

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gardasil suspensie voor injectie.

Humaan papillomavirusvaccin [typen 6, 11, 16, 18] (recombinant, geadsorbeerd).

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) bevat ongeveer:

Humaan papillomavirus1 type 6 L1 eiwit ^{2,3}	20 microgram
Humaan papillomavirus1 type 11 L1 eiwit ^{2,3}	40 microgram
Humaan papillomavirus1 type 16 L1 eiwit ^{2,3}	40 microgram
Humaan papillomavirus1 type 18 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 aluminiumhydroxyfosfaat sulfaat adjuvans (0,225 milligram Al).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Vóór het schudden kan Gardasil er als een heldere vloeistof met een witte neerslag uitzien. Na goed schudden is Gardasil een witte, troebele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Gardasil is een vaccin voor gebruik vanaf de leeftijd van 9 jaar ter preventie van:

- premaligne genitale laesies (cervicaal, vulvair en vaginaal), premaligne anale laesies, baarmoederhalskankers en anale kankers veroorzaakt door bepaalde oncogene Humaan Papillomavirus (HPV) typen
- genitale wratten (*condylomata acuminata*) veroorzaakt door specifieke HPV typen.

Zie rubrieken 4.4 en 5.1 voor belangrijke informatie over de gegevens die deze indicatie ondersteunen.

Het gebruik van Gardasil dient te gebeuren in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen van 9 tot en met 13 jaar Gardasil mag worden toegediend volgens een schema van 2 doses (0,5 ml op 0 en 6 maanden) (zie rubriek 5.1).

Als de tweede vaccindosis eerder dan 6 maanden na de eerste dosis wordt toegediend, moet altijd een derde dosis worden toegediend.

Gardasil kan ook worden toegediend volgens een schema van 3 doses (0,5 ml op 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 14 jaar en ouder

Gardasil dient te worden toegediend volgens een schema van 3 doses (0,5 ml op 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 moet in overeenstemming zijn met de officiële aanbevelingen.

Pediatische patiënten

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

Personen die een eerste dosis Gardasil krijgen, wordt aanbevolen de vaccinatierreeks met Gardasil te voltooien (zie rubriek 4.4).

De behoefte aan een booster dosis is niet vastgesteld.

Wijze van toediening

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

Gardasil mag niet intravasculair worden geïnjecteerd. Subcutane noch intradermale toediening werden bestudeerd en worden dan ook niet aanbevolen (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor een van de hulpstoffen.

Personen die na toediening van een dosis Gardasil symptomen ontwikkelen die op overgevoeligheid wijzen, mogen geen volgende doses van Gardasil toegediend krijgen.

Bij personen die aan een acute ernstige ziekte lijden, gepaard gaand met koorts, dient de toediening van Gardasil te worden uitgesteld. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals een milde hogere luchtweg infectie of matige koorts, vormt echter geen contra-indicatie voor immunisatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Zoals met alle injecteerbare vaccins, dient adequate medische behandeling 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, ongeacht welke vaccinatie dan ook, 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.

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

Gardasil beschermt alleen tegen ziekten die worden veroorzaakt door HPV-typen 6, 11, 16 en 18 en in beperkte mate tegen ziekten die worden veroorzaakt door aan deze typen gerelateerde typen (zie rubriek 5.1). Daarom dient men geschikte voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen te blijven gebruiken.

Gardasil is alleen voor profylactisch gebruik en heeft geen effect op actieve HPV-infecties of al aanwezige klinische ziekte veroorzaakt door HPV. Van Gardasil werd niet aangetoond dat het een therapeutisch effect heeft. Daarom is het vaccin niet bedoeld voor de behandeling van cervixkanker, hooggradige cervicale, vulvaire en vaginale dysplastische laesies of genitale wratten. Het is ook niet bedoeld ter preventie van progressie van andere vastgestelde HPV-gerelateerde laesies.

Gardasil voorkomt geen laesies ten gevolge van een vaccin HPV-type bij personen die op het moment van vaccinatie met dit HPV-type zijn besmet (zie rubriek 5.1).

Bij het gebruik van Gardasil bij volwassen vrouwen dient rekening te worden gehouden met de geografische variabiliteit in prevalentie van HPV-typen.

Vaccinatie is geen substituuut voor de routinematige cervicale screening. Aangezien geen enkel vaccin 100% effectief is en Gardasil geen bescherming biedt tegen alle HPV-typen of tegen bestaande HPV-infecties, blijft routinematige cervicale screening uitermate belangrijk en moeten de lokale aanbevelingen opgevolgd worden.

De veiligheid en immunogeniciteit van het vaccin zijn beoordeeld bij personen van 7 tot 12 jaar met een bekende infectie met het Humaan Immunodeficiëntievirus (HIV) (zie rubriek 5.1). Personen met een verzwakte immuunrespons – als gevolg van krachtige immunosuppressieve therapie, een genetische stoornis of een andere oorzaak – kunnen mogelijk niet 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 langetermijn follow-up onderzoeken om de duur van de bescherming te bepalen (zie rubriek 5.1).

Er zijn geen gegevens rond veiligheid, immunogeniciteit of werkzaamheid beschikbaar om de uitwisselbaarheid van Gardasil met andere HPV-vaccins te ondersteunen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voor alle klinische onderzoeken werden personen uitgesloten die tijdens de 6 maanden voorafgaand aan de eerste vaccindosis immunoglobuline of producten op basis van bloed hadden gekregen.

Gebruik in combinatie met andere vaccins

De toediening van Gardasil op hetzelfde moment (maar voor geïnjecteerde vaccins op een verschillende injectieplaats) als hepatitis-B-(recombinant) vaccin, had geen invloed op de immuunrespons op de HPV-typen. Het percentage seroprotectie (het gedeelte van de populatie dat een seroprotectief anti-HBs niveau van ≥ 10 mIU/ml bereikt) werd niet beïnvloed (96,5% voor gelijktijdige vaccinatie en 97,5% voor het hepatitis-B-vaccin alleen). De geometrisch gemiddelde anti-HB-antilichaamtiteren waren lager bij gelijktijdige toediening, maar de klinische relevantie van deze waarneming is niet bekend.

Gardasil mag gelijktijdig met een gecombineerd boostervaccin tegen difterie (d) en tetanus (T) en/of kinkhoest [acellulair, component] (ap) en/of poliomyelitis [geïnactiveerd] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-

IPV vaccins) worden toegediend zonder dat significante interferentie met de antilichaamrespons tegen één van de componenten van het ene of het andere vaccin optreedt. Echter, een trend naar lagere anti-HPV GMT's werd waargenomen bij de groep waarbij beide vaccins gelijktijdig werden toegediend. De klinische significantie hiervan is niet bekend. Dit is gebaseerd op de resultaten van een klinische onderzoek waarin een gecombineerd dTap-IPV vaccin tegelijkertijd met de eerste dosis Gardasil werd toegediend (zie rubriek 4.8).

De gelijktijdige toediening van Gardasil met andere vaccins dan de bovenstaande is niet bestudeerd.

Gebruik in combinatie met hormonale anticonceptiva

In klinische onderzoeken gebruikte 57,5% van de vrouwen van 16 tot en met 26 jaar en 31,2% van de vrouwen van 24 tot en met 45 jaar een hormonaal anticonceptivum tijdens de vaccinatieperiode met Gardasil. Het gebruik van hormonale anticonceptiva bleek geen invloed te hebben op de immunorespons op Gardasil.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen specifieke onderzoeken met het vaccin bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Tijdens het klinisch ontwikkelingsprogramma werd er bij 3.819 vrouwen (vaccin = 1.894 versus placebo = 1.925) ten minste één zwangerschap gerapporteerd. Er waren geen significante verschillen in de typen anomalie of het aantal zwangerschappen met een negatieve uitkomst tussen met Gardasil en met een placebo behandelde personen. Deze gegevens over zwangere vrouwen (op basis van de uitkomsten van meer dan 1.000 zwangerschappen waarbij blootstelling heeft plaatsgevonden) duiden niet op malformatieve of foetale/neonatale toxiciteit.

De gegevens over toediening van Gardasil tijdens de zwangerschap gaven geen veiligheidssignaal aan. Deze gegevens zijn echter onvoldoende om het gebruik van Gardasil tijdens de zwangerschap aan te bevelen. Vaccinatie dient te worden uitgesteld tot na de zwangerschap.

Borstvoeding

Bij moeders die borstvoeding gaven werd tijdens de vaccinatieperiode van de klinische onderzoeken Gardasil of een placebo toegediend. De percentages met bijwerkingen bij de moeders en de zuigelingen die borstvoeding kregen, waren vergelijkbaar tussen de vaccinatie- en de placebogroep. Bovendien was de immunogeniciteit van het vaccin bij moeders die wel borstvoeding gaven vergelijkbaar met de immunogeniciteit bij vrouwen die geen borstvoeding gaven in de periode van toediening van het vaccin.

Derhalve kan Gardasil gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Experimenteel onderzoek bij dieren duidt niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Er zijn geen effecten op de mannelijke vruchtbaarheid waargenomen bij ratten (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

A. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In 7 klinische onderzoeken (waarvan 6 placebogecontroleerd) kregen personen Gardasil of een placebo toegediend op de dag van opname in het onderzoek en ongeveer 2 en 6 maanden erna. Er waren weinig personen (0,2%) die de deelname aan het onderzoek vanwege bijwerkingen stopzetten. De veiligheid werd geëvalueerd in ofwel de hele onderzoekspopulatie (6 onderzoeken) of in een vooraf bepaalde subgroep (één onderzoek) van de onderzoekspopulatie, met behulp van een vaccinatierapportagekaart (VRK) gedurende 14 dagen na elke injectie met Gardasil of een placebo. De personen die aan de hand van een VRK werden gevolgd, omvatten 10.088 personen (6.995 vrouwen van 9 tot en met 45 jaar en 3.093 mannen van 9 tot en met 26 jaar bij opname in het klinische onderzoek) die Gardasil kregen en 7.995 personen (5.692 vrouwen en 2.303 mannen) die een placebo kregen.

De vaakst voorkomende waargenomen bijwerkingen waren bijwerkingen op de injectieplaats (77,1% van de gevaccineerde personen binnen 5 dagen na een vaccinatiebezoek) en hoofdpijn (16,6% van de gevaccineerde personen). Deze bijwerkingen waren doorgaans mild tot matig in intensiteit.

B. Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Klinische onderzoeken

Tabel 1 laat vaccingerelateerde bijwerkingen zien die werden waargenomen bij personen die Gardasil kregen bij een frequentie van ten minste 1,0% en ook bij een grotere frequentie dan waargenomen bij personen die een placebo kregen. Ze worden gerangschikt volgens frequentie aan de hand van de volgende conventie:

[Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$)]

Postmarketingervaring

Tabel 1 bevat ook aanvullende bijwerkingen die spontaan zijn gerapporteerd tijdens het postmarketinggebruik van Gardasil wereldwijd. Omdat deze bijwerkingen vrijwillig gerapporteerd zijn door een populatie van onduidelijke grootte, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van hun frequentie of om een causale associatie vast te stellen met blootstelling aan het vaccin. Daarom wordt de frequentie van deze bijwerkingen aangeduid als 'niet bekend'.

Tabel 1: Bijwerkingen na toediening van Gardasil uit klinische onderzoeken en postmarketingsurveillance

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en besmettingen	Niet bekend	Cellulitis op de injectieplaats*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Idiopathische trombocytopenische purpura*, lymfadenopathie*
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties*
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Niet bekend	Acute gedissemineerde encefalomyelitis*, Duizeligheid ¹ *, syndroom van Guillain-Barré*, syncope soms gepaard gaand met tonisch-klonische bewegingen*
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid
	Niet bekend	Braken*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Pijn in ledemaat
	Niet bekend	Arthralgie*, myalgie*
Algemene aandoeningen en	Zeer vaak	Op de injectieplaats: erytheem, pijn, zwelling

toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pyrexia Op de injectieplaats: hematoom, pruritus
	Niet bekend	Asthenie*, koude rillingen*, vermoeidheid*, malaise*

* Postmarketing bijwerkingen (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

¹ Tijdens klinische onderzoeken werd duizeligheid waargenomen als een vaak voorkomende bijwerking bij vrouwen. Bij mannen werd duizeligheid bij ontvangers van het vaccin niet in een hogere frequentie waargenomen dan bij ontvangers van een placebo.

Bovendien werden in klinische onderzoeken bijwerkingen waargenomen, waarvan de onderzoeker oordeelde dat die vaccin- of placebo-gerelateerd waren, in frequenties van minder dan 1%.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zeer zelden: bronchospasme

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: urticaria

Negen gevallen (0,06%) van urticaria werden gerapporteerd in de Gardasil-groep en 20 gevallen (0,15%) werden waargenomen in de adjuvant bevattende placebogroep.

In de klinische onderzoeken rapporteerden personen in de Veiligheidspopulatie elke nieuwe medische conditie gedurende de follow-up. Onder 15.706 personen die Gardasil en 13.617 personen die een placebo ontvingen, werden 39 gevallen van niet-specifieke artritis/athropathie gerapporteerd; 24 in de Gardasil groep en 15 in de placebogroep.

Uit een klinisch onderzoek met 843 gezonde adolescenten mannen en vrouwen van 11 tot en met 17 jaar, bleek dat bij gelijktijdige toediening van de eerste dosis Gardasil met een gecombineerd boostervaccin tegen difterie, tetanus, kinkhoest [acellulair, component] en poliomyelitis [geïnactiveerd] meer zwelling op de injectieplaats en meer hoofdpijn werden gerapporteerd na gelijktijdige toediening. De geobserveerde verschillen waren < 10% en bij de meeste patiënten waren de bijwerkingen mild tot matig in intensiteit.

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 zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen gerapporteerd met toediening van hogere doses Gardasil dan aanbevolen.

Over het algemeen was het gerapporteerde bijwerkingenprofiel bij overdosering vergelijkbaar met dat bij de aanbevolen enkelvoudige doses van Gardasil.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: viraal vaccin, ATC-code: J07BM01

Werkingsmechanisme

Gardasil is een niet-infectieus recombinant quadrivalent vaccin met adjuvant, bereid van de sterk gezuiverde virusachtige deeltjes (VLP's) van het belangrijkste capside-L1-eiwit van HPV typen 6, 11, 16 en 18. De VLP's bevatten geen viraal DNA, ze kunnen geen cellen infecteren, reproduceren of een

ziekte veroorzaken.

