

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gardasil 9 suspensie voor injectie.

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

<sup>1</sup> Humaan papillomavirus = HPV.

<sup>2</sup> L1-eiwit in de vorm van virusachtige deeltjes, geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stam 1895)) door recombinant-DNA-technologie.

<sup>3</sup> Geadsorbeerd op amorf aluminiumhydroxyfosfaatsulfaatadjuvans (0,5 milligram Al).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

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 (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 vaccinatierreeks ook af te maken met Gardasil 9 (zie rubriek 4.4).

De behoefte aan een booster dosis is niet vastgesteld.

Er zijn voor Gardasil 9 geen onderzoeken met een vaccinatierreeks 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 oftewel Silgard), verder aangeduid als 'qHPV-vaccin', kunnen gevaccineerd worden met 3 doses Gardasil 9 (zie rubriek 5.1).

#### *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).

#### *Vrouwen $\geq$ 27 jaar*

De veiligheid en werkzaamheid van Gardasil 9 bij vrouwen vanaf 27 jaar zijn niet vastgesteld.

### 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 één 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**

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 (zie rubriek 5.1).

Vaccinatie is geen substituuut 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 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.

#### **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

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt er niet op dat Gardasil 9 misvormend of foetaal/neonataal toxisch is (zie rubriek 5.1).

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

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. 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 profiel van ongewenste ervaringen onder vrouwen die borstvoeding gaven, vergelijkbaar te zijn met het profiel daarvan onder vrouwen uit de algehele veiligheidspopulatie. Bij zuigelingen die tijdens de vaccinatieperiode borstvoeding hadden gekregen, werden geen vaccingerelateerde ernstige ongewenste ervaringen 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**

#### A. 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.

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.

#### B. Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

##### Klinische onderzoeken

De bijwerkingen die werden aangemerkt als ten minste mogelijk verband houdend met de vaccinatie, zijn ingedeeld naar frequentie.

Hierbij zijn de volgende frequentieaanduidingen gebruikt:

- Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )
- Vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Tabel 1: Na toediening van Gardasil 9 opgetreden bijwerkingen die tijdens klinische onderzoeken voorkwamen met een frequentie van ten minste 1,0%

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Op de injectieplaats: pijn, zwelling, erytheem
	Vaak	Pyrexie, vermoeidheid Op de injectieplaats: pruritus, bloeditstorting

In een klinisch onderzoek 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 patiënten werden de bijwerkingen aangeduid als licht tot matig van intensiteit (zie rubriek 4.5).

#### Postmarketingervaring

De onderstaande ongewenste ervaringen werden na de goedkeuring van het qHPV-vaccin spontaan gemeld na het gebruik van dat vaccin, en zouden na het in de handel komen van Gardasil 9 ook gezien kunnen worden. 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.

Infecties en parasitaire aandoeningen: cellulitis op de injectieplaats.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: idiopathische trombocytopenische purpura, lymfadenopathie.

Immuunsysteemaandoeningen: overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties, bronchospasme en urticaria.

Zenuwstelselaandoeningen: acute gedissemineerde encefalomyelitis, syndroom van Guillain-Barré, syncope die soms gepaard gaat met tonisch-klonische bewegingen.

Maagdarmsstelselaandoeningen: braken.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: artralgie, myalgie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: asthenie, rillingen, malaise.

#### 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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel.

Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

### **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 capsid-L1-eiwit van dezelfde vier HPV-typen waar het qHPV-vaccin Gardasil oftewel Silgard 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.

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:

- 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 en mannen van 16 tot en met 26 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 het qHPV-vaccin

### **Werkzaamheid bij vrouwen en mannen van 16 tot en met 26 jaar**

De werkzaamheid werd beoordeeld in 6 placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde klinische fase II- en fase III-onderzoeken waaraan 28.413 personen deelnamen (20.541 meisjes en vrouwen van 16 tot en met 26 jaar, en 4055 jongens en mannen van 16 tot en met 26 jaar, 3817 vrouwen van 24 tot en met 45 jaar). Het qHPV-vaccin bleek effectief in het verminderen van de incidentie van aan vaccin-HPV-type 6, 11, 16 of 18 gerelateerde CIN (alle graden samen, inclusief CIN 2/3), AIS, genitale wratten, VIN 2/3 en VaIN 2/3 onder de meisjes en vrouwen die in de uitgangssituatie PCR-negatief en seronegatief waren (tabel 2). Het qHPV-vaccin bleek effectief in het verminderen van de incidentie van aan vaccin-HPV-type 6 en 11 gerelateerde genitale wratten onder jongens en mannen die in de uitgangssituatie PCR-negatief en seronegatief waren. Werkzaamheid tegen peniele/perineale/perianale intra-epitheliale neoplasie (PIN) van graad 1/2/3 of penis-/perineaal/periaanaal carcinoom werd niet aangetoond, omdat het aantal gevallen te klein was om statistische significantie te bereiken (tabel 2). Het qHPV-vaccin bleek effectief in het verlagen van de incidentie van aan vaccin-HPV-type 6, 11, 16 en 18 gerelateerde anale intra-epitheliale neoplasie (AIN) van graad 2 en graad 3 onder jongens en mannen die in de uitgangssituatie PCR-negatief en seronegatief waren (tabel 2).

Tabel 2: Analyse van de werkzaamheid van het qHPV-vaccin in de PPE\* -populatie voor vaccin-HPV-typen

Ziektegerelateerde uitkomstmaten	qHPV		Placebo		Werkzaamheidspercentage (95%-BI)
	N	Aantal gevallen	N	Aantal gevallen	
<b>Meisjes en vrouwen van 16 tot en met 26 jaar<sup>†</sup></b>					
Aan HPV 16 of 18 gerelateerde CIN 2/3 of AIS**	8493	2	8464	112	98,2 (93,5; 99,8)
Aan HPV 6, 11, 16 of 18 gerelateerde CIN (CIN 1, CIN 2/3) of AIS	7864	9	7865	225	96,0 (92,3; 98,2)
Aan HPV 6, 11, 16 of 18 gerelateerde VIN 2/3	7772	0	7744	10	100,0 (67,2; 100,0)
Aan HPV 6, 11, 16 of 18 gerelateerde VaIN 2/3	7772	0	7744	9	100,0 (55,4; 100,0)
Aan HPV 6, 11, 16 of 18 gerelateerde genitale wratten	7900	2	7902	193	99,0 (96,2; 99,9)
<b>Jongens en mannen van 16 tot en met 26 jaar</b>					
Uitwendige aan HPV 6, 11, 16 of 18 gerelateerde genitale laesies***	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Aan HPV 6, 11, 16 of 18 gerelateerde genitale wratten***	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
Aan HPV 6, 11, 16 of 18 gerelateerde PIN 1/2/3***	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)
Aan HPV 6, 11, 16 of 18 gerelateerde AIN 2/3****	194	3	208	13	74,9 (8,8; 95,4)

\*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 en tot en met 1 maand na dosis 3 (maand 7) naïef (PCR-negatief en seronegatief) waren voor het/de betreffende HPV-type(n) (type 6, 11, 16 en 18).

<sup>†</sup>Analyses van de verschillende onderzoeken samen waren prospectief gepland, en hiervoor werden vergelijkbare toelatingscriteria voor de deelnemers gehanteerd.

N = aantal personen met minstens 1 follow-upbezoek na maand 7.

BI = betrouwbaarheidsinterval.

\*\*Patiënten werden gedurende maximaal 4 jaar gevolgd (mediaan 3,6 jaar)

\*\*\*Mediane duur van follow-up 2,4 jaar

\*\*\*\*Mediane duur van follow-up was 2,15 jaar

### Werkzaamheid bij vrouwen van 24 tot en met 45 jaar

De werkzaamheid van het qHPV-vaccin bij vrouwen van 24 tot en met 45 jaar werd beoordeeld in één placebogecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd klinisch fase III-onderzoek (Protocol 019, FUTURE III) waaraan in totaal 3817 vrouwen deelnamen.

In de PPE-populatie bedroeg de werkzaamheid van het qHPV-vaccin voor wat betreft de gecombineerde incidentie van 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). De werkzaamheid van het qHPV-vaccin voor wat betreft de gecombineerde incidentie van aan HPV 16 of 18 gerelateerde persisterende infectie, genitale wratten, vulvaire en vaginale laesies, CIN van welke graad dan ook, AIS en cervixcarcinoom, bedroeg 84,7% (95%-BI: 67,5; 93,7).



## Onderzoeken naar de werkzaamheid op lange termijn

Momenteel wordt een subgroep deelnemers gevolgd tot 10-14 jaar na de qHPV-vaccinatie, waarbij beoordeling plaatsvindt van de veiligheid, de immunogeniciteit en de bescherming tegen aan HPV-type 6/11/16/18 gerelateerde klinische aandoeningen.

Er is een aanhoudende antistofrespons (na dosis 3) vastgesteld gedurende 10 jaar bij adolescenten die ten tijde van de vaccinatie 9 tot en met 15 jaar waren, gedurende 9 jaar bij vrouwen die ten tijde van de vaccinatie 16 tot en met 23 jaar waren, gedurende 6 jaar bij mannen die ten tijde van de vaccinatie 16 tot en met 26 jaar waren en gedurende 8 jaar bij vrouwen die ten tijde van de vaccinatie 24 tot en met 45 jaar waren.

In het langetermijnverlengingsregistratieonderzoek voor vrouwen van 16 tot en met 23 jaar, gevaccineerd met het qHPV-vaccin in het basisonderzoek (n=1984), werden geen gevallen van HPV-ziekten (HPV-typen 6/11/16/18-gerelateerde hooggradige CIN) waargenomen tot ongeveer 10 jaar na vaccinatie. In dit onderzoek werd een duurzame bescherming tot ongeveer 8 jaar statistisch significant aangetoond.

In klinische langetermijnverlengingsonderzoeken werd na dosis 3 bescherming 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, bij wie zich geen grote afwijkingen van het onderzoeksprotocol voordeden,
- 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).

In deze verlengingsonderzoeken werden geen gevallen van hooggradige intra-epitheliale neoplasie en geen gevallen van genitale wratten waargenomen bij personen die het qHPV-vaccin kregen tijdens het basisonderzoek:

- gedurende 10,7 jaar bij meisjes (n=369) en gedurende 10,6 jaar bij jongens (n=326) die ten tijde van de vaccinatie 9 tot en met 15 jaar waren (mediane follow-up van respectievelijk 10,0 jaar en 9,9 jaar);
- gedurende 9,6 jaar bij mannen (n=918) die ten tijde van de vaccinatie 16 tot en met 26 jaar waren (mediane follow-up van 8,5 jaar); en
- gedurende 8,4 jaar bij vrouwen (=684) die ten tijde van de vaccinatie 24 tot en met 45 jaar waren (mediane follow-up van 7,2 jaar).

## Werkzaamheid bij personen met een HIV-infectie

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

## Klinische onderzoeken met Gardasil 9

In acht 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 (1103 heteroseksuele mannen [HM], 313 mannen die seks hebben met mannen [MSM] en 1099 vrouwen kregen Gardasil 9).

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**

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 statische 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.

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\*-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 <sup>§</sup> /ml	N (n)	GMT (95%-BI) mMU <sup>§</sup> /ml	GMT Ratio	(95%-BI) <sup>#</sup>
<b>Antistoffen tegen HPV 6</b>						
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) <sup>¶</sup>
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) <sup>¶</sup>
<b>Antistoffen tegen HPV 11</b>						
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) <sup>¶</sup>
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) <sup>¶</sup>
<b>Antistoffen tegen HPV 16</b>						
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) <sup>¶</sup>
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) <sup>¶</sup>
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) <sup>¶</sup>
<b>Antistoffen tegen HPV 18</b>						
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) <sup>¶</sup>
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) <sup>¶</sup>
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) <sup>¶</sup>

\*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).

<sup>§</sup>mMU = milli-Merck-eenheden.

<sup>¶</sup>p-waarde < 0,001.

<sup>#</sup>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<sup>‡</sup>-populatie vrouwen van 16 tot en met 26 jaar

Ziekte-eindpunt	Gardasil 9 N = 7099		qHPV-vaccin N = 7105		Werkzaamheidspercentage* * (95%-BI)
	n	Aantal gevallen n*	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 vaginacarcinoom <sup>a</sup>	6016	1	6017	38	97,4 (85,0; 99,9)
Aan HPV 31, 33, 45, 52 of 58 gerelateerde CIN 2/3 of AIS <sup>a</sup>	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 <sup>§</sup>	5941	41	5955	946	96,0 (94,6; 97,1)
Aan HPV 31, 33, 45, 52 of 58 gerelateerde persisterende infectie gedurende ≥ 12 maanden <sup>¶</sup>	5941	23	5955	657	96,7 (95,1; 97,9)
Aan HPV 31, 33, 45, 52 of 58 gerelateerde 'ASC-US' hrHPV-positieve Pap <sup>#</sup> -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 <sup>†</sup>	6013	4	6014	41	90,2 (75,0; 96,8)

<sup>‡</sup>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.

<sup>§</sup>Persisterende infectie aangetoond in monsters die waren afgenomen bij twee of meer opeenvolgende bezoeken met een tussentijd van 6 maanden (bezoekvenster van ±1 maand).

<sup>¶</sup>Persisterende infectie aangetoond in monsters die waren afgenomen bij drie of meer opeenvolgende bezoeken met een tussentijd van 6 maanden (bezoekvenster van ±1 maand).

<sup>#</sup>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).

<sup>a</sup>In de PPE-populatie werden geen gevallen van cervixcarcinoom, VIN 2/3, vulvacarcinoom en vaginacarcinoom vastgesteld.

<sup>†</sup> Elektrochirurgische lisexcisieprocedure ('loop electrosurgical excision procedure'; LEEP) of conisatie.

## **Aanvullende beoordelingen van de werkzaamheid van Gardasil 9 tegen de HPV-typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58**

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 cervixandoeningen veroorzaakt door de HPV-typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 in de PPE-populatie**

De werkzaamheid van Gardasil 9 tegen aan HPV-typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 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 HPV-typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 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 HPV-typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 in de PPE-populatie**

De werkzaamheid van Gardasil 9 ter voorkoming van cervixbiopsieën gerelateerd aan HPV-typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 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 HPV-typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 (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.

### **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, 005, 007 en GDS01C/Protocol 009 (tabel 5). In klinische onderzoeken werd voor alle geteste groepen bij 99,6% 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.

Tabel 5: Samenvatting van de in maand 7 met de cLIA-test gemeten geometrisch gemiddelde titers van antistoffen tegen HPV in de PPI\*-populatie

Populatie	N	n	GMT (95%-BI) mMU <sup>§</sup> /ml
<b>Antistoffen tegen HPV 6</b>			
Meisjes van 9 tot en met 15 jaar	2805	2349	1744,6 (1684,7; 1806,7)
Jongens van 9 tot en met 15 jaar	1239	1055	2085,3 (1984,2; 2191,6)
Vrouwen van 16 tot en met 26 jaar	7260	4321	893,7 (873,5; 914,3)
<b>Antistoffen tegen HPV 11</b>			
Meisjes van 9 tot en met 15 jaar	2805	2350	1289,7 (1244,3; 1336,8)
Jongens van 9 tot en met 15 jaar	1239	1055	1469,2 (1397,7; 1544,4)
Vrouwen van 16 tot en met 26 jaar	7260	4327	669,3 (653,6; 685,4)
<b>Antistoffen tegen HPV 16</b>			
Meisjes van 9 tot en met 15 jaar	2805	2405	7159,9 (6919,7; 7408,5)
Jongens van 9 tot en met 15 jaar	1239	1076	8444,9 (8054,2; 8854,5)
Vrouwen van 16 tot en met 26 jaar	7260	4361	3159,0 (3088,6; 3231,1)
<b>Antistoffen tegen HPV 18</b>			
Meisjes van 9 tot en met 15 jaar	2805	2420	2085,5 (2002,2; 2172,3)
Jongens van 9 tot en met 15 jaar	1239	1074	2620,4 (2474,3; 2775,2)
Vrouwen van 16 tot en met 26 jaar	7260	4884	809,9 (789,2; 831,1)
<b>Antistoffen tegen HPV 31</b>			
Meisjes van 9 tot en met 15 jaar	2805	2397	1883,3 (1811,3; 1958,1)
Jongens van 9 tot en met 15 jaar	1239	1069	2173,5 (2057,0; 2296,6)
Vrouwen van 16 tot en met 26 jaar	7260	4806	664,8 (647,4; 682,6)
<b>Antistoffen tegen HPV 33</b>			
Meisjes van 9 tot en met 15 jaar	2805	2418	960,6 (927,5; 994,9)
Jongens van 9 tot en met 15 jaar	1239	1076	1178,6 (1120,9; 1239,4)
Vrouwen van 16 tot en met 26 jaar	7260	5056	419,2 (409,6; 429,1)
<b>Antistoffen tegen HPV 45</b>			
Meisjes van 9 tot en met 15 jaar	2805	2430	728,7 (697,6; 761,2)
Jongens van 9 tot en met 15 jaar	1239	1079	841,7 (790,0; 896,7)
Vrouwen van 16 tot en met 26 jaar	7260	5160	254,1 (247,0; 261,5)
<b>Antistoffen tegen HPV 52</b>			
Meisjes van 9 tot en met 15 jaar	2805	2426	978,2 (942,8; 1015,0)
Jongens van 9 tot en met 15 jaar	1239	1077	1062,2 (1007,2; 1120,2)
Vrouwen van 16 tot en met 26 jaar	7260	4792	382,4 (373,0; 392,0)
<b>Antistoffen tegen HPV 58</b>			
Meisjes van 9 tot en met 15 jaar	2805	2397	1306,0 (1259,8; 1354,0)
Jongens van 9 tot en met 15 jaar	1239	1072	1545,8 (1470,6; 1624,8)
Vrouwen van 16 tot en met 26 jaar	7260	4818	489,2 (477,5; 501,2)

\* 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.

cLIA = 'competitive Luminex immunoassay'.

BI = betrouwbaarheidsinterval.

GMT = geometrisch gemiddelde titer.

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.

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 HPV-typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58. 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.

Er is geen onderzoek verricht bij vrouwen van boven de 26 jaar. Bij vrouwen van 27 tot en met 45 jaar wordt voor de 4 oorspronkelijke HPV-typen verwacht dat Gardasil 9 werkzaam is. Deze verwachting is gebaseerd op (1) de goede werkzaamheid van het qHPV-vaccin bij vrouwen van 16 tot en met 45 jaar, en (2) de vergelijkbare immunogeniciteit van Gardasil 9 en het qHPV-vaccin bij meisjes en vrouwen van 9 tot en met 26 jaar.

### **De duur van de immuunrespons op Gardasil 9**

Bij een subgroep personen wordt onderzocht hoelang de antistofrespons na een compleet vaccinatieschema met Gardasil 9 aanhoudt. Deze personen worden tot minstens 10 jaar na de vaccinatie gevolgd, waarbij beoordeling plaatsvindt van de veiligheid, immunogeniciteit en werkzaamheid.

Bij jongens en meisjes van 9 tot en met 15 jaar (Protocol 002) is aangetoond dat de antistofrespons ten minste 3 jaar aanhoudt; afhankelijk van het HPV-type werd bij 93-99% van deze personen seropositiviteit vastgesteld.

Bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar (Protocol 001) is aangetoond dat de antistofrespons ten minste 3,5 jaar aanhoudt; afhankelijk van het HPV-type werd bij 78-98% van deze personen seropositiviteit vastgesteld. Bij alle deelnemers, ongeacht hun seropositiviteitsstatus voor de verschillende vaccin-HPV-typen, hield de werkzaamheid stand tot het einde van het onderzoek (tot 67 maanden na dosis 3; mediane follow-upduur van 43 maanden na dosis 3).

De GMT's voor HPV-typen 6, 11, 16 en 18 waren numeriek vergelijkbaar voor deelnemers die het qHPV-vaccin hadden gekregen en deelnemers die Gardasil 9 hadden gekregen gedurende ten minste 3,5 jaar.

### **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 vaccinatierreeks 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 HPV-typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 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.

### **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-types 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 vaccinatierreeks, was tussen 97,9% en 100% van de deelnemers in alle groepen seropositief geworden voor antistoffen tegen de 9 vaccin-HPV-types. 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-types. 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 vaccintypes 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.

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-vaccingebbruikers vergelijkbaar, en in lijn met die in de algemene populatie.

### **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  
L-histidine  
Polysorbaat 80  
Natriumboraat  
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**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

#### Gardasil 9 suspensie voor injectie:

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon 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 bij een bewaartemperatuur van 8°C tot 25°C of van 0°C tot 2°C, 72 uur lang stabiel blijven. 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 voorgevulde spuit:

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. 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 bij een bewaartemperatuur van 8°C tot 25°C of van 0°C tot 2°C, 72 uur lang stabiel blijven. 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.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### Gardasil 9 suspensie voor injectie:

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

### Gardasil 9 suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit:

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

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.
- Trek met behulp van een steriele naald en spuit de vaccindosis van 0,5 ml op uit de injectieflacon met de enkelvoudige dosis
- Injecteer het vaccin onmiddellijk intramusculair (i.m.), 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.

### 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 de voorgevulde spuit 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.
- De verpakking bevat twee naalden van verschillende lengte. Kies op basis van de lengte en het gewicht van uw patiënt de juiste naald voor een geslaagde intramusculaire (i.m.) toediening.

- 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 (i.m.), 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**

Sanofi Pasteur MSD SNC  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Frankrijk

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juni 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

{05/2016}

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