPV 31, 33, 45, 52 of 58 gerelateerde persisterende infectie gedurende ≥ 12 maanden¶	5941	23	5955	657	96,7 (95,1; 97,9)
Aan HPV 31, 33, 45, 52 of 58 gerelateerde 'ASC-US' hrHPV-positieve Pap#-uitslag of ernstiger afwijkende bevindingen	5883	37	5882	506	92,9 (90,2; 95,1)
Aan HPV 31, 33, 45, 52 of 58 gerelateerde definitieve cervicale therapieprocedures†	6013	4	6014	41	90,2 (75,0; 96,8)

‡De PPE-populatie bestond uit personen die binnen 1 jaar na opname in het onderzoek alle 3 de vaccinaties kregen, bij wie zich geen grote afwijkingen van het onderzoeksprotocol voordeden, en die voorafgaand aan dosis 1 naïef (PCR-negatief en seronegatief) waren voor het/de betreffende HPV-type(n) (type 31, 33, 45, 52 en 58) en tot en met 1 maand na dosis 3 (maand 7) PCR-negatief bleven voor het/de betreffende HPV-type(n).
N = aantal via randomisatie bij de betreffende vaccinatiegroep ingedeelde personen dat ten minste één injectie kreeg.
n = aantal personen dat werd meegenomen in de analyse.
§Persisterende infectie aangetoond in monsters die waren afgenomen bij twee of meer opeenvolgende bezoeken met een tussentijd van 6 maanden (bezoekvenster van ±1 maand).
¶Persisterende infectie aangetoond in monsters die waren afgenomen bij drie of meer opeenvolgende bezoeken met een tussentijd van 6 maanden (bezoekvenster van ±1 maand).
#Papanicolaou-test oftewel uitstrijkje.
BI = betrouwbaarheidsinterval.
ASC-US = atypische plaveiselcellen van onbekende betekenis.
Hr = hoog risico.
* Aantal personen met minstens één follow-up bezoek na maand 7.
** De deelnemers werden gevolgd gedurende maximaal 67 maanden vanaf de toediening van dosis 3 (mediaan 43 maanden na dosis 3).
α In de PPE-populatie werden geen gevallen van cervixcarcinoom, VIN 2/3, vulvacarcinoom en vaginacarcinoom vastgesteld.
† Elektrochirurgische lisexcisieprocedure ('loop electrosurgical excision procedure'; LEEP) of conisatie.

Aanvullende beoordelingen van de werkzaamheid van Gardasil 9 tegen de vaccin-HPV-typen

Omdat de werkzaamheid van Gardasil 9 niet vergeleken kon worden met het effect van een placebo, werden de volgende verkennende analyses verricht.

Beoordeling van de werkzaamheid van Gardasil 9 tegen hooggradige cervixaandoeningen veroorzaakt door de vaccin-HPV-typen in de PPE-populatie
De werkzaamheid van Gardasil 9 tegen aan vaccin-HPV-typen gerelateerde CIN 2 en erger, bedroeg in vergelijking met het qHPV-vaccin 94,4 % (95 %-BI 78,8; 99,0), met 2/5952 tegenover 36/5947 gevallen. De werkzaamheid van Gardasil 9 tegen aan vaccin-HPV-typen gerelateerde CIN 3, bedroeg in vergelijking met het qHPV-vaccin 100 % (95 %-BI 46,3; 100,0), met 0/5952 tegenover 8/5947 gevallen.

Het effect van Gardasil 9 op cervixbiopsieën en definitieve cervicale therapieprocedures gerelateerd aan vaccin-HPV-typen in de PPE-populatie

De werkzaamheid van Gardasil 9 ter voorkoming van cervixbiopsieën gerelateerd aan vaccin-HPV-typen bedroeg in vergelijking met het qHPV-vaccin 95,9 % (95 %-BI 92,7; 97,9), met 11/6016 tegenover 262/6018 gevallen. De werkzaamheid van Gardasil 9 ter voorkoming van definitieve cervicale therapieprocedures gerelateerd aan vaccin-HPV-typen (waaronder elektrochirurgische lisexcisieprocedure [LEEP] of conisatie), bedroeg in vergelijking met het qHPV-vaccin 90,7 % (95 %-BI 76,3; 97,0), met 4/6016 tegenover 43/6018 gevallen.

Onderzoeken naar de effectiviteit op de lange termijn
Een subgroep deelnemers wordt gevolgd tot 10-14 jaar na Gardasil 9-vaccinatie, waarbij beoordeling plaatsvindt van de veiligheid, immunogeniciteit en effectiviteit tegen klinische aandoeningen gerelateerd aan de HPV-typen in het vaccin.

In de klinische langetermijnverlengingsonderzoeken Protocol 001 en 002 werd effectiviteit vastgesteld bij de PPE-populatie. De PPE-populatie bestond uit personen:

- die binnen 1 jaar na opname in het onderzoek alle 3 de vaccinaties kregen, zonder grote afwijkingen van het onderzoeksprotocol,
- die voorafgaand aan dosis 1 seronegatief waren voor het/de relevante vaccin-HPV-type(n) en vrouwen van 16 tot en met 26 jaar die voorafgaand aan dosis 1 tot en met 1 maand na dosis 3 (maand 7) PCR-negatief waren voor het/de relevante vaccin-HPV-type(n).

In registratieonderzoek Protocol 001 werden geen gevallen van aan vaccin-HPV-typen gerelateerde hooggradige CIN waargenomen gedurende 13,6 jaar na dosis 3 (mediane follow-up 10,4 jaar) bij vrouwen (n=1628) die 16 tot en met 26 jaar waren ten tijde van de vaccinatie met Gardasil 9.

In verlengingsonderzoek Protocol 002 werden geen gevallen van hooggradige intra-epitheliale neoplasie of genitale wratten waargenomen gedurende 11,0 jaar na dosis 3 (mediane follow-up 10,0 jaar) bij meisjes (n=872) en gedurende 10,6 jaar na dosis 3 (mediane follow-up 9,9 jaar) bij jongens (n=262) die 9 tot en met 15 jaar waren ten tijde van de vaccinatie met Gardasil 9. De incidenties van aan vaccin-HPV-typen gerelateerde 6 maanden persisterende infecties bij meisjes en jongens die werden waargenomen tijdens de studie, zijn respectievelijk 52,4 en 54,6 per 10.000 persoonsjaren. Deze liggen binnen het verwachte incidentiebereik in gevaccineerde cohorten van vergelijkbare leeftijd (gebaseerd op resultaten van eerdere werkzaamheidsonderzoeken van Gardasil 9 en het qHPV-vaccin).

Immunogeniciteit

Er is niet bepaald wat het minimum antilichaamniveau tegen HPV is waarbij er sprake is van een beschermende werkzaamheid.

Aan de hand van typespecifieke immunoassays met typespecifieke standaarden werd voor elk van de vaccin-HPV-typen de immunogeniciteit beoordeeld. Met deze testen werd voor elk HPV-type de hoeveelheid antistoffen tegen neutraliserende epitopen bepaald. De schalen die bij deze testen worden gebruikt, verschillen per HPV-type. Daarom is het niet juist om verschillende typen onderling en met andere testen te vergelijken.

De immuunrespons op Gardasil 9 in maand 7

De immunogeniciteit werd gemeten op basis van (1) het aandeel personen dat seropositief was voor antistoffen tegen het betreffende vaccin-HPV-type, en (2) de geometrisch gemiddelde titer (GMT).

Bij metingen in maand 7 bleek Gardasil 9 een sterke immuunrespons te hebben opgewekt tegen HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33, HPV 45, HPV 52 en HPV 58, in de Protocollen 001, 002, 004, 005, 007 en GDS01C/Protocol 009. In klinische onderzoeken werd voor alle geteste groepen bij 99,2 % tot 100 % van de personen die Gardasil 9 hadden gekregen, in maand 7 seropositiviteit vastgesteld voor antistoffen tegen alle 9 HPV-typen waartegen het vaccin gericht is. De GMT was bij jongens en meisjes hoger dan bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar, en bij jongens hoger dan bij meisjes en vrouwen. Zoals verwacht waren de waargenomen GMT's bij vrouwen van 27 tot en met 45 jaar (Protocol 004) lager dan bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar.

De immuunrespons tegen HPV die in maand 7 werd aangetoond bij jongens/meisjes van 9 tot en met 15 jaar, was vergelijkbaar met de immuunrespons tegen HPV bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar uit de gecombineerde database van immunogeniciteitsonderzoeken met Gardasil 9.

Uit deze immunogeniciteitsoverbrugging wordt geconcludeerd dat Gardasil 9 werkzaam is bij jongens en meisjes van 9 tot en met 15 jaar.

In Protocol 003 waren de GMT's voor antistoffen tegen HPV die in maand 7 werden gemeten bij jongens en mannen (HM) van 16 tot en met 26 jaar, vergelijkbaar met de bij meisjes en vrouwen van 16 tot en met 26 jaar gemeten GMT's voor antistoffen tegen HPV voor de vaccin-HPV-typen. Ook bij MSM van 16 tot en met 26 jaar werd een hoge mate van immunogeniciteit vastgesteld, al was deze lager dan bij HM. De immunogeniciteit bij MSM was vergelijkbaar met die van het qHPV-vaccin. In Protocol 020/GDS07C waren de GMT's voor antistoffen tegen HPV die in maand 7 werden gemeten bij jongens en mannen (HM) van 16 tot en met 26 jaar vergelijkbaar met de GMT's voor antistoffen tegen HPV die werden gemeten bij jongens en mannen (HM) van 16 tot en met 26 jaar die een qHPV-vaccin voor de HPV-typen 6, 11, 16 en 18 toegediend hadden gekregen. Deze bevindingen onderbouwen de werkzaamheid van Gardasil 9 in de mannelijke populatie.

In Protocol 004 waren de GMT's voor antistoffen tegen HPV die in maand 7 werden gemeten bij vrouwen van 27 tot en met 45 jaar non-inferieur aan GMT's voor antistoffen tegen HPV bij meisjes en vrouwen van 16 tot en met 26 jaar voor HPV-typen 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 met GMT-ratio's tussen 0,66 en 0,73. In een post-hoc analyse voor HPV-typen 6 en 11 waren de GMT-ratio's respectievelijk 0,81 en 0,76. Deze resultaten onderbouwen de werkzaamheid van Gardasil 9 bij vrouwen van 27 tot en met 45 jaar.

De duur van de immuunrespons op Gardasil 9

In de verlengde klinische langetermijnfollow-up van de klinische onderzoeken Protocol 001 en 002 werd aanhoudende antistofrespons waargenomen:

- gedurende ten minste 5 jaar bij vrouwen die ten tijde van de vaccinatie met Gardasil 9 16 tot en met 26 jaar waren, was afhankelijk van HPV-type 78 tot 100 % van de deelnemers seropositief. Bij alle deelnemers hield de werkzaamheid echter aan tot het einde van het onderzoek (tot 67 maanden na dosis 3, mediane follow-up van 43 maanden na dosis 3) ongeacht hun seropositiviteitsstatus voor de verschillende vaccin-HPV-typen.
- gedurende ten minste10 jaar bij meisjes en jongens die ten tijde van de vaccinatie met Gardasil 9 9 tot en met 15 jaar waren, was afhankelijk van HPV-type 81 tot 98 % seropositief.

Bewijs voor een anamnestische reactie (immuungeheugen)

Bewijs van een anamnestische reactie werd waargenomen bij gevaccineerde vrouwen die voorafgaand aan de vaccinatie seropositief waren voor relevante HPV-type(n). Bovendien vertoonden vrouwen (n=150) die 3 doses van Gardasil 9 kregen in Protocol 001 en een provocatiedosis 5 jaar later

een snelle en sterke anamnestische respons die de anti-HPV GMT's, waargenomen 1 maand na dosis 3, overschreed.

Toediening van Gardasil 9 aan personen die in het verleden gevaccineerd zijn met het qHPV-vaccin

In Protocol 006 werd de immunogeniciteit van Gardasil 9 beoordeeld bij 921 bij meisjes en vrouwen (van 12 tot en met 26 jaar) die in het verleden gevaccineerd waren met het qHPV-vaccin. Bij de personen die Gardasil 9 kregen na toediening van 3 doses van het qHPV-vaccin, werd een interval van ten minste 12 maanden gehanteerd tussen de laatste vaccinatie met het qHPV-vaccin en de start van de uit drie doses bestaande vaccinatiereeks met Gardasil 9 (dit interval varieerde van ongeveer 12 tot 36 maanden).

Bij personen uit de per-protocolpopulatie die Gardasil 9 hadden gekregen, varieerde de seropositiviteit met betrekking tot de vaccin-HPV-typen in maand 7 van 98,3 - 100 %. De GMT's met betrekking tot de HPV-typen 6, 11, 16 en 18 waren hoger dan in de populatie deelnemers die niet in het verleden in andere onderzoeken een qHPV-vaccin hadden gekregen, terwijl voor wat betreft de HPV-typen 31, 33, 45, 52 en 58 juist lagere GMT's werden gevonden. De klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend.

Immunogeniciteit bij personen met een hiv-infectie

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd met Gardasil 9 bij personen met een hiv-infectie.

De veiligheid en immunogeniciteit van het qHPV-vaccin zijn vastgelegd in een onderzoek waaraan 126 hiv-geïnfecteerde personen van 7 tot en met 12 jaar deelnamen die bij aanvang een CD4-percentage hadden van ≥ 15, en van wie degenen met een CD4-percentage van < 25 ten minste 3 maanden behandelingen hadden ondergaan met hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART). Van de deelnemers kregen er 96 het qHPV-vaccin. Seroconversie van alle vier de antigenen trad op bij meer dan 96 % van de deelnemers. De GMT's waren enigszins lager dan de GMT's die in andere onderzoeken gerapporteerd waren voor personen van dezelfde leeftijd zonder hiv-infectie. De klinische relevantie van de lagere respons is onbekend. Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met dat van personen zonder hiv-infectie in andere onderzoeken. Het CD4-percentage en de hiv-RNA-plasmaspiegel werden niet beïnvloed door vaccinatie.

Immuunrespons op Gardasil 9 met een schema van 2 doses bij personen van 9 tot en met 14 jaar

In Protocol 010 werd de HPV-antistofrespons op de 9 HPV-typen na vaccinatie met Gardasil 9 gemeten in de volgende cohorten: meisjes en jongens van 9 tot en met 14 jaar die 2 doses kregen met een interval van 6 maanden of 12 maanden (+/- 1 maand); meisjes van 9 tot en met 14 jaar die 3 doses kregen (op 0, 2, 6 maanden); en vrouwen van 16 tot en met 26 jaar die 3 doses kregen (op 0, 2, 6 maanden).

Een maand na de laatste dosis van de toegewezen vaccinatiereeks, was tussen 97,9 % en 100 % van de deelnemers in alle groepen seropositief geworden voor antistoffen tegen de 9 vaccin-HPV-typen. De GMT's waren hoger bij meisjes en jongens die 2 doses Gardasil 9 hadden gekregen (op ofwel 0 en 6 maanden, ofwel 0 en 12 maanden) dan bij de vrouwen en meisjes van 16 tot en met 26 jaar die 3 doses Gardasil 9 hadden gekregen (op 0, 2 en 6 maanden) voor elk van de 9 vaccin-HPV-typen. Uit deze immunogeniciteitsoverbrugging wordt geconcludeerd dat een schema van 2 doses Gardasil 9 werkzaam is bij meisjes en jongens van 9 tot en met 14 jaar.

In hetzelfde onderzoek waren bij meisjes en jongens van 9 tot en met 14 jaar de GMT's één maand na de laatste dosis voor sommige vaccintypen na een schema met 2 doses numeriek lager dan na een schema met 3 doses (d.w.z. HPV-typen 18, 31, 45 en 52 na 0, 6 maanden en HPV-type 45 na 0, 12 maanden). De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

Bij jongens en meisjes die 2 doses met een interval van 6 of 12 maanden (+/- 1 maand) kregen werd een aanhoudende antilichaamrespons aangetoond tot en met maand 36; afhankelijk van HPV-type, 81 % tot 99 % van de jongens en meisjes die 2 doses kregen met een interval van 6 maanden en 88 % tot 100 % van de jongens en meisjes die 2 doses kregen met een interval van 12 maanden was seropositief. Op maand 36 bleven de GMT's in jongens en meisjes van 9 tot en met 14 jaar die 2 doses kregen met een interval van 6 maanden (+/- 1 maand) non-inferieur aan GMT's bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar die 3 doses kregen van Gardasil 9.

In een klinisch onderzoek werd aanhoudende antilichaamrespons aangetoond voor ten minste 10 jaar bij meisjes van 9 tot en met 13 jaar die 2 doses qHPV-vaccin kregen.

De beschermingsduur van een schema van 2 doses Gardasil 9 is niet vastgesteld.

Zwangerschap

Er zijn geen specifieke onderzoeken met Gardasil 9 bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma voor Gardasil 9 werd het qHPV-vaccin gebruikt als werkzaam vergelijkingsmiddel.

Tijdens de klinische ontwikkeling van Gardasil 9 werd door 2586 vrouwen (1347 in de Gardasil 9-groep en 1239 in de qHPV-vaccingroep) ten minste één zwangerschap gemeld. Het type anomalieën en het aandeel zwangerschappen met een ongunstige uitkomst was voor Gardasil 9-gebruikers en qHPV-vaccingebruikers vergelijkbaar, en in lijn met die in de algemene populatie (zie rubriek 4.6).

Preventie van juveniele recidiverende respiratoire papillomatose (juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis [JoRRP]) door vaccinatie van meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd

JoRRP wordt veroorzaakt door een infectie van de bovenste luchtwegen. Het ontstaat voornamelijk door HPV-types 6 en 11 die van moeder op kind worden overgedragen tijdens de bevalling. Observationele onderzoeken in de VS en Australië hebben aangetoond dat sinds de introductie van het qHPV-vaccin in 2006 de incidentie van JoRRP op populatieniveau is gedaald.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een toxiciteitsonderzoek naar herhaalde toediening bij ratten, waarbij ook gekeken werd naar toxiciteit bij eenmalige toediening en lokale tolerantie, kwamen geen bijzondere risico's voor de mens aan het licht.

Toediening van Gardasil 9 aan vrouwelijke ratten had geen effect op het voortplantingsvermogen, de vruchtbaarheid of de embryonale/foetale ontwikkeling.

Toediening van Gardasil 9 aan vrouwelijke ratten had geen effect op de ontwikkeling, het gedrag, het reproductiviteit of de vruchtbaarheid van de nakomelingen. Tijdens de dracht en het zogen werden antistoffen tegen alle 9 HPV-typen op de nakomelingen overgedragen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Histidine
Polysorbaat 80 (E433)
Borax (E285)
Water voor injecties

Voor adjuvans, zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Gardasil 9 suspensie voor injectie
Gardasil 9 suspensie voor injectie in een multidoseringscontainer
Gardasil 9 suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit

3 jaar.

Gardasil 9 suspensie voor injectie in een multidoseringscontainer

Na openen

Het wordt aangeraden om het vaccin direct na openen te gebruiken. Het vaccin moet bewaard worden in een koelkast (2 °C - 8 °C) als het niet direct gebruikt wordt. Als het vaccin niet binnen 6 uur wordt gebruikt, moet het weggegooid worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gardasil 9 suspensie voor injectie
Gardasil 9 suspensie voor injectie in een multidoseringscontainer
Gardasil 9 suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon, de multidoseringscontainer of de voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gardasil 9 dient zo snel mogelijk na het uit de koelkast halen te worden toegediend.

Gegevens over de stabiliteit duiden erop dat de componenten van het vaccin 96 uur stabiel blijven bij een bewaartemperatuur van 8 °C tot 40 °C of 72 uur bij een bewaartemperatuur van 0 °C tot 2 °C. Aan het eind van deze periode dient Gardasil 9 te worden gebruikt of te worden weggegooid. Deze gegevens zijn uitsluitend bedoeld als leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in geval van tijdelijke bewaring boven of onder de vermelde bewaartemperatuur.

Gardasil 9 suspensie voor injectie in een multidoseringscontainer

Zie rubriek 6.3 voor de bewaarcondities na het openen van dit middel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Gardasil 9 suspensie voor injectie:

0,5 ml suspensie in een injectieflacon (glas) voor één dosis (0,5 ml per dosis) met stop (gehalogeneerd butylrubber) en plastic flip-off dop (met aluminium klembandje) in een verpakkingsgrootte van 1.

Gardasil 9 suspensie voor injectie in een multidoseringscontainer

1 ml suspensie in een multidoseringscontainer (glas) met 2 doses (0,5 ml per dosis) met stop (gehalogeneerd butylrubber) en plastic flip-off dop (met aluminium klembandje) in een verpakkingsgrootte van 10.

Gardasil 9 suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit:

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (glas) (0,5 ml per dosis) met zuigerstop (met gesiliconeerd FluroTec bekleed broombutylelastomeer) en een kapje (synthetisch mengsel van isopreen en broombutyl) voor de tip in verpakkingsgrootten van 1 of 10 met naalden of in een verpakkingsgrootte van 10 zonder naalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gardasil 9 suspensie voor injectie:

- Gardasil 9 kan er voorafgaand aan het schudden uitzien als een heldere vloeistof met een witte neerslag.
- Voorafgaand aan gebruik goed schudden teneinde een suspensie te verkrijgen. Na goed schudden is Gardasil 9 een witte, troebele vloeistof.
- Controleer de suspensie voorafgaand aan toediening visueel op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Gooi het vaccin weg als er deeltjes in aanwezig zijn en/of als het verkleurd blijkt te zijn.
- Bij gebruik van een flacon met een enkele dosis: trek met behulp van een steriele naald en spuit de vaccindosis van 0,5 ml op uit de injectieflacon met de enkelvoudige dosis
- Bij gebruik van een multidoseringscontainer: trek met behulp van een steriele naald en spuit de vaccindosis van 0,5 ml op uit de multidoseringscontainer. Elke dosis van 0,5 ml moet worden opgetrokken met een steriele naald en spuit. Er moeten voorzorgmaatregelen worden genomen om besmetting van de inhoud te voorkomen.
- Injecteer het vaccin onmiddellijk intramusculair (IM), bij voorkeur ter hoogte van de musculus deltoideus in de bovenarm of in het hogere anterolaterale gebied van de dij.
- Het vaccin dient te worden gebruikt zoals het wordt geleverd. De volledige aanbevolen dosis van het vaccin dient te worden gebruikt.

Gardasil 9 suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit:

- Gardasil 9 kan er voorafgaand aan het schudden uitzien als een heldere vloeistof met een witte neerslag.
- Voorafgaand aan gebruik goed schudden om een suspensie te verkrijgen. Na goed schudden is Gardasil 9 een witte, troebele vloeistof.
- Controleer de suspensie voorafgaand aan toediening visueel op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Gooi het vaccin weg als er deeltjes in aanwezig zijn en/of als het verkleurd blijkt te zijn.
- Kies op basis van de lengte en het gewicht van uw patiënt de juiste naald voor een geslaagde intramusculaire (IM) toediening.
- De verpakking met naalden bevat twee naalden van verschillende lengte per spuit.
- Bevestig de naald door rechtsom te draaien tot de naald stevig op de spuit vastzit. Dien de volledige dosis toe volgens het standaardprotocol.
- Injecteer het vaccin onmiddellijk intramusculair (IM), bij voorkeur ter hoogte van de musculus deltoideus in de bovenarm of in het hogere anterolaterale gebied van de dij.
- Het vaccin dient te worden gebruikt zoals het wordt geleverd. De volledige aanbevolen dosis van het vaccin dient te worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gardasil 9 suspensie voor injectie

EU/1/15/1007/001

Gardasil 9 suspensie voor injectie in een multidoseringscontainer

EU/1/15/1007/005

Gardasil 9 suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/15/1007/002
EU/1/15/1007/003
EU/1/15/1007/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juni 2015
Datum van laatste verlenging: 16 januari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.