HPV infecteert enkel mensen, maar onderzoek bij dieren met analoge papillomavirussen doet veronderstellen dat de werkzaamheid van LI VLP vaccins gemedieerd wordt door de ontwikkeling van een humorale immuunrespons.

HPV 16 en HPV 18 zijn naar schatting verantwoordelijk voor 70% van de cervicale kankers en 75-80% van de anale kankers; 80% van de adenocarcinomen in situ (AIS); 45-70% van de hooggradige cervicale intra-epitheliale neoplasieën (CIN 2/3); 25% van de laaggradige cervicale intra-epitheliale neoplasieën (CIN 1); ongeveer 70% van de HPV-gerelateerde hooggradige vulvaire (VIN2/3) en vaginale (VaIN 2/3) intra-epitheliale neoplasieën en 80% van de HPV-gerelateerde hooggradige anale (AIN 2/3) intra-epitheliale neoplasieën. HPV 6 en 11 zijn verantwoordelijk voor ongeveer 90% van de genitale wratten en 10% van de laaggradige cervicale intra-epitheliale neoplasieën (CIN 1). CIN 3 en AIS zijn aanvaard als onmiddellijke voorstadia van invasieve cervicale kanker.

De term 'pre maligne genitale laesies' in rubriek 4.1 komt overeen met hooggradige cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN 2/3), hooggradige vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN 2/3) en hooggradige vaginale intra-epitheliale neoplasie (VaIN 2/3).

De term 'pre maligne anale laesies' in rubriek 4.1 komt overeen met hooggradige anale intra-epitheliale neoplasie (AIN 2/3).

De indicatie is gebaseerd op het aantonen van de werkzaamheid van Gardasil bij vrouwen van 16 tot en met 45 jaar en bij mannen van 16 tot en met 26 jaar, en op het aantonen van de immunogeniciteit van Gardasil bij 9- tot en met 15-jarige kinderen en adolescenten.

Klinische onderzoeken

Werkzaamheid bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar

De werkzaamheid van Gardasil bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar werd beoordeeld in 4 placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, fase II en III klinische onderzoeken, met in totaal 20.541 vrouwen die werden geïncludeerd en gevaccineerd zonder voorafgaande screening op de aanwezigheid van HPV-infectie.

De primaire werkzaamheidseindpunten omvatten HPV 6-, 11-, 16- of 18-gerelateerde vulvaire en vaginale laesies (genitale wratten, VIN, VaIN), CIN van welke graad dan ook en cervicale kankers (Protocol 013, FUTURE I), HPV 16- of 18-gerelateerde CIN 2/3, AIS en cervicale kankers (Protocol 015, FUTURE II), HPV 6-, 11-, 16- of 18-gerelateerde persisterende infectie en ziekte (Protocol 007) en HPV 16-gerelateerde persisterende infectie (Protocol 005).

De werkzaamheidsresultaten worden gepresenteerd voor de gecombineerde analyse van onderzoeksprotocollen. De werkzaamheid op HPV 16/18-gerelateerde CIN 2/3 of AIS is gebaseerd op gegevens van de protocollen 005 (enkel eindpunten voor 16), 007, 013 en 015. De werkzaamheid op alle andere eindpunten is gebaseerd op de protocollen 007, 013 en 015. De mediane duur van follow-up voor deze onderzoeken bedroeg respectievelijk 4,0, 3,0, 3,0 en 3,0 jaar voor protocol 005, protocol 007, protocol 013 en protocol 015. De mediane duur van follow-up voor de gecombineerde protocollen (005, 007, 013 en 015) bedroeg 3,6 jaar. De resultaten van individuele onderzoeken ondersteunen de resultaten van de gecombineerde analyse. Gardasil was werkzaam tegen HPV-ziekte veroorzaakt door elk van de vier HPV-vaccintypen. Op het einde van het onderzoek waren de personen geïncludeerd in de twee fase-III-onderzoeken (protocol 013 en protocol 015) tot 4 jaar gevolgd (mediaan 3,7 jaar).

Cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN) graad 2/3 (matige tot hooggradige dysplasie) en adenocarcinoom in situ (AIS) werden in de klinische onderzoeken als een surrogaatmarker voor cervixkanker gebruikt.

In het langetermijnverlengingsonderzoek van Protocol 015 voor vrouwen van 16 tot en met 23 jaar werden, bij de PPE-populatie vrouwen gevaccineerd met Gardasil in het basisonderzoek, geen gevallen van HPV-ziekten (HPV-typen 6/11/16/18-gerelateerde CIN, elke graad) waargenomen gedurende ongeveer 8 jaar. In dit onderzoek werd een duurzame bescherming statistisch aangetoond van ongeveer 6 jaar.

Werkzaamheid bij vrouwen die niet aan het (de) relevante HPV-type(n) in het vaccin waren blootgesteld

De primaire werkzaamheidsanalyses met betrekking tot de HPV-typen in het vaccin (HPV 6, 11, 16 en 18) werden uitgevoerd in de “per-protocol efficacy” (PPE) populatie (alle 3 de vaccinaties binnen 1 jaar na opname in het onderzoek, geen grote afwijkingen van het protocol en naïef aan het (de) relevante HPV-type(n) voorafgaand aan dosis één en tot en met 1 maand na dosis 3 (maand 7)). De werkzaamheid werd vanaf het bezoek in maand 7 gemeten. Over het geheel genomen was 73% van de vrouwen bij opname in het onderzoek aan geen enkele van de 4 HPV-typen blootgesteld (PCR-negatief en seronegatief).

De werkzaamheidsresultaten voor de relevante eindpunten die werden geanalyseerd 2 jaar na opname in het onderzoek en op het einde van het onderzoek (mediane duur van opvolging = 3,6 jaar) in de “per-protocol” populatie worden getoond in Tabel 2.

In een aanvullende analyse werd de werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 16/18-gerelateerde CIN 3 en AIS beoordeeld.

Tabel 2: Analyse van de werkzaamheid van Gardasil tegen hooggradige cervicale laesies in de PPE-populatie

	Gardasil	Placebo	% Werkzaamheid na 2 jaar (95% CI)	Gardasil	Placebo	% Werkzaamheid op het einde van het onderzoek (95% CI)
	Aantal gevallen	Aantal gevallen		Aantal gevallen	Aantal gevallen	
	Aantal personen*	Aantal personen*		Aantal personen*	Aantal personen*	
HPV 16/18-gerelateerde CIN 2/3 of AIS	0 8487	53 8460	100,0 (92,9, 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5, 99,8)
HPV 16/18-gerelateerde CIN 3	0 8487	29 8460	100 (86,5, 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4, 99,6)
HPV 16/18-gerelateerde AIS	0 8487	6 8460	100 (14,8, 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6, 100,0)

*Aantal personen met minstens één follow-up bezoek na maand 7.

**Op basis van virologisch bewijs is het eerste geval van CIN 3, bij een patiënt met chronische HPV 52-infectie waarschijnlijk oorzakelijk verbonden met HPV 52. Bij slechts 1 van de 11 monsters werd HPV 16 gevonden (in maand 32,5) en HPV 16 werd niet gedetecteerd in weefsel dat tijdens een LEEP (Loop Electro-Excision Procedure) werd weggenomen. In het tweede geval van CIN 3 dat werd vastgesteld bij een patiënt met HPV 51 op dag 1 (in 2 van 9 monsters) werd HPV 16 gevonden in een biopsie afgenomen in maand 51 (in 1 van 9 monsters) en werd HPV 56 gedetecteerd in 3 van 9 monsters in maand 52 in weefsel dat tijdens LEEP werd weggenomen.

*** De personen werden tot 4 jaar (mediaan 3,6 jaar) opgevolgd

Opmerking: Puntchattingen en betrouwbaarheidsintervallen zijn aangepast volgens persoon – tijd van de follow-up.

Op het einde van het onderzoek en in de gecombineerde protocollen bedroeg de werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde CIN 1 95,9% (95% CI: 91,4, 98,4),
bedroeg de werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde CIN (1, 2, 3) of AIS 96,0% (95% CI: 92,3, 98,2),
bedroeg de werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde VIN2/3 en VaIN 2/3

respectievelijk 100% (95% CI: 67,2, 100) en 100% (95% CI: 55,4, 100).

De werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde genitale wratten bedroeg 99,0% (95% CI: 96,2, 99,9).

In Protocol 012 bedroeg de werkzaamheid van Gardasil tegen persisterende infectie volgens de zes maanden definitie [positieve monsters bij twee of meer opeenvolgende bezoeken met een tussenpoos van 6 maanden (\pm 1 maand) of langer], met betrekking tot HPV 16 en HPV 18 respectievelijk 98,7% (95% CI: 95,1, 99,8) en 100,0% (95% CI: 93,2, 100,0) na een follow-up tot 4 jaar (gemiddeld 3,6 jaar). Tegen persisterende infectie volgens de twaalf maanden definitie bedroeg de werkzaamheid met betrekking tot HPV 16 en HPV 18 respectievelijk 100,0% (95% CI: 93,9, 100,0) en 100,0% (95% CI: 79,9, 100,0).

De werkzaamheid bij vrouwen met tekenen van infectie of ziekte door HPV 6, 11, 16 of 18 op dag 1

Er was geen bewijs van bescherming tegen een ziekte veroorzaakt door vaccin HPV-typen waarvoor de vrouwen op dag 1 PCR-positief waren. Vrouwen die reeds vóór vaccinatie een infectie met één of meer vaccingelateerde HPV-typen hadden, waren beschermd tegen een klinische aandoening veroorzaakt door de overige HPV-typen.

Werkzaamheid bij vrouwen met of zonder voorafgaande infectie of ziekte ten gevolge van HPV 6, 11, 16 of 18

De aangepaste “intention to treat” (ITT)-populatie bevatte vrouwen ongeacht hun HPV-status op dag 1 die ten minste 1 vaccinatie kregen, en bij wie het tellen van de gevallen startte op 1 maand na dosis 1. Deze populatie benadert de algemene populatie van vrouwen met betrekking tot prevalentie van HPV-infectie of ziekte bij opname in het onderzoek. De resultaten worden samengevat in Tabel 3.

Tabel 3: Werkzaamheid van Gardasil tegen hooggradige cervicale laesies in de aangepaste ITT-populatie met vrouwen ongeacht hun HPV status bij aanvang

	Gardasil	Placebo	% Werkzaamheid** Na 2 jaar (95% CI)	Gardasil	Placebo	% Werkzaamheid** op het einde van het onderzoek (95% CI)
	Aantal gevallen Aantal personen*	Aantal gevallen Aantal personen*		Aantal gevallen Aantal personen*	Aantal gevallen Aantal personen*	
HPV 16- of HPV 18- gerelateerde CIN 2/3 of AIS	122 9831	201 9896	39,0 (23,3, 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1, 60,7)
HPV 16/18- gerelateerde CIN 3	83 9831	127 9896	34,3 (12,7, 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0, 57,9)
HPV 16/18- gerelateerde AIS	5 9831	11 9896	54,3 (<0, 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (<0, 87,3)

*Aantal personen met minstens één follow-up bezoek 30 dagen na Dag 1

**Percentage werkzaamheid is berekend uit de gecombineerde protocollen. De werkzaamheid voor HPV 16/18-gerelateerde CIN 2/3 of AIS is gebaseerd op gegevens uit de protocollen 005 (enkel 16-gerelateerde eindpunten), 007, 013, en 015. De patiënten werden tot 4 jaar (mediaan 3,6 jaar) gevolgd.

Opmerking: De puntschattingen en betrouwbaarheidsintervallen zijn aangepast volgens persoon-tijd van follow-up.

De werkzaamheid tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde VIN 2/3 bedroeg 73,3% (95% CI: 40,3, 89,4), tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde VaIN 2/3 bedroeg 85,7% (95% CI: 37,6, 98,4), en tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde genitale wratten bedroeg 80,3% (95% CI: 73,9, 85,3) in de gecombineerde protocollen op het einde van het onderzoek.

Over het geheel genomen had 12% van de gecombineerde onderzoekspopulatie op dag 1 een abnormale Pap-test die CIN suggereerde. Bij de vrouwen met een abnormale Pap-test op dag 1 die niet

aan de relevante HPV-typen van het vaccin waren blootgesteld op dag 1 bleef de werkzaamheid van het vaccin hoog. Bij vrouwen met een abnormale Pap-test op dag 1 die reeds een besmetting hadden met de relevante HPV-typen van het vaccin op dag 1 werd geen werkzaamheid van het vaccin waargenomen.

Bescherming tegen de totale ziekte-last van cervicale HPV-ziekte bij 16- tot en met 26-jarige vrouwen

De impact van Gardasil tegen het globale risico van cervicale HPV-ziekte (d.w.z. aandoening veroorzaakt door welk HPV-type dan ook) werd beoordeeld vanaf 30 dagen na de eerste dosis bij 17.599 personen die werden opgenomen in de twee fase-III-werkzaamheidsonderzoeken (protocollen 013 en 015). Van de vrouwen die naïef waren voor 14 veel voorkomende HPV-typen en een negatieve Pap-test hadden op dag 1, verminderde de toediening van Gardasil de incidentie van CIN 2/3 of AIS veroorzaakt door vaccingerelateerde en niet-vaccingerelateerde HPV typen met 42,7% (95% CI: 23,7, 57,3) en genitale wratten met 82,8% (95% CI: 74,3, 88,8) op het einde van het onderzoek.

In de aangepaste ITT-populatie was de toegevoegde waarde van het vaccin met betrekking tot de algemene incidentie van CIN 2/3 of AIS (veroorzaakt door welk HPV-type dan ook) en van genitale wratten veel lager, met een verlaging van respectievelijk 18,4% (95% CI: 7,0, 28,4) en 62,5% (95% CI: 54,0, 69,5) aangezien Gardasil geen effect heeft op het verloop van infecties of aandoeningen die aanwezig zijn bij de start van de vaccinatie.

Impact op definitieve cervicale therapieprocedures

De impact van Gardasil op aantallen definitieve cervicale therapieprocedures ongeacht de oorzakelijke HPV-typen werd beoordeeld in 18.150 personen die werden opgenomen in protocol 007, protocol 013 en 015. Bij de HPV-naïeve populatie (naïef ten opzichte van 14 veel voorkomende HPV-typen en met een negatieve Pap-test op dag 1) verminderde Gardasil het aantal vrouwen die een definitieve cervicale therapieprocedure ondergingen (Loop Electro-Excision Procedure of Cold-Knife Conization) met 41,9% (95% CI: 27,7; 53,5) op het einde van het onderzoek. In de ITT-populatie bedroeg de overeenkomstige vermindering 23,9% (95% CI: 15,2, 31,7).

Kruisbeschermende werkzaamheid

De werkzaamheid van Gardasil tegen CIN (elke graad) en CIN 2/3 of AIS veroorzaakt door 10 niet-vaccin HPV-typen die structureel gerelateerd zijn aan HPV 16 of HPV 18 (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), werd beoordeeld in de gecombineerde Fase-III-werkzaamheidsdatabase (N=17.599) na een mediane follow-up van 3,7 jaar (einde van het onderzoek). De werkzaamheid tegen ziekte-eindpunten veroorzaakt door vooraf gespecificeerde combinaties van niet-vaccin HPV-typen, werd gemeten. De onderzoeken hadden niet voldoende statistisch onderscheidend vermogen om de werkzaamheid tegen ziekte veroorzaakt door deze individuele HPV-typen te kunnen beoordelen.

De primaire analyse werd uitgevoerd in type-specifieke populaties waarin vrouwen negatief moesten zijn voor het geanalyseerde type, maar wel positief konden zijn voor andere HPV-typen (96% van de totale populatie). De primaire analyse na 3 jaar was niet statistisch significant voor alle vooraf gespecificeerde eindpunten. De uiteindelijke resultaten op het einde van het onderzoek voor de gecombineerde incidentie van CIN 2/3 of AIS in deze populatie na een mediane follow-up van 3,7 jaar worden weergegeven in tabel 4. Voor samengestelde eindpunten werd een statistisch significante werkzaamheid tegen HPV-typen die fylogenetisch gerelateerd zijn aan HPV 16 (primair HPV 31) vastgesteld, terwijl voor HPV-typen die fylogenetisch gerelateerd zijn aan HPV 18 (met inbegrip van HPV 45) geen statistisch significante werkzaamheid werd vastgesteld. Voor de 10 individuele HPV-typen werd alleen statistische significantie voor HPV 31 bereikt.

Tabel 4: Resultaten voor CIN 2/3 of AIS bij typespecifieke HPV-naïeve personen[†] (resultaten aan het einde van het onderzoek)

Naïef voor ≥ 1 HPV Type				
Samengesteld eindpunt	Gardasil	Placebo	% Werkzaamheid	95% CI
	gevallen	gevallen		
(HPV 31/45) [‡]	34	60	43,2%	12,1, 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25,8%	4,6, 42,5
10 HPV-typen niet in vaccin	162	211	23,0%	5,1, 37,7
HPV-16-gerelateerde typen (A9-soorten)	111	157	29,1%	9,1, 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2, 74,1 [†]
HPV 33	29	36	19,1%	<0, 52,1 [†]
HPV 35	13	15	13,0%	<0, 61,9 [†]
HPV 52	44	52	14,7%	<0, 44,2 [†]
HPV 58	24	35	31,5%	<0, 61,0 [†]
HPV-18 gerelateerde typen (A7-soorten)	34	46	25,9%	<0, 53,9
HPV 39	15	24	37,5%	<0, 69,5 [†]
HPV 45	11	11	0,0%	<0, 60,7 [†]
HPV 59	9	15	39,9%	<0, 76,8 [†]
A5-soorten (HPV 51)	34	41	16,3%	<0, 48,5 [†]
A6-soorten (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0, 32,5 [†]
[†] De onderzoeken waren niet opgezet om de werkzaamheid tegen ziekte veroorzaakt door individuele HPV-typen vast te stellen. [‡] De werkzaamheid was gebaseerd op vermindering van aantallen HPV 31-gerelateerde CIN 2/3 of AIS [§] De werkzaamheid was gebaseerd op vermindering van aantallen HPV 31-, 33-, 52- en 58-gerelateerde CIN 2/3 of AIS Omvat assay-geïdentificeerde niet-vaccin HPV-typen 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 en 59.				

Werkzaamheid bij vrouwen van 24 tot en met 45 jaar

De werkzaamheid van Gardasil bij vrouwen van 24 tot en met 45 jaar werd beoordeeld in één placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, fase III klinische studie (Protocol 019, FUTURE III), met in totaal 3.817 vrouwen, die werden geïncludeerd en gevaccineerd zonder voorafgaande screening op de aanwezigheid van HPV-infectie.

De primaire werkzaamheidseindpunten omvatten de gecombineerde incidentie van HPV 6-, 11-, 16- of 18-gerelateerde en de gecombineerde incidentie van HPV 16- of 18-gerelateerde persisterende infectie (zes maanden definitie), genitale wratten, vulvaire and vaginale laesies, CIN van welke graad dan ook, AIS en cervicale kankers. De mediane duur van follow-up in deze studie bedroeg 4,0 jaar.

In het langetermijnverlengingsonderzoek van Protocol 019 voor vrouwen van 24 tot en met 45 jaar werden, bij de PPE-populatie vrouwen gevaccineerd met Gardasil in het basisonderzoek, geen gevallen van HPV-ziekten (HPV-typen 6/11/16/18-gerelateerde CIN, elke graad, en genitale wratten) waargenomen gedurende ongeveer 6 jaar.

Werkzaamheid bij vrouwen die niet aan het (de) relevante HPV-type(n) in het vaccin waren blootgesteld

De primaire werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd in de “per-protocol efficacy” (PPE) populatie (alle 3 de vaccinaties binnen 1 jaar na opname in het onderzoek, geen grote afwijkingen van het protocol en zonder blootstelling aan het (de) relevante HPV-type(n) voorafgaand aan dosis één en tot en met 1 maand na dosis 3 (maand 7)). De werkzaamheid werd vanaf het bezoek in maand 7 gemeten. Over het geheel genomen was 67% van de personen bij opname in het onderzoek aan geen enkele van de 4 HPV-typen blootgesteld (PCR-negatief en seronegatief).

De werkzaamheid van Gardasil tegen de gecombineerde incidentie van HPV 6-, 11-, 16- of 18-gerelateerde persisterende infectie, genitale wratten, vulvaire en vaginale laesies, CIN van welke graad dan ook, AIS en cervicale kankers bedroeg 88,7% (95% CI: 78,1, 94,8).

De werkzaamheid van Gardasil tegen de gecombineerde incidentie van HPV 16- of 18-gerelateerde persisterende infectie, genitale wratten, vulvaire en vaginale laesies, CIN van welke graad dan ook, AIS en cervicale kankers was 84,7% (95% CI: 67,5, 93,7).

Werkzaamheid bij vrouwen met of zonder voorafgaande infectie of ziekte ten gevolge van HPV 6, 11, 16 of 18

De 'Full Analysis Set'-populatie (ook wel ITT-populatie genoemd) bevatte vrouwen ongeacht hun HPV-status op dag 1, die ten minste één vaccinatie kregen, en bij wie het tellen van de gevallen startte op dag 1. Deze populatie benadert de algemene populatie van vrouwen met betrekking tot prevalentie van HPV-infectie of ziekte bij opname in het onderzoek.

De werkzaamheid van Gardasil tegen de gecombineerde incidentie van HPV 6-, 11-, 16- of 18-gerelateerde persisterende infectie, genitale wratten, vulvaire en vaginale laesies, CIN van welke graad dan ook, AIS en cervicale kankers bedroeg 47,2% (95% CI: 33,5, 58,2).

De werkzaamheid tegen de gecombineerde incidentie van HPV 16- of 18-gerelateerde persisterende infectie, genitale wratten, vulvaire en vaginale laesies, CIN van welke graad dan ook, AIS, en cervicale kankers was 41,6% (95% CI: 24,3, 55,2).

Werkzaamheid bij vrouwen (16 tot en met 45 jaar) met bewijs van een voorafgaande infectie met een vaccin-HPV-type (seropositief) die niet meer detecteerbaar was bij de start van de vaccinatie (PCR-negatief)

In post-hoc-analyses van personen (die ten minste één vaccinatie kregen) met bewijs van een voorafgaande infectie met een vaccin-HPV-type (seropositief) die niet meer detecteerbaar was (PCR-negatief) bij de start van de vaccinatie, was de werkzaamheid van Gardasil ter voorkoming van aandoeningen ten gevolge van de terugkeer van hetzelfde HPV-type 100% (95% CI: 62,8, 100,0; 0 vs. 12 gevallen [n = 2572 uit gepoolde onderzoeken bij jonge vrouwen]) tegen HPV 6-, 11-, 16-, en 18-gerelateerde CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3, en genitale wratten bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar. De werkzaamheid was 68,2% (95% CI: 17,9, 89,5; 6 vs. 20 gevallen [n= 832 uit gecombineerde onderzoeken met jonge en volwassen vrouwen]) tegen HPV 16- en 18-gerelateerde persisterende infectie bij vrouwen van 16 tot en met 45 jaar.

Werkzaamheid bij mannen van 16 tot en met 26 jaar

De werkzaamheid tegen HPV 6-, 11-, 16- en 18-gerelateerde externe genitale wratten, peniele/perineale/peri-anele intra-epitheliale neoplasie (PIN) graad 1/2/3 en persisterende infectie werd beoordeeld.

De werkzaamheid van Gardasil bij mannen van 16 tot en met 26 jaar oud werd beoordeeld in 1 placebogecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd fase III klinisch onderzoek (protocol 020), waarin een totaal van 4.055 mannen werd geïncludeerd en gevaccineerd zonder voorafgaande screening op de aanwezigheid van HPV-infectie. De mediane duur van de follow-up bedroeg 2,9 jaar.

De werkzaamheid tegen anale intra-epitheliale neoplasie (AIN graad 1/2/3) en anale kanker, en intra-anele persisterende infectie werd beoordeeld in een subgroep van 598 mannen (GARDASIL = 299; placebo = 299) in protocol 020 die zichzelf identificeerden als mannen die seks hebben met andere mannen (MSM-populatie).

De MSM-populatie heeft een hoger risico op een anale HPV-infectie in vergelijking met de algemene populatie; verwacht wordt dat het absolute voordeel van vaccinatie met betrekking tot preventie van anale kanker in de algemene populatie zeer laag is.

HIV-infectie was een exclusie criterium (zie ook rubriek 4.4).

Werkzaamheid bij mannen die niet aan de relevante HPV-typen in het vaccin zijn blootgesteld

De primaire werkzaamheidsanalyses met betrekking tot de HPV-typen in het vaccin (HPV 6, 11, 16 en 18) werden uitgevoerd in de “per-protocol efficacy” (PPE)-populatie (d.w.z. alle 3 de vaccinaties binnen 1 jaar na opname in het onderzoek, geen grote afwijkingen van het protocol en naïef voor het (de) relevante HPV-type(n) voorafgaand aan dosis 1 en tot en met 1 maand na dosis 3 (maand 7)). De werkzaamheid werd vanaf het moment na het bezoek in maand 7 gemeten. Over het geheel genomen was 83% van de mannen (87% van de heteroseksuele proefpersonen en 61% van de MSM-proefpersonen) bij opname in het onderzoek nog aan geen enkele van de 4 HPV-typen blootgesteld (PCR-negatief en seronegatief).

Anale intra-epitheliale neoplasie (AIN) graad 2/3 (matige tot hooggradige dysplasie) werd in de klinische onderzoeken als een surrogaatmarker voor anale kanker gebruikt.

De werkzaamheidsresultaten voor de relevante eindpunten die werden geanalyseerd aan het einde van het onderzoek (mediane duur van de follow-up 2,4 jaar) in de “per-protocol”-populatie worden getoond in tabel 5. De werkzaamheid tegen PIN graad 1/2/3 werd niet aangetoond.

Tabel 5: Werkzaamheid van Gardasil tegen externe genitale laesies in de PPE*-populatie van mannen van 16 tot en met 26 jaar oud

Eindpunt	Gardasil		Placebo		% Werkzaamheid (95% CI)
	N	Aantal gevallen	N	Aantal gevallen	
HPV 6/11/16/18-gerelateerde externe genitale laesies					
Externe genitale laesies	1394	3	1404	32	90,6 (70,1, 98,2)
Genitale wratten	1394	3	1404	28	89,3 (65,3, 97,9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1, 100,0)

* De personen in de PPE-populatie kregen allemaal 3 vaccinaties binnen 1 jaar na opname in het onderzoek, hadden geen grote protocolafwijkingen en waren naïef voor het/de betreffende HPV-type(s) en tot en met 1 maand na dosis 3 (maand 7).

Bij de analyse aan het einde van het onderzoek naar anale laesies in de MSM-populatie (mediane duur van de follow-up was 2,15 jaar) was het preventieve effect tegen HPV 6-, 11-, 16- en 18-gerelateerde AIN 2/3 74,9% (95% CI 8,8, 95,4; 3/194 versus 13/208) en tegen HPV 16- of 18-gerelateerde AIN 2/3 86,6% (95% CI 0,0, 99,7; 1/194 versus 8/208).

De beschermingsduur tegen anale kanker is op dit moment niet bekend. In het langetermijn verlengingsonderzoek van Protocol 020 bij mannen van 16 tot en met 26 jaar oud, werden in de PPE-populatie van mannen die gevaccineerd waren met Gardasil tijdens het basisonderzoek geen gevallen van HPV-gerelateerde ziekten (HPV typen 6/11-gerelateerde genitale wratten, HPV 6/11/16/18 externe genitale laesies en HPV 6/11/16/18-gerelateerde AIN van welke graad dan ook bij MSM) waargenomen tot ongeveer 6 jaar.

Werkzaamheid bij mannen met of zonder voorafgaande infectie of ziekte ten gevolge van HPV 6, 11, 16 of 18

De ‘Full Analysis Set’-populatie omvatte mannen ongeacht hun HPV-status op dag 1 die ten minste één vaccinatie kregen en bij wie het tellen van de gevallen startte op dag 1. Deze populatie benadert de algemene populatie van mannen met betrekking tot prevalentie van HPV-infectie of ziekte bij opname in het onderzoek.

De werkzaamheid van GARDASIL tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde externe genitale wratten was 68,1% (95% CI: 48,8, 79,3).

De werkzaamheid van GARDASIL tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde AIN 2/3 en HPV 16- of 18-gerelateerde AIN 2/3 in het MSM-subonderzoek was respectievelijk 54,2% (95% CI: 18,0, 75,3; 18/275 versus 39/276) en 57,5% (95% CI: -1,8, 83,9; 8/275 versus 19/276 gevallen).

Bescherming tegen de totale ziektelast van HPV-ziekte bij 16- tot en met 26-jarige mannen

Het effect van Gardasil op het globale risico van externe genitale laesies (EGL's) werd beoordeeld na de eerste dosis bij 2.545 personen die werden opgenomen in het fase III werkzaamheidsonderzoek (protocol 020). Onder de mannen die naïef waren voor 14 veel voorkomende HPV-typen verminderde de toediening van Gardasil de incidentie van externe genitale laesies veroorzaakt door vaccingerelateerde en niet-vaccingerelateerde HPV-typen met 81,5% (95% CI: 58,0, 93,0). In de 'Full Analysis Set' (FAS)-populatie was het voordeel van het vaccin wat betreft de totale incidentie van EGL's lager, met een vermindering van 59,3% (95% CI: 40,0, 72,9), aangezien Gardasil geen effect heeft op het verloop van infecties of ziektes die aanwezig zijn bij de start van de vaccinatie.

Effect op biopsie- en definitieve therapieprocedures

Het effect van Gardasil op aantallen biopsieën en behandelingen van EGL ongeacht de oorzakelijke HPV-typen werd beoordeeld bij 2.545 personen die werden opgenomen in protocol 020. Bij de HPV-naïeve populatie (naïef voor 14 veel voorkomende HPV-typen) verminderde Gardasil het aantal mannen dat een biopsie onderging met 54,2% (95% CI: 28,3, 71,4) en het aantal dat behandeld werd met 47,7% (95% CI: 18,4, 67,1) aan het einde van het onderzoek. In de FAS-populatie bedroeg de overeenkomstige vermindering 45,7% (95% CI: 29,0, 58,7) en 38,1% (95% CI: 19,4, 52,6).

Immunogeniciteit

Testen om de immuunrespons te meten

Er is geen minimum antilichaamniveau dat is geassocieerd met bescherming geïdentificeerd voor HPV-vaccins.

De immunogeniciteit van Gardasil werd beoordeeld bij 20.132 (Gardasil n = 10.723; placebo n = 9.409) meisjes en vrouwen van 9 tot en met 26 jaar, 5.417 (Gardasil n = 3.109; placebo n = 2.308) jongens en mannen van 9 tot en met 26 jaar en 3.819 vrouwen van 24 tot en met 45 jaar (Gardasil n = 1.911, placebo n = 1.908).

Typespecifieke immunoassays, "competitive Luminex-based immunoassay" (cLIA) met typespecifieke standaarden werden gebruikt om de immunogeniciteit voor elk type van het vaccin te beoordelen. Deze test meet antilichamen tegen een enkele neutraliserende epitootop voor elk individueel HPV-type.

Immuunrespons op Gardasil op 1 maand na dosis 3

In de klinische onderzoeken bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar werden 99,8%; 99,8%; 99,8% en 99,5% van de personen die Gardasil kregen seropositief voor respectievelijk anti-HPV-6, anti-HPV-11, anti-HPV-16 en anti-HPV-18, 1 maand na dosis 3. In de klinische studie bij vrouwen van 24 tot en met 45 jaar werden 98,4%; 98,1%; 98,8% en 97,4% van de personen die Gardasil kregen seropositief voor respectievelijk anti-HPV-6, anti-HPV-11, anti-HPV-16 en anti-HPV-18, 1 maand na dosis 3. In de klinische studie bij mannen van 16 tot en met 26 jaar werden 1 maand na de derde dosis 98,9%, 99,2%, 98,8%, en 97,4% van de personen die Gardasil kregen seropositief voor respectievelijk anti-HPV-6, anti-HPV-11, anti-HPV-16 en anti-HPV-18. In alle geteste leeftijdsgroepen induceerde Gardasil 1 maand na dosis 3, hoge geometrisch gemiddelde anti-HPV titers (GMT's).

Zoals verwacht waren de waargenomen antilichaamtiteren bij vrouwen van 24 tot en met 45 jaar (Protocol 019) lager dan de antilichaamtiteren bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar.

Anti-HPV-niveaus bij placebopersonen bij wie een HPV-infectie succesvol door het lichaam was geklaard (seropositief en PCR-negatief) waren aanzienlijk lager dan de anti-HPV niveaus die door het vaccin waren geïnduceerd. Bovendien bleven anti-HPV-niveaus (GMT's) bij gevaccineerde personen even hoog of hoger dan de serostatus cut-off tijdens de follow-up op lange termijn van de fase III-onderzoeken (zie hierna bij *Persistentie van immuunrespons op Gardasil*).

Overbrugging van de werkzaamheid van Gardasil van vrouwen naar meisjes

In een klinisch onderzoek (Protocol 016) werd de immunogeniciteit van Gardasil bij 10- tot en met 15-jarige meisjes vergeleken met die bij 16- tot en met 23-jarige vrouwen. In de vaccingroep werd 99,1 tot en met 100% seropositief voor alle vaccin-serotypen 1 maand na dosis 3.

Tabel 6 vergelijkt de anti-HPV 6, 11, 16 en 18 GMTs 1 maand post-dosis 3 bij 9- tot en met 15-jarige meisjes met die bij 16- tot en met 26-jarige vrouwen.

Tabel 6: Immunogeniciteitsoverbrugging tussen 9- tot en met 15-jarige meisjes en 16- tot en met 26-jarige vrouwen (Per Protocol populatie) gemeten met cLIA

	9- t/m 15-jarige meisjes (Protocol 016 en 018)		16- t/m 26-jarige vrouwen (Protocol 013 en 015)	
	n	GMT (95% betrouwbaarheidsinterval)	n	GMT (95% betrouwbaarheidsinterval)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT – geometrisch gemiddelde titer in mMU/ml (mMU = milli-Merck-eenheden)

Anti-HPV-reacties op maand 7 bij 9- tot en met 15-jarige meisjes waren niet-inferieur ten opzichte van anti-HPV-responsen bij 16- tot en met 26-jarige vrouwen bij wie de werkzaamheid werd vastgesteld in de fase III-onderzoeken. Immunogeniciteit was gerelateerd aan de leeftijd, en de anti-HPV-niveaus op maand 7 waren significant hoger bij personen jonger dan 12 jaar dan bij personen ouder dan 12 jaar.

Op basis van deze immunogeniciteitsoverbrugging wordt de werkzaamheid van Gardasil bij 9- tot en met 15-jarige meisjes geconcludeerd.

In het langetermijnverlengingsonderzoek van Protocol 018 voor meisjes van 9 tot en met 15 jaar gevaccineerd met Gardasil in het basisonderzoek, werden geen gevallen van HPV-ziekten (HPV-typen 6/11/16/18-gerelateerde CIN van elke graad en genitale wratten) waargenomen na een mediane follow-up van ongeveer 6,9 jaar.

Overbrugging van de werkzaamheid van Gardasil van mannen naar jongens

Drie klinische onderzoeken (protocollen 016, 018 en 020) zijn gebruikt om de immunogeniciteit van Gardasil bij 9- tot en met 15-jarige jongens te vergelijken met die bij 16- tot en met 26-jarige mannen. In de vaccingroep werd 1 maand na de derde dosis 97,4 tot 99,9% seropositief voor alle vaccin-serotypen.

Tabel 7 vergelijkt de anti-HPV 6, 11, 16 en 18 GMTs 1 maand post-dosis 3 bij 9- tot en met 15-jarige jongens met die bij 16- tot en met 26-jarige mannen.

Tabel 7: Immunogeniciteitsoverbrugging tussen 9- tot en met 15-jarige jongens en 16- tot en met 26-jarige mannen (per-protocol populatie) gebaseerd op titers gemeten met cLIA

	9- t/m 15-jarige jongens		16- t/m 26-jarige mannen	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
HPV 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243, 2575)
HPV 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)

GMT – geometrisch gemiddelde titer in mMU/ml (mMU = milli-Merck-eenheden)

Anti-HPV-responsen op maand 7 bij 9- tot en met 15-jarige jongens waren niet-inferieur ten opzichte

van anti-HPV-responsen bij 16- tot en met 26-jarige mannen bij wie de werkzaamheid werd vastgesteld in de fase III-onderzoeken. Immunogeniciteit was gerelateerd aan de leeftijd, en de anti-HPV-niveaus in maand 7 waren significant hoger bij jongere personen.

Op basis van deze immunogeniciteitsoverbrugging wordt de werkzaamheid van Gardasil bij 9- tot en met 15-jarige jongens afgeleid.

In het langetermijnverlengingsonderzoek van Protocol 018 voor jongens van 9 tot en met 15 jaar gevaccineerd met Gardasil in het basisonderzoek, werden geen gevallen van HPV-ziekten (HPV-typen 6/11/16/18-gerelateerde externe genitale laesies) waargenomen na een mediane follow-up van ongeveer 6,5 jaar.

Persistentie van immuunrespons op Gardasil

Bij een subgroep van personen die deelnamen aan de fase III-onderzoeken werd gedurende een lange periode de veiligheid, immunogeniciteit en effectiviteit bestudeerd. De Luminex Immunoassay voor totale IgG (LIA IgG) werd gebruikt om de persistentie van de immuunrespons te beoordelen, in aanvulling op de cLIA.

Bij alle populaties (vrouwen van 9 tot en met 45 jaar, mannen van 9 tot en met 26 jaar), werden op maand 7 piek anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18 GMT's waargenomen met cLIA. Daarna daalden de GMT's van maand 24 tot en met 48 en vervolgens stabiliseerden ze in het algemeen. De exacte duur van immuniteit na een reeks van 3 doses is niet vastgesteld en wordt momenteel onderzocht.

Meisjes en jongens gevaccineerd met Gardasil op 9 tot en met 15 jarige leeftijd in het Protocol 018 basisonderzoek zullen maximaal 10,5 jaar worden gevolgd in een verlengingsonderzoek. Afhankelijk van het type HPV, waren 8 jaar na vaccinatie respectievelijk 64-97% en 89-100% van de patiënten seropositief, gemeten met de cLIA en IgG LIA (zie tabel 8).

Tabel 8: Langetermijnimmunogeniciteitsdata (per-protocol populatie) gebaseerd op percentage seropositieve personen gemeten met cLIA en IgG LIA (Protocol 018) na 8 jaar, bij meisjes en jongens van 9 tot en met 15 jaar oud

	cLIA		IgG LIA	
	n	% seropositieve personen	n	% seropositieve personen
HPV 6	439	88%	387	94%
HPV 11	439	89%	387	89%
HPV 16	436	97%	382	100%
HPV 18	440	64%	385	89%

Vrouwen gevaccineerd met Gardasil op 16 tot en met 23 jarige leeftijd in het Protocol 015 basisonderzoek zullen maximaal 14 jaar in een verlengingsonderzoek worden gevolgd. Negen jaar na vaccinatie waren, gemeten met de cLIA, respectievelijk 94%, 96%, 99% en 60% seropositief voor anti-HPV 6, anti-HPV-11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18 en waren, gemeten met de IgG LIA, respectievelijk 98%, 96%, 100% en 91% seropositief voor anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18.

Vrouwen gevaccineerd met Gardasil op 24 tot en met 45 jarige leeftijd in het Protocol 019 basisonderzoek zullen maximaal 10 jaar worden gevolgd in een verlengingsonderzoek. Zes jaar na vaccinatie waren, gemeten met de cLIA, respectievelijk 89%, 92%, 97% en 45% seropositief voor anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18 en waren, gemeten met de IgG LIA, respectievelijk 88%, 84%, 100% en 82% seropositief voor anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18.

Mannen gevaccineerd met Gardasil op 16 tot en met 26 jarige leeftijd in het Protocol 020

basisonderzoek zullen maximaal 10 jaar worden gevolgd in een verlengingsonderzoek. Zes jaar na vaccinatie waren, gemeten met de cLIA, respectievelijk 84%, 87%, 97% en 48% seropositief voor anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18 en waren, gemeten met de IgG LIA, respectievelijk 89%, 86%, 100% en 82% seropositief voor anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18.

In deze onderzoeken waren personen die seronegatief waren voor anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18, gemeten met de cLIA, nog steeds beschermd tegen klinische ziekte na een follow-up van 9 jaar bij vrouwen van 16 tot en met 23 jaar, 6 jaar bij vrouwen van 24 tot en met 45 jaar en 6 jaar bij mannen van 16 tot en met 26 jaar.

Bewijs voor een anamnestiche reactie (immuungeheugen)

Bewijs van een anamnestiche respons werd waargenomen bij gevaccineerde vrouwen die voorafgaand aan de vaccinatie seropositief waren voor relevante HPV-type(n). Een subgroep van gevaccineerde vrouwen kreeg bovendien 5 jaar na aanvang van de vaccinatie een provocatiedosis Gardasil. Deze vrouwen vertoonden een snelle en sterke anamnestiche respons die de anti-HPV GMT's, waargenomen 1 maand na dosis 3, overschreed.

Patiënten met een HIV-infectie

Bij 126 HIV-geïnfecteerde patiënten van 7-12 jaar (van wie 96 Gardasil kregen) is een academisch onderzoek uitgevoerd waarin de veiligheid en immunogeniciteit van Gardasil werd aangetoond. Seroconversie voor alle vier antigenen trad op bij meer dan zesenegentig procent van de patiënten. De GMT's waren enigszins lager dan de GMT's die in andere onderzoeken gerapporteerd werden bij proefpersonen van dezelfde leeftijd zonder HIV-infectie. De klinische relevantie van de lagere respons is onbekend. Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met dat van proefpersonen zonder HIV-infectie in andere onderzoeken. Het CD4-percentages en de HIV-RNA-spiegel in plasma werden niet beïnvloed door vaccinatie.

Immuunrespons op Gardasil met een schema van 2 doses bij personen van 9 tot en met 13 jaar

Een klinisch onderzoek toonde aan dat bij meisjes die 2 doses HPV-vaccin kregen met een interval van 6 maanden, de antilichaamresponsen op de 4 HPV-types één maand na de laatste dosis niet-inferieur waren aan die bij jonge vrouwen die 3 doses van het vaccin kregen binnen 6 maanden.

In maand 7 was in de Per Protocol populatie de immuunrespons bij meisjes van 9 tot en met 13 jaar (n=241) die 2 doses Gardasil hadden gekregen (op 0 en 6 maanden) niet-inferieur en numeriek hoger dan de immuunrespons bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar (n=246) die 3 doses Gardasil hadden gekregen (op 0, 2 en 6 maanden).

Bij de controle op maand 36 bleef de GMT bij meisjes (2 doses, n=86) niet-inferieur aan de GMT bij vrouwen (3 doses, n=86) voor alle 4 HPV-types.

In hetzelfde onderzoek bij meisjes van 9 tot en met 13 jaar was de immuunrespons na een schema van 2 doses numeriek lager dan na een schema met 3 doses (n=248 op Maand 7; n=82 op Maand 36). De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoek naar toxiciteit na een enkele dosis of na herhaalde doses en onderzoeken naar lokale tolerantie duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

Bij zwangere ratten induceerde Gardasil na één of meerdere intramusculaire injecties een specifieke antilichaamrespons tegen HPV typen 6, 11, 16 en 18. Tijdens de dracht en mogelijk tijdens het zogen werden de antilichamen tegen alle vier de HPV-typen op de nakomelingen overgedragen. Er waren geen behandelingsgerelateerde effecten op de ontwikkeling, het gedrag, het reproductievermogen of de vruchtbaarheid bij de nakomelingen.

GARDASIL, toegediend aan mannelijke ratten in volledige menselijke dosis (120 mcg totaal eiwit), had geen effecten op het reproductievermogen, waaronder vruchtbaarheid, spermatelling en spermamotiliteit, en er waren geen vaccingerelateerde macroscopische of histomorfologische veranderingen van de testes en geen effecten op het testesgewicht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
L-histidine
Polysorbaat 80
Natriumboraat
Water voor injectie

Voor adjuvans, zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Door het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gardasil dient zo snel mogelijk te worden toegediend nadat het vaccin uit de koelkast is gehaald.

Gegevens over de stabiliteit duiden erop dat de componenten van het vaccin bij een bewaartemperatuur van 8°C tot 25°C gedurende 72 uur stabiel blijven. Aan het eind van deze periode dient Gardasil 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 de vermelde bewaartemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in een injectieflacon (glas) met stop (met FluroTec bekleed of met Teflon bekleed chloorbutylelastomeer) en flip-off plastic kapje (aluminium klembandje) in een verpakkingsgrootte van 1, 10 of 20.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het vaccin moet worden gebruikt zoals het wordt geleverd; een verdunning of reconstitutie is niet vereist. De volledige aanbevolen dosis van het vaccin moet worden gebruikt.

Goed schudden vóór gebruik. Net vóór toediening moet het vaccin goed worden geschud om de suspensie van het vaccin te behouden.

Vóór toediening moeten parenterale geneesmiddelen visueel op partikeltjes en verkleuring worden gecontroleerd. Gooi het vaccin weg als er partikeltjes aanwezig zijn of als het verkleurd blijkt te zijn.

Gebruik van de injectieflacon met een enkelvoudige dosis

Trek de 0,5 ml dosis van het vaccin op uit de injectieflacon met een enkelvoudige dosis met behulp van een steriele naald en injectiespuit zonder bewaarmiddelen, antiseptica of detergentia. Zodra men de injectieflacon met een enkelvoudige dosis heeft aangeprikt, moet het opgetrokken vaccin onmiddellijk worden gebruikt en moet de injectieflacon worden weggegooid.

Verwijdering

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen 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/1/06/357/001

EU/1/06/357/002

EU/1/06/357/018

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

20 september 2006

22 september 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<{MM/JJJ}>

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gardasil suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit
Humaan papillomavirusvaccin [typen 6, 11, 16, 18] (recombinant, geadsorbeerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) bevat ongeveer:

Humaan papillomavirus1 type 6 L1 eiwit ^{2,3}	20 microgram
Humaan papillomavirus1 type 11 L1 eiwit ^{2,3}	40 microgram
Humaan papillomavirus1 type 16 L1 eiwit ^{2,3}	40 microgram
Humaan papillomavirus1 type 18 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 aluminiumhydroxyfosfaat sulfaat adjuvans (0,225 milligram Al).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit

Vóór het schudden kan Gardasil er als een heldere vloeistof met een witte neerslag uit zien. Na goed schudden is Gardasil een witte, troebele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Gardasil is een vaccin voor gebruik vanaf de leeftijd van 9 jaar ter preventie van:

- premaligne genitale laesies (cervicaal, vulvair en vaginaal), premaligne anale laesies, baarmoederhalskankers en anale kankers veroorzaakt door bepaalde oncogene Humaan Papillomavirus (HPV) typen
- genitale wratten (*condylomata acuminata*) veroorzaakt door specifieke HPV typen.

Zie rubrieken 4.4 en 5.1 voor belangrijke informatie over de gegevens die deze indicatie ondersteunen.

Het gebruik van Gardasil dient te gebeuren in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen van 9 tot en met 13 jaar

Gardasil mag worden toegediend volgens een schema van 2 doses (0,5 ml op 0 en 6 maanden) (zie rubriek 5.1).

Als de tweede vaccindosis eerder dan 6 maanden na de eerste dosis wordt toegediend, moet altijd een derde dosis worden toegediend.

Gardasil kan ook worden toegediend volgens een schema van 3 doses (0,5 ml op 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 14 jaar en ouder

Gardasil dient te worden toegediend volgens een schema van 3 doses (0,5 ml op 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 moet in overeenstemming zijn met de officiële aanbevelingen.

Pediatrische patiënten

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

Personen die een eerste dosis Gardasil krijgen, wordt aanbevolen de vaccinatierreeks met Gardasil te voltooien (zie rubriek 4.4).

De behoefte aan een booster dosis is niet vastgesteld.

Wijze van toediening

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

Gardasil mag niet intravasculair worden geïnjecteerd. Subcutane noch intradermale toediening werden bestudeerd en worden dan ook niet aanbevolen (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor een van de hulpstoffen.

Personen die na toediening van een dosis Gardasil symptomen ontwikkelen die op overgevoeligheid wijzen, mogen geen volgende doses van Gardasil toegediend krijgen.

Bij personen die aan een acute ernstige ziekte lijden, gepaard gaand met koorts, dient de toediening van Gardasil te worden uitgesteld. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals een milde hogere luchtweg infectie of matige koorts, vormt echter geen contra-indicatie voor immunisatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Zoals met alle injecteerbare vaccins, dient adequate medische behandeling 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, ongeacht welke vaccinatie dan ook, 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.

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

Gardasil beschermt alleen tegen ziekten die worden veroorzaakt door HPV-typen 6, 11, 16 en 18 en in beperkte mate tegen ziekten die worden veroorzaakt door aan deze typen gerelateerde typen (zie rubriek 5.1). Daarom dient men geschikte voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen te blijven gebruiken.

Gardasil is alleen voor profylactisch gebruik en heeft geen effect op actieve HPV-infecties of al aanwezige klinische ziekte veroorzaakt door HPV. Van Gardasil werd niet aangetoond dat het een therapeutisch effect heeft. Daarom is het vaccin niet bedoeld voor de behandeling van cervixkanker, hooggradige cervicale, vulvaire, vaginale dysplastische laesies of genitale wratten. Het is ook niet bedoeld ter preventie van progressie van andere vastgestelde HPV-gerelateerde laesies.

Gardasil 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).

Bij het gebruik van Gardasil bij volwassen vrouwen dient rekening te worden gehouden met de geografische variabiliteit in prevalentie van HPV-typen.

Vaccinatie is geen substituuut voor routinematige cervicale screening. Aangezien geen enkel vaccin 100% effectief is en Gardasil geen bescherming biedt tegen alle HPV-typen of tegen bestaande HPV-infecties, blijft routinematige cervicale screening uitermate belangrijk en moeten de lokale aanbevelingen opgevolgd worden.

De veiligheid en immunogeniciteit van het vaccin zijn beoordeeld bij personen in de leeftijd van 7 tot 12 jaar met een bekende infectie met het Humaan Immunodeficiëntievirus (HIV) (zie rubriek 5.1). Personen met een verzwakte immuunrespons – als gevolg van krachtige immunosuppressieve therapie, een genetische stoornis of een andere oorzaak – kunnen mogelijk niet 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 lange termijn follow-up onderzoeken om de duur van de bescherming te bepalen (zie rubriek 5.1).

Er zijn geen gegevens rond veiligheid, immunogeniciteit of werkzaamheid beschikbaar om de uitwisselbaarheid van Gardasil met andere HPV-vaccins te ondersteunen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voor alle klinische onderzoeken werden personen uitgesloten die tijdens de 6 maanden voorafgaand aan de eerste vaccindosis immunoglobuline of producten op basis van bloed hadden gekregen.

Gebruik in combinatie met andere vaccins

De toediening van Gardasil op hetzelfde moment (maar voor geïnjecteerde vaccins op een verschillende injectieplaats) als hepatitis-B-(recombinant) vaccin, had geen invloed op de immuunrespons op de HPV-typen. Het percentage seroprotectie (het gedeelte van de populatie dat een seroprotectief anti-HBs niveau van ≥ 10 mIU/ml bereikt) werd niet beïnvloed (96,5% voor gelijktijdige vaccinatie en 97,5% voor het hepatitis-B-vaccin alleen). De geometrisch gemiddelde anti-HB-antilichaamtiteren waren lager bij gelijktijdige toediening, maar de klinische relevantie van deze waarneming is niet bekend.

Gardasil mag gelijktijdig met een gecombineerd boostervaccin tegen difterie (d) en tetanus (T) en/of kinkhoest [acellulair, component] (ap) en/of poliomyelitis [geïnactiveerd] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vaccins) worden toegediend zonder dat significante interferentie met de antilichaamrespons tegen

één van de componenten van het ene of het andere vaccin optreedt. Echter, een trend naar lagere anti-HPV GMT's werd waargenomen bij de groep waarbij beide vaccins gelijktijdig werden toegediend. De klinische significantie hiervan is niet bekend. Dit is gebaseerd op de resultaten van een klinische studie waarin een gecombineerd dTap-IPV vaccin tegelijkertijd met de eerste dosis Gardasil werd toegediend (zie rubriek 4.8).

De gelijktijdige toediening van Gardasil met andere vaccins dan de bovenstaande is niet bestudeerd.

Gebruik in combinatie met hormonale anticonceptiva

In klinische onderzoeken gebruikte 57,5% van de vrouwen van 16 tot en met 26 jaar en 31,2% van de vrouwen van 24 tot en met 45 jaar een hormonaal anticonceptivum tijdens de vaccinatieperiode met Gardasil. Het gebruik van hormonale anticonceptiva bleek geen invloed te hebben op de immunrespons op Gardasil.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen specifieke onderzoeken met het vaccin bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Tijdens het klinisch ontwikkelingsprogramma werd er bij 3,819 vrouwen (vaccin = 1,894 versus placebo = 1,925) ten minste één zwangerschap gerapporteerd. Er waren geen significante verschillen in de typen anomalie of het aantal zwangerschappen met een negatieve uitkomst tussen met Gardasil en met een placebo behandelde personen. Deze gegevens over zwangere vrouwen (op basis van de uitkomsten van meer dan 1.000 zwangerschappen waarbij blootstelling heeft plaatsgevonden) duiden niet op malformatieve of foetale/neonatale toxiciteit.

De gegevens over toediening van Gardasil tijdens de zwangerschap gaven geen veiligheidssignaal aan. Deze gegevens zijn echter onvoldoende om het gebruik van Gardasil tijdens de zwangerschap aan te bevelen. Vaccinatie dient te worden uitgesteld tot na de zwangerschap.

Borstvoeding

Bij moeders die borstvoeding gaven werd tijdens de vaccinatieperiode van de klinische onderzoeken Gardasil of een placebo toegediend. De percentages met bijwerkingen bij de moeders en de zuigelingen die borstvoeding kregen, waren vergelijkbaar tussen de vaccinatie- en de placebogroep. Bovendien was de immunogeniciteit van het vaccin bij moeders die wel borstvoeding gaven vergelijkbaar met de immunogeniciteit bij vrouwen die geen borstvoeding gaven in de periode van toediening van het vaccin.

Derhalve kan Gardasil gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Experimenteel onderzoek bij dieren duidt niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Er werden geen effecten op de mannelijke vruchtbaarheid waargenomen bij ratten (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

A. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In 7 klinische onderzoeken (waarvan 6 placebogecontroleerd) kregen personen Gardasil of een placebo toegediend op de dag van opname in het onderzoek en ongeveer 2 en 6 maanden erna. Er waren weinig personen (0,2%) die de deelname aan het onderzoek vanwege bijwerkingen stopzetten. De veiligheid werd geëvalueerd in ofwel de hele studiepopulatie (6 onderzoeken) of in een vooraf bepaalde subgroep (één studie) van de onderzoekspopulatie met behulp van een vaccinatierapportagekaart (VRK) gedurende 14 dagen na elke injectie met Gardasil of een placebo. De personen die aan de hand van een VRK werden gevolgd omvatten 10.088 personen (6.995 vrouwen van 9 tot en met 45 jaar en 3.093 mannen van 9 tot en met 26 jaar bij opname in de klinische studie) die Gardasil kregen en 5.966 personen (5.692 vrouwen en 2.303 mannen) die een placebo kregen.

De vaakst voorkomende waargenomen bijwerkingen waren bijwerkingen op de injectieplaats (77,1% van de gevaccineerde personen binnen 5 dagen na een vaccinatiebezoek) en hoofdpijn (16,6% van de gevaccineerde personen). Deze bijwerkingen waren doorgaans mild tot matig in intensiteit.

B. Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Klinische onderzoeken

Tabel 1 laat vaccingerelateerde bijwerkingen zien die werden waargenomen bij personen die Gardasil kregen bij een frequentie van ten minste 1,0% en ook bij een grotere frequentie dan waargenomen bij personen die een placebo kregen. Ze worden gerangschikt volgens frequentie aan de hand van de volgende conventie:

[Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$)]

Postmarketingervaring

Tabel 1 bevat ook aanvullende bijwerkingen die spontaan zijn gerapporteerd tijdens het postmarketinggebruik van Gardasil wereldwijd. Omdat deze bijwerkingen vrijwillig gerapporteerd zijn door een populatie van onduidelijke grootte, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van hun frequentie of om een causale associatie vast te stellen met blootstelling aan het vaccin. Daarom wordt de frequentie van deze bijwerkingen aangeduid als 'niet bekend'.

Tabel 1: Bijwerkingen na toediening van Gardasil uit klinische onderzoeken en postmarketingsurveillance

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en besmettingen	Niet bekend	Cellulitis op de injectieplaats*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Idiopathische trombocytopenische purpura*, lymfadenopathie*
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties*
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Niet bekend	Acute gedissemineerde encefalomyelitis*, Duizeligheid ¹ *, syndroom van Guillain-Barré*, syncope soms gepaard gaand met tonisch-klonische bewegingen*
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid
	Niet bekend	Braken*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Pijn in ledemaat
	Niet bekend	Arthralgie*, myalgie*
Algemene aandoeningen en	Zeer vaak	Op de injectieplaats: erytheem, pijn, zwelling

toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pyrexia Op de injectieplaats: hematoom, pruritus
	Niet bekend	Asthenie*, koude rillingen*, vermoeidheid*, malaise*

* Postmarketing bijwerkingen (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

¹ Tijdens klinische onderzoeken werd duizeligheid waargenomen als een vaak voorkomende bijwerking bij vrouwen. Bij mannen werd duizeligheid bij ontvangers van het vaccin niet in een hogere frequentie waargenomen dan bij ontvangers van een placebo.

Bovendien werden in klinische onderzoeken bijwerkingen waargenomen, waarvan de onderzoeker oordeelde dat die vaccin- of placebo-gerelateerd waren, in frequenties van minder dan 1%.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zeer zelden: bronchospasme.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: urticaria.

Negen gevallen (0,06%) van urticaria werden gerapporteerd in de Gardasil-groep en 20 gevallen (0,15%) werden waargenomen in de adjuvant bevattende placebogroep.

In de klinische onderzoeken rapporteerden personen in de Veiligheidspopulatie elke nieuwe medische conditie gedurende de follow-up van 4 jaar. Onder 15.706 personen die Gardasil en 13.617 personen die een placebo ontvingen, werden 39 gevallen van niet-specifieke artritis/athropathie gerapporteerd; 24 in de Gardasil groep en 15 in de placebogroep.

Uit een klinische studie met 843 gezonde adolescente mannen en vrouwen van 11 tot en met 17 jaar, bleek dat bij gelijktijdige toediening van de eerste dosis Gardasil met een gecombineerd boostervaccin tegen difterie, tetanus, kinkhoest [acellulair, component] en poliomyelitis [geïnactiveerd] meer zwelling op de injectieplaats en meer hoofdpijn werden gerapporteerd na gelijktijdige toediening. De geobserveerde verschillen waren < 10% en bij de meeste patiënten waren de bijwerkingen mild tot matig in intensiteit.

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 zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen gerapporteerd met toediening van hogere doses Gardasil dan aanbevolen.

Over het algemeen was het gerapporteerde bijwerkingenprofiel bij overdosering vergelijkbaar met dat bij de aanbevolen enkelvoudige doses van Gardasil.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: viraal vaccin, ATC-code: J07BM01

Werkingsmechanisme

Gardasil is een niet-infectieus recombinant quadrivalent vaccin met adjuvant, bereid van de sterk gezuiverde virusachtige deeltjes (VLP's) van het belangrijkste capsid-L1-eiwit van HPV typen 6, 11, 16 en 18. De VLP's bevatten geen viraal DNA, ze kunnen geen cellen infecteren, reproduceren of een

ziekte veroorzaken.

HPV 16 en HPV 18 zijn naar schatting verantwoordelijk voor 70% van de cervicale kankers en 75-80% van de anale kankers; 80% van de adenocarcinomen in situ (AIS); 45-70% van de hooggradige cervicale intra-epitheliale neoplasieën (CIN 2/3); 25% van de laaggradige cervicale intra-epitheliale neoplasieën (CIN 1); ongeveer 70% van de HPV-gerelateerde hooggradige vulvaire (VIN2/3) en vaginale (VaIN 2/3) intra-epitheliale neoplasieën en 80% van de HPV-gerelateerde hooggradige anale (AIN 2/3) intra-epitheliale neoplasieën. HPV 6 en 11 zijn verantwoordelijk voor ongeveer 90% van de genitale wratten en 10% van de laaggradige cervicale intra-epitheliale neoplasieën (CIN 1). CIN 3 en AIS zijn aanvaard als onmiddellijke voorstadië van invasieve cervicale kanker.

De term 'pre-maligne genitale laesies' in rubriek 4.1 komt overeen met hooggradige cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN 2/3), hooggradige vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN 2/3) en hooggradige vaginale intra-epitheliale neoplasie (VaIN 2/3).

De term 'pre-maligne anale laesies' in rubriek 4.1 komt overeen met hooggradige anale intra-epitheliale neoplasie (AIN 2/3).

De indicatie is gebaseerd op het aantonen van de werkzaamheid van Gardasil bij vrouwen van 16 tot en met 45 jaar en bij mannen van 16 tot en met 26 jaar, en op het aantonen van de immunogeniciteit van Gardasil bij 9- tot en met 15-jarige kinderen en adolescenten.

Klinische onderzoeken

Werkzaamheid bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar

De werkzaamheid van Gardasil bij 16- tot en met 26-jarige vrouwen werd beoordeeld in 4 placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, fase II en III klinische onderzoeken, met in totaal 20.541 vrouwen die werden geïncludeerd en gevaccineerd zonder voorafgaande screening op de aanwezigheid van HPV-infectie.

De primaire werkzaamheidseindpunten omvatten HPV 6-, 11-, 16- of 18-gerelateerde vulvaire en vaginale laesies (genitale wratten, VIN, VaIN), CIN van welke graad dan ook en cervicale kankers (Protocol 013, FUTURE I), HPV 16- of 18-gerelateerde CIN 2/3, AIS en cervicale kankers (Protocol 015, FUTURE II), HPV 6-, 11-, 16- of 18-gerelateerde persisterende infectie en ziekte (Protocol 007) en HPV 16-gerelateerde persisterende infectie (Protocol 005).

De werkzaamheidsresultaten worden gepresenteerd voor de gecombineerde analyse van studieprotocollen. De werkzaamheid op HPV 16/18-gerelateerde CIN 2/3 of AIS is gebaseerd op gegevens van de protocollen 005 (enkel eindpunten voor 16), 007, 013 en 015. De werkzaamheid op alle andere eindpunten is gebaseerd op de protocollen 007, 013 en 015. De mediane duur van follow-up voor deze onderzoeken bedroeg respectievelijk 4,0, 3,0, 3,0 en 3,0 jaar voor protocol 005, protocol 007, protocol 013 en protocol 015. De mediane duur van follow-up voor de gecombineerde protocollen (005, 007, 013 en 015) bedroeg 3,6 jaar. De resultaten van individuele onderzoeken ondersteunen de resultaten van de gecombineerde analyse. Gardasil was werkzaam tegen HPV-ziekte veroorzaakt door elk van de vier HPV-vaccintypen. Op het einde van het onderzoek waren de personen geïncludeerd in de twee fase-III-onderzoeken (protocol 013 en protocol 015) tot 4 jaar gevolgd (mediaan 3,7 jaar).

Cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN) graad 2/3 (matige tot hooggradige dysplasie) en adenocarcinoom in situ (AIS) werden in de klinische onderzoeken als een surrogaatmarker voor cervixkanker gebruikt.

In het langetermijnverlengingsonderzoek van Protocol 015 voor vrouwen van 16 tot en met 23 jaar werden, bij de PPE-populatie vrouwen gevaccineerd met Gardasil in het basisonderzoek, geen gevallen van HPV-ziekten (HPV-typen 6/11/16/18-gerelateerde CIN, elke graad) waargenomen gedurende ongeveer 8 jaar. In dit onderzoek werd een duurzame bescherming statistisch aangetoond

van ongeveer 6 jaar.

Werkzaamheid bij vrouwen die niet aan het (de) relevante HPV-type(n) in het vaccin waren blootgesteld

De primaire werkzaamheidsanalyses met betrekking tot de HPV-typen in het vaccin (HPV 6, 11, 16 en 18) werden uitgevoerd in de “per-protocol efficacy” (PPE) populatie, (alle 3 de vaccinaties binnen 1 jaar na opname in het onderzoek, geen grote afwijkingen van het protocol en naïef aan het (de) relevante HPV-type(n) voorafgaand aan dosis één en tot en met 1 maand na dosis 3 (maand 7). De werkzaamheid werd vanaf het bezoek van maand 7 gemeten. Over het geheel genomen was 73% van de vrouwen bij opname in het onderzoek aan geen enkele van de 4 HPV-typen blootgesteld (PCR-negatief en seronegatief).

De werkzaamheidsresultaten voor de relevante eindpunten die werden geanalyseerd 2 jaar na opname in het onderzoek en op het einde van het onderzoek (mediane duur van opvolging = 3,6 jaar) in de “per-protocol” populatie worden getoond in Tabel 2.

In een aanvullende analyse werd de werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 16/18-gerelateerde CIN 3 en AIS beoordeeld.

Tabel 2: Analyse van de werkzaamheid van Gardasil tegen hooggradige cervicale laesies in de PPE-populatie

	Gardasil	Placebo	% Werkzaamheid na 2 jaar (95% CI)	Gardasil	Placebo	% Werkzaamheid op het einde van het onderzoek (95% CI)
	Aantal gevallen	Aantal gevallen		Aantal gevallen	Aantal gevallen	
	Aantal personen*	Aantal personen*		Aantal personen*	Aantal personen*	
HPV 16/18-gerelateerde CIN 2/3 of AIS	0 8487	53 8460	100.0 (92.9, 100.0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5, 99,8)
HPV 16/18-gerelateerde CIN 3	0 8487	29 8460	100 (86.5, 100.0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4, 99,6)
HPV 16/18-gerelateerde AIS	0 8487	6 8460	100 (14.8, 100.0)	0 8493	7 8464	100 (30,6, 100,0)

*Aantal personen met minstens één follow-up bezoek na maand 7.

**Op basis van virologisch bewijs is het eerste geval van CIN 3, bij een patiënt met chronische HPV 52-infectie waarschijnlijk oorzakelijk verbonden met HPV 52. Bij slechts 1 van de 11 monsters werd HPV 16 gevonden (in maand 32,5) en HPV 16 werd niet gedetecteerd in weefsel dat tijdens een LEEP (Loop Electro-Excision Procedure) werd weggenomen. In het tweede geval van CIN 3 dat werd vastgesteld bij een patiënt met HPV 51 op dag 1 (in 2 van 9 monsters) werd HPV 16 gevonden in een biopsie afgenomen in maand 51 (in 1 van 9 monsters) en werd HPV 56 gedetecteerd in 3 van 9 monsters in maand 52 in weefsel dat tijdens LEEP werd weggenomen.

*** De personen werden tot 4 jaar (mediaan 3,6 jaar) opgevolgd

Opmerking: Punt-schattingen en betrouwbaarheidsintervallen zijn aangepast volgens persoon – tijd van de follow-up.

Op het einde van het onderzoek en in de gecombineerde protocollen bedroeg de werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde CIN 1 95,9% (95% CI: 91,4, 98,4),

bedroeg de werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde CIN (1, 2, 3) of AIS 96,0% (95% CI: 92,3, 98,2),

bedroeg de werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde VIN2/3 en VaIN 2/3 respectievelijk 100% (95% CI: 67,2, 100) en 100% (95% CI: 55,4, 100).

De werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde genitale wratten bedroeg 99,0% (95% CI: 96,2, 99,9).

In Protocol 012 bedroeg de werkzaamheid van Gardasil tegen persisterende infectie volgens de zes maanden definitie [positieve monsters bij twee of meer opeenvolgende bezoeken met een tussenpoos van 6 maanden (\pm 1 maand) of langer], met betrekking tot HPV 16 en HPV 18 respectievelijk 98,7% (95% CI: 95,1, 99,8) en 100,0% (95% CI: 93,2, 100,0) na een follow-up tot 4 jaar (gemiddeld 3,6 jaar). Tegen persisterende infectie volgens de twaalf maanden definitie bedroeg de werkzaamheid met betrekking tot HPV 16 en HPV 18 respectievelijk 100,0% (95% CI: 93,9, 100,0) en 100,0% (95% CI: 79,9, 100,0).

De werkzaamheid bij vrouwen met tekenen van infectie of ziekte door HPV 6, 11, 16 of 18 op dag 1

Er was geen bewijs van bescherming tegen een ziekte veroorzaakt door vaccin HPV-typen waarvoor de vrouwen op dag 1 PCR-positief waren. Vrouwen die reeds vóór vaccinatie een infectie met één of meer vaccingerelateerde HPV-typen hadden, waren beschermd tegen een klinische aandoening veroorzaakt door de overige HPV-typen.

Werkzaamheid bij vrouwen met of zonder voorafgaande infectie of ziekte ten gevolge van HPV 6, 11, 16 of 18

De aangepaste “intention to treat” (ITT)-populatie bevatte vrouwen ongeacht hun HPV-status op dag 1 die ten minste 1 vaccinatie kregen, en bij wie het tellen van de gevallen startte op 1 maand na dosis 1. Deze populatie benadert de algemene populatie van vrouwen met betrekking tot prevalentie van HPV-infectie op ziekte bij opname in het onderzoek. De resultaten worden samengevat in Tabel 3.

Tabel 3: Werkzaamheid van Gardasil tegen hooggradige cervicale laesies in de aangepaste ITT-populatie met vrouwen ongeacht hun HPV status bij aanvang

	Gardasil	Placebo	% Werkzaamheid** Na 2 jaar (95% CI)	Gardasil	Placebo	% Werkzaamheid** op het einde van het onderzoek (95% CI)
	Aantal gevallen	Aantal gevallen		Aantal gevallen	Aantal gevallen	
	Aantal personen*	Aantal personen*		Aantal personen*	Aantal personen*	
HPV 16- of HPV 18- gerelateerde CIN 2/3 of AIS	122 9831	201 9896	39,0 (23,3, 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1, 60,7)
HPV 16/18- gerelateerde CIN 3	83 9831	127 9896	34,3 (12,7, 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0, 57,9)
HPV 16/18- gerelateerde AIS	5 9831	11 9896	54,3 (<0, 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (<0, 87,3)

*Aantal personen met minstens één follow-up bezoek 30 dagen na Dag 1

**Percentage werkzaamheid is berekend uit de gecombineerde protocollen. De werkzaamheid voor HPV 16/18-gerelateerde CIN 2/3 of AIS is gebaseerd op gegevens uit de protocollen 005 (enkel 16-gerelateerde eindpunten), 007, 013, en 015. De patiënten werden tot 4 jaar (mediaan 3,6 jaar) gevolgd

Opmerking: De puntschattingen en betrouwbaarheidsintervallen zijn aangepast volgens persoon-tijd van follow-up.

De werkzaamheid tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde VIN 2/3 bedroeg 73,3% (95% CI: 40,3, 89,4), op HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde VaIN 2/3 bedroeg 85,7% (95% CI: 37,6, 98,4), en tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde genitale wratten bedroeg 80,3% (95% CI: 73,9, 85,3) in de gecombineerde protocollen op het einde van het onderzoek.

Over het geheel genomen had 12% van de gecombineerde onderzoekspopulatie op dag 1 een abnormale Pap-test die CIN suggereerde. Bij de vrouwen met een abnormale Pap-test op dag 1 die niet aan de relevante HPV-typen van het vaccin waren blootgesteld op dag 1 bleef de werkzaamheid van het vaccin hoog. Bij vrouwen met een abnormale Pap-test op dag 1 die reeds een besmetting hadden met de relevante HPV-typen van het vaccin op dag 1 werd geen werkzaamheid van het vaccin

waargenomen.

Bescherming tegen de totale ziekte-last van cervicale HPV-ziekte bij 16- tot en met 26-jarige vrouwen

De impact van Gardasil tegen het totale risico van cervicale HPV-ziekte (d.w.z. aandoening veroorzaakt door welk HPV-type dan ook) werd beoordeeld vanaf 30 dagen na de eerste dosis bij 17.599 personen die werden opgenomen in de twee fase-III-werkzaamheidsonderzoeken (protocollen 013 en 015). Van de vrouwen die naïef waren voor 14 veel voorkomende HPV-typen en een negatieve Pap-test hadden op dag 1, verminderde de toediening van Gardasil de incidentie van CIN 2/3 of AIS veroorzaakt door vaccingerelateerde en niet-vaccingerelateerde HPV typen met 42,7% (95% CI: 23,7, 57,3) en genitale wratten met 82,8% (95% CI: 74,3, 88,8) op het einde van het onderzoek.

In de aangepaste ITT-populatie was de toegevoegde waarde van het vaccin met betrekking tot de algemene incidentie van CIN 2/3 of AIS (veroorzaakt door welk HPV-type dan ook) en van genitale wratten veel lager, met een verlaging van respectievelijk 18,4% (95% CI: 7,0, 28,4) en 62,5% (95% CI: 54,0, 69,5) aangezien Gardasil geen effect heeft op het verloop van infecties of aandoeningen die aanwezig zijn bij de start van de vaccinatie.

Impact op definitieve cervicale therapieprocedures

De impact van Gardasil op aantallen definitieve cervicale therapieprocedures ongeacht de oorzakelijke HPV-typen werd beoordeeld in 18.150 personen die werden opgenomen in protocol 007, protocol 013 en 015. Bij de HPV-naïeve populatie (naïef ten opzichte van 14 veel voorkomende HPV-typen en met een negatieve Pap-test op dag 1) verminderde Gardasil het aantal vrouwen die een definitieve cervicale therapieprocedure ondergingen (Loop Electro-Excision Procedure of Cold-Knife Conization) met 41,9% (95% CI: 27,7; 53,5) op het einde van het onderzoek. In de ITT-populatie bedroeg de overeenkomstige vermindering 23,9% (95% CI: 15,2, 31,7).

Kruisbeschermende werkzaamheid

De werkzaamheid van Gardasil tegen CIN (elke graad) en CIN 2/3 of AIS veroorzaakt door 10 niet-vaccin HPV-typen die structureel gerelateerd zijn aan HPV 16 of HPV 18 (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), werd beoordeeld in de gecombineerde Fase-III-werkzaamheidsdatabase (N=17.599) na een mediane follow-up van 3,7 jaar (einde van het onderzoek). De werkzaamheid tegen ziekte-eindpunten veroorzaakt door vooraf gespecificeerde combinaties van niet-vaccin HPV-typen, werd gemeten. De onderzoeken hadden niet voldoende statistisch onderscheidend vermogen om de werkzaamheid tegen ziekte veroorzaakt door deze individuele HPV-typen te kunnen beoordelen.

De primaire analyse werd uitgevoerd in type-specifieke populaties waarin vrouwen negatief moesten zijn voor het geanalyseerde type, maar wel positief konden zijn voor andere HPV-typen (96% van de totale populatie). De primaire analyse na 3 jaar was niet statistisch significant voor alle vooraf gespecificeerde eindpunten. De uiteindelijke resultaten op het einde van het onderzoek voor de gecombineerde incidentie van CIN 2/3 of AIS in deze populatie na een mediane follow-up van 3,7 jaar worden weergegeven in tabel 4. Voor samengestelde eindpunten werd een statistisch significante werkzaamheid tegen HPV-typen die fylogenetisch gerelateerd zijn aan HPV 16 (primair HPV 31) vastgesteld, terwijl voor HPV-typen die fylogenetisch gerelateerd zijn aan HPV 18 (met inbegrip van HPV 45) geen statistisch significante werkzaamheid werd vastgesteld. Voor de 10 individuele HPV-typen werd alleen statistische significantie voor HPV 31 bereikt.

Tabel 4: Resultaten voor CIN 2/3 of AIS bij typespecifieke HPV-naïeve personen[†] (resultaten aan het einde van het onderzoek)

Naïef voor ≥ 1 HPV Type				
Samengesteld eindpunt	Gardasil	Placebo	% Werkzaamheid	95% CI
	gevallen	gevallen		
(HPV 31/45) [‡]	34	60	43,2%	12,1, 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25,8%	4,6, 42,5
10 HPV-typen niet in vaccin	162	211	23,0%	5,1, 37,7
HPV-16-gerelateerde typen (A9-soorten)	111	157	29,1%	9,1, 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2, 74,1 [†]
HPV 33	29	36	19,1%	<0, 52,1 [†]
HPV 35	13	15	13,0%	<0, 61,9 [†]
HPV 52	44	52	14,7%	<0, 44,2 [†]
HPV 58	24	35	31,5%	<0, 61,0 [†]
HPV-18 gerelateerde typen (A7-soorten)	34	46	25,9%	<0, 53,9
HPV 39	15	24	37,5%	<0, 69,5 [†]
HPV 45	11	11	0,0%	<0, 60,7 [†]
HPV 59	9	15	39,9%	<0, 76,8 [†]
A5-soorten (HPV 51)	34	41	16,3%	<0, 48,5 [†]
A6-soorten (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0, 32,5 [†]
[†] De onderzoeken waren niet opgezet om de werkzaamheid tegen ziekte veroorzaakt door individuele HPV-typen vast te stellen. [‡] De werkzaamheid was gebaseerd op vermindering van aantallen HPV 31-gerelateerde CIN 2/3 of AIS [§] De werkzaamheid was gebaseerd op vermindering van aantallen HPV 31-, 33-, 52- en 58-gerelateerde CIN 2/3 of AIS Omvat assay-geïdentificeerde niet-vaccin HPV-typen 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 en 59.				

Werkzaamheid bij vrouwen van 24 tot en met 45 jaar

De werkzaamheid van Gardasil bij vrouwen van 24 tot en met 45 jaar werd beoordeeld in één placebogecontroleerd, dubbelblinde, gerandomiseerde, fase III klinische studie (Protocol 019, FUTURE III), met in totaal 3.817 vrouwen, die werden geïncludeerd en gevaccineerd zonder voorafgaande screening op de aanwezigheid van HPV-infectie.

De primaire werkzaamheidseindpunten omvatten de gecombineerde incidentie van HPV 6-, 11-, 16- of 18-gerelateerde en de gecombineerde incidentie van HPV 16- of 18-gerelateerde persisterende infectie (zes maanden definitie), genitale wratten, vulvaire en vaginale laesies, CIN van welke graad dan ook, AIS en cervicale kankers. De mediane duur van follow-up in deze studie bedroeg 4,0 jaar.

In het langetermijnverlengingsonderzoek van Protocol 019 voor vrouwen van 24 tot en met 45 jaar werden, bij de PPE-populatie vrouwen gevaccineerd met Gardasil in het basisonderzoek, geen gevallen van HPV-ziekten (HPV-typen 6/11/16/18-gerelateerde CIN, elke graad, en genitale wratten) waargenomen gedurende ongeveer 6 jaar.

Werkzaamheid bij vrouwen die niet aan het (de) relevante HPV-type(n) in het vaccin waren blootgesteld

De primaire werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd in de “per-protocol efficacy” (PPE) populatie (alle 3 de vaccinaties binnen 1 jaar na opname in het onderzoek, geen grote afwijkingen van het protocol en zonder blootstelling aan het (de) relevante HPV-type(n) voorafgaand aan dosis één en tot en met 1 maand na dosis 3 (maand 7)). De werkzaamheid werd vanaf het bezoek in maand 7 gemeten. Over het geheel genomen was 67% van de personen bij opname in het onderzoek aan geen enkele van de 4 HPV-typen blootgesteld (PCR-negatief en seronegatief).

De werkzaamheid van Gardasil tegen de gecombineerde incidentie van HPV 6-, 11-, 16- of 18-gerelateerde persisterende infectie, genitale wratten, vulvaire en vaginale laesies, CIN van welke graad dan ook, AIS en cervicale kankers bedroeg 88,7% (95% CI: 78,1, 94,8).

De werkzaamheid van Gardasil tegen de gecombineerde incidentie van HPV 16- of 18-gerelateerde persisterende infectie, genitale wratten, vulvaire en vaginale laesies, CIN van welke graad dan ook, AIS en cervicale kankers was 84,7% (95% CI: 67,5, 93,7).

Werkzaamheid bij vrouwen met of zonder voorafgaande infectie of ziekte ten gevolge van HPV 6, 11, 16 of 18

De 'Full Analysis Set'-populatie (ook wel ITT-populatie genoemd) bevatte vrouwen ongeacht hun HPV-status op dag 1, die ten minste één vaccinatie kregen, en bij wie het tellen van de gevallen startte op dag 1. Deze populatie benadert de algemene populatie van vrouwen met betrekking tot prevalentie van HPV-infectie of ziekte bij opname in het onderzoek.

De werkzaamheid van Gardasil tegen de gecombineerde incidentie van HPV 6-, 11-, 16- of 18-gerelateerde persisterende infectie, genitale wratten, vulvaire en vaginale laesies, CIN van welke graad dan ook, AIS en cervicale kankers bedroeg 47,2% (95% CI: 33,5, 58,2).

De werkzaamheid aangetoond tegen de gecombineerde incidentie van HPV 16- of 18-gerelateerde persisterende infectie, genitale wratten, vulvaire en vaginale laesies, CIN van welke graad dan ook, AIS, en cervicale kankers was 41,6% (95% CI: 24,3, 55,2).

Werkzaamheid bij vrouwen (16 tot en met 45 jaar) met bewijs van een eerdere infectie met een vaccin-HPV-type (seropositief) die niet meer detecteerbaar was bij de start van de vaccinatie (PCR-negatief).

In post-hoc-analyses van personen (die ten minste één vaccinatie kregen) met bewijs van een eerdere infectie met een vaccin-HPV-type (seropositief) die niet meer detecteerbaar was (PCR-negatief) bij de start van de vaccinatie, was de werkzaamheid van Gardasil ter voorkoming van aandoeningen ten gevolge van de terugkeer van hetzelfde HPV-type 100% (95% CI: 62,8, 100,0; 0 vs. 12 gevallen [n = 2572 uit gepoolde onderzoeken bij jonge vrouwen]) tegen HPV 6-, 11-, 16-, en 18-gerelateerde CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3, en genitale wratten bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar. De werkzaamheid was 68,2% (95% CI: 17,9, 89,5; 6 vs. 20 gevallen [n= 832 uit gecombineerde onderzoeken met jonge en volwassen vrouwen]) tegen HPV 16- en 18-gerelateerde persisterende infectie bij vrouwen van 16 tot en met 45 jaar.

Werkzaamheid bij mannen van 16 tot en met 26 jaar

De werkzaamheid tegen HPV 6-, 11-, 16- en 18-gerelateerde externe genitale wratten, peniele/perineale/peri-anele intra-epitheliale neoplasie (PIN) graad 1/2/3 en persisterende infectie werd beoordeeld.

De werkzaamheid van Gardasil bij mannen van 16 tot en met 26 jaar oud werd beoordeeld in 1 placebogecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd fase III klinisch onderzoek (protocol 020), met in totaal 4.055 mannen die werden geïncludeerd en gevaccineerd zonder voorafgaande screening op de aanwezigheid van HPV-infectie. De mediane duur van de follow-up bedroeg 2,9 jaar.

De werkzaamheid tegen anale intra-epitheliale neoplasie (AIN graad 1/2/3) en anale kanker, en intra-anele persisterende infectie werd beoordeeld in een subgroep van 598 mannen (GARDASIL = 299; placebo = 299) in procol 020 die zichzelf identificeerden als mannen die seks hebben met andere mannen (MSM-populatie).

De MSM-populatie heeft een hoger risico op een anale HPV-infectie in vergelijking met de algemene populatie; verwacht wordt dat het absolute voordeel van vaccinatie met betrekking tot preventie van anale kanker in de algemene populatie zeer laag is.

HIV-infectie was een exclusie criterium (zie ook rubriek 4.4).

Werkzaamheid bij mannen die niet aan de relevante HPV-typen in het vaccin zijn blootgesteld

De primaire werkzaamheidsanalyses met betrekking tot de HPV-typen in het vaccin (HPV 6, 11, 16 en 18) werden uitgevoerd in de “per-protocol efficacy” (PPE)-populatie (d.w.z. alle 3 de vaccinaties binnen 1 jaar na opname in het onderzoek, geen grote afwijkingen van het protocol en naïef voor het (de) relevante HPV-type(n) voorafgaand aan dosis 1 en tot en met 1 maand na dosis 3 (maand 7)). De werkzaamheid werd vanaf het bezoek in maand 7 gemeten. Over het geheel genomen was 83% van de mannen (87% van de heteroseksuele proefpersonen en 61% van de MSM-proefpersonen) bij opname in het onderzoek aan geen enkele van de 4 HPV-typen blootgesteld (PCR-negatief en seronegatief).

Anale intra-epitheliale neoplasie (AIN) graad 2/3 (matige tot hooggradige dysplasie) werd in de klinische onderzoeken als een surrogaatmarker voor anale kanker gebruikt.

De werkzaamheidsresultaten voor de relevante eindpunten die werden geanalyseerd aan het einde van het onderzoek (mediane duur van de follow-up = 2,4 jaar) in de “per-protocol”-populatie worden getoond in tabel 5. De werkzaamheid tegen PIN graad 1/2/3 werd niet aangetoond omdat het aantal gevallen te beperkt was om statistische significantie te hebben.

Tabel 5: Werkzaamheid van Gardasil tegen externe genitale laesies in de PPE*-populatie van mannen van 16 tot en met 26 jaar oud

Eindpunt	Gardasil		Placebo		% Werkzaamheid (95% CI)
	N	Aantal gevallen	N	Aantal gevallen	
HPV 6/11/16/18-gerelateerde externe genitale laesies					
Externe genitale laesies	1394	3	1404	32	90,6 (70,1, 98,2)
Genitale wratten	1394	3	1404	28	89,3 (65,3, 97,9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1, 100,0)

* De personen in de PPE-populatie kregen allemaal 3 vaccinaties binnen 1 jaar na opname in het onderzoek, hadden geen grote protocolafwijkingen en waren naïef voor het/de betreffende HPV-type(s) en tot en met 1 maand na dosis 3 (maand 7).

Bij de analyse aan het einde van het onderzoek naar anale laesies in de MSM-populatie (mediane duur van de follow-up was 2,15 jaar) was het preventieve effect tegen HPV 6-, 11-, 16- en 18-gerelateerde AIN 2/3 74,9% (95% CI 8,8, 95,4; 3/194 versus 13/208) en tegen HPV 16- of 18-gerelateerde AIN 2/3 86,6% (95% CI 0,0, 99,7; 1/194 versus 8/208).

De beschermingsduur tegen anale kanker is op dit moment niet bekend. In het lange termijn verlengingsonderzoek van Protocol 020 bij mannen van 16 tot en met 26 jaar oud, werden in de PPE-populatie van mannen die gevaccineerd waren met Gardasil tijdens het basisonderzoek geen gevallen van HPV-gerelateerde ziekten (HPV typen 6/11 gerelateerde genitale wratten, HPV 6/11/16/18 externe genitale laesies en HPV 6/11/16/18-gerelateerde AIN van welke graad dan ook bij MSM) waargenomen tot ongeveer 6 jaar.

Werkzaamheid bij mannen met of zonder voorafgaande infectie of ziekte ten gevolge van HPV 6, 11, 16 of 18

De ‘Full Analysis Set’-populatie bevatte mannen ongeacht hun HPV-status op dag 1 die ten minste één vaccinatie kregen en bij wie het tellen van de gevallen startte op dag 1. Deze populatie benadert de algemene populatie van mannen met betrekking tot prevalentie van HPV-infectie of ziekte bij opname in het onderzoek.

De werkzaamheid van GARDASIL tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde externe genitale wratten was 68,1% (95% CI: 48,8, 79,3).

De werkzaamheid van GARDASIL tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde AIN 2/3 en HPV 16- of 18-gerelateerde AIN 2/3 in het MSM-subonderzoek was respectievelijk 54,2% (95% CI: 18,0, 75,3; 18/275 versus 39/276) en 57,5% (95% CI: -1,8, 83,9; 8/275 versus 19/276 gevallen).

Bescherming tegen de totale ziektelast van HPV-ziekte bij 16- tot en met 26-jarige mannen

Het effect van Gardasil op het globale risico van externe genitale laesies (EGL's) werd beoordeeld na de eerste dosis bij 2.545 personen die werden opgenomen in het fase III werkzaamheidsonderzoek (protocol 020). Onder de mannen die naïef waren voor 14 veel voorkomende HPV-typen verminderde de toediening van Gardasil de incidentie van externe genitale laesies veroorzaakt door vaccingerelateerde en niet-vaccingerelateerde HPV-typen met 81,5% (95% CI: 58,0, 93,0). In de 'Full Analysis Set' (FAS)-populatie was het voordeel van het vaccin wat betreft de totale incidentie van EGL's lager, met een vermindering van 59,3% (95% CI: 40,0, 72,9), aangezien Gardasil geen effect heeft op het verloop van infecties of ziektes die aanwezig zijn bij de start van de vaccinatie.

Effect op biopsie- en definitieve therapieprocedures

Het effect van Gardasil op aantallen biopsieën en behandelingen van EGL ongeacht de oorzakelijke HPV-typen werd beoordeeld bij 2.545 personen die werden opgenomen in protocol 020. Bij de HPV-naïeve populatie (naïef voor 14 veel voorkomende HPV-typen) verminderde Gardasil het aantal mannen dat een biopsie onderging met 54,2% (95% CI: 28,3, 71,4) en het aantal dat behandeld werd met 47,7% (95% CI: 18,4, 67,1) aan het einde van het onderzoek. In de FAS-populatie bedroeg de overeenkomstige vermindering 45,7% (95% CI: 29,0, 58,7) en 38,1% (95% CI: 19,4, 52,6).

Immunogeniciteit

Testen om de immuunrespons te meten

Er is geen minimum antilichaamniveau dat is geassocieerd met bescherming geïdentificeerd voor HPV-vaccins.

De immunogeniciteit van Gardasil werd beoordeeld bij 20.132 (Gardasil n = 10.723; placebo n = 9.409) meisjes en vrouwen van 9 tot en met 26 jaar, 5.417 (Gardasil n = 3.109; placebo n = 2.308) jongens en mannen van 9 tot en met 26 jaar en 3.819 vrouwen van 24 tot en met 45 jaar (Gardasil n = 1.911, placebo n = 1.908).

Typespecifieke immunoassays, "competitive Luminex-based immunoassay" (cLIA) met typespecifieke standaarden werden gebruikt om de immunogeniciteit voor elk type van het vaccin te beoordelen. Deze test meet antilichamen tegen een enkel neutraliserend epitoom voor elk individueel HPV-type.

Immuunrespons op Gardasil op 1 maand na dosis 3

In de klinische onderzoeken bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar werden 99,8%; 99,8%; 99,8% en 99,5% van de personen die Gardasil kregen seropositief voor respectievelijk anti-HPV-6, anti-HPV-11, anti-HPV-16 en anti-HPV-18, 1 maand na dosis 3. In de klinische studie bij vrouwen van 24 tot en met 45 jaar werden 98,4%; 98,1%; 98,8% en 97,4% van de personen die Gardasil kregen seropositief voor respectievelijk anti-HPV-6, anti-HPV-11, anti-HPV-16 en anti-HPV-18, 1 maand na dosis 3. In de klinische studie bij mannen van 16 tot en met 26 jaar werden 1 maand na de derde dosis 98,9%, 99,2%, 98,8%, en 97,4% van de personen die Gardasil kregen seropositief voor respectievelijk anti-HPV-6, anti-HPV-11, anti-HPV-16 en anti-HPV-18. In alle geteste leeftijdsgroepen induceerde Gardasil 1 maand na dosis 3, hoge geometrisch gemiddelde titers (GMT's).

Zoals verwacht waren de waargenomen antilichaamtiteren bij vrouwen van 24 tot en met 45 jaar (Protocol 019) lager dan de antilichaamtiteren bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar.

Anti-HPV-niveaus bij placebopersonen bij wie een HPV-infectie succesvol door het lichaam was geklaard (seropositief en PCR-negatief) waren aanzienlijk lager dan de anti-HPV niveaus die door het vaccin waren geïnduceerd. Bovendien bleven anti-HPV-niveaus (GMT's) bij gevaccineerde personen even hoog of hoger dan de serostatus cut-off tijdens de follow-up op lange termijn van de fase III-

onderzoeken (zie hierna bij *Persistentie van immuunrespons op Gardasil*).

Overbrugging van de werkzaamheid van Gardasil van vrouwen naar meisjes

In een klinisch onderzoek (Protocol 016) werd de immunogeniciteit van Gardasil bij 10- tot en met 15-jarige meisjes vergeleken met die bij 16- tot en met 23-jarige vrouwen. In de vaccingroep werd 99,1 tot en met 100% seropositief voor alle vaccin-serotypen 1 maand na dosis 3.

Tabel 6 vergelijkt de anti HPV 6, 11, 16 en 18 GMTs 1 maand post-dosis 3 bij 9- tot en met 15-jarige meisjes met die bij 16- tot en met 26-jarige vrouwen.

Tabel 6: Immunogeniciteitsoverbrugging tussen 9- tot en met 15-jarige meisjes en 16- tot en met 26-jarige volwassen vrouwen (Per Protocol populatie), gemeten met cLIA

	9- t/m 15-jarige meisjes (Protocol 016 en 018)		16- t/m 26-jarige vrouwen (Protocol 013 en 015)	
	n	GMT (95% betrouwbaarheidsinterval)	n	GMT (95% betrouwbaarheidsinterval)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT – geometrische gemiddelde titer in mMU/ml (mMU = milli-Merck eenheden)

Anti-HPV-reacties op maand 7 bij 9- tot en met 15-jarige meisjes waren niet inferieur ten opzichte van anti-HPV-responsen bij 16- tot en met 26-jarige vrouwen bij wie de werkzaamheid werd vastgesteld in de fase III-onderzoeken. Immunogeniciteit was gerelateerd aan de leeftijd en de anti-HPV-niveaus op maand 7 waren significant hoger bij personen jonger dan 12 jaar dan bij personen ouder dan 12 jaar.

Op basis van deze immunogeniciteitsoverbrugging wordt de werkzaamheid van Gardasil bij 9- tot en met 15-jarige meisjes geconcludeerd.

In het langetermijnverlengingsonderzoek van Protocol 018 voor meisjes van 9 tot en met 15 jaar gevaccineerd met Gardasil in het basisonderzoek, werden geen gevallen van HPV-ziekten (HPV-typen 6/11/16/18-gerelateerde CIN van elke graad en genitale wratten) waargenomen na een mediane follow-up van ongeveer 6,9 jaar.

Overbrugging van de werkzaamheid van Gardasil van mannen naar jongens

Drie klinische onderzoeken (protocollen 016, 018 en 020) zijn gebruikt om de immunogeniciteit van Gardasil bij 9- tot en met 15-jarige jongens te vergelijken met die bij 16- tot en met 26-jarige mannen. In de vaccingroep werd 1 maand na de derde dosis 97,4 tot en met 99,9% seropositief voor alle vaccin-serotypen.

Tabel 7 vergelijkt de anti-HPV 6, 11, 16 en 18 GMTs 1 maand post-dosis 3 bij 9- tot en met 15-jarige jongens met die bij 16- tot en met 26-jarige mannen.

Tabel 7: Immunogeniciteitsoverbrugging tussen 9- tot en met 15-jarige jongens en 16- tot en met 26-jarige mannen (per-protocol populatie) gebaseerd op titers gemeten met cLIA

	9- t/m 15-jarige jongens		16- t/m 26-jarige mannen	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
HPV 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243, 2575)
HPV 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)

GMT – geometrisch gemiddelde titer in mMU/ml (mMU = milli-Merck-eenheden)

Anti-HPV-responsen op maand 7 bij 9- tot en met 15-jarige jongens waren niet-inferieur ten opzichte van anti-HPV-responsen bij 16- tot en met 26-jarige mannen bij wie de werkzaamheid werd vastgesteld in de fase-III-onderzoeken. Immunogeniciteit was gerelateerd aan de leeftijd, en de anti-HPV-niveaus op maand 7 waren significant hoger bij jongere personen.

Op basis van deze immunogeniciteitsoverbrugging wordt de werkzaamheid van Gardasil bij 9- tot en met 15-jarige jongens afgeleid.

In het langetermijnverlengingsonderzoek van Protocol 018 voor jongens van 9 tot en met 15 jaar gevaccineerd met Gardasil in het basisonderzoek, werden geen gevallen van HPV-ziekten (HPV-typen 6/11/16/18-gerelateerde externe genitale laesies) waargenomen na een mediane follow-up van ongeveer 6,5 jaar.

Persistentie van immuunrespons op Gardasil

Bij een subgroep van personen die deelnamen aan de fase III-onderzoeken werd gedurende een lange periode de veiligheid, immunogeniciteit en effectiviteit bestudeerd. De Luminex Immunoassay voor totale IgG (LIA IgG) werd gebruikt om de persistentie van de immuunrespons te beoordelen, in aanvulling op de cLIA.

Bij alle populaties (vrouwen van 9 tot en met 45 jaar, mannen van 9 tot en met 26 jaar), werden op maand 7 piek anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18 GMT's waargenomen met cLIA. Daarna daalden de GMT's van maand 24 tot en met 48 en vervolgens stabiliseerden ze in het algemeen. De exacte duur van immuniteit na een reeks van 3 doses is niet vastgesteld en wordt momenteel onderzocht.

Meisjes en jongens gevaccineerd met Gardasil op 9 tot en met 15 jarige leeftijd in het Protocol 018 basisonderzoek zullen maximaal 10,5 jaar worden gevolgd in een verlengingsonderzoek. Afhankelijk van het type HPV, waren 8 jaar na vaccinatie respectievelijk 64-97% en 89-100% van de patiënten seropositief, gemeten met de cLIA en IgG LIA (zie tabel 8).

Tabel 8: Langetermijnimmunogeniciteitsdata (per-protocol populatie) gebaseerd op percentage seropositieve personen gemeten met cLIA en IgG LIA (Protocol 018) na 8 jaar, bij meisjes en jongens van 9 tot en met 15 jaar oud

	cLIA		IgG LIA	
	n	% seropositieve personen	n	% seropositieve personen
HPV 6	439	88%	387	94%
HPV 11	439	89%	387	89%
HPV 16	436	97%	382	100%
HPV 18	440	64%	385	89%

Vrouwen gevaccineerd met Gardasil op 16 tot en met 23 jarige leeftijd in het Protocol 015 basisonderzoek zullen maximaal 14 jaar in een verlengingsonderzoek worden gevolgd. Negen jaar na vaccinatie waren, gemeten met de cLIA, respectievelijk 94%, 96%, 99% en 60% seropositief voor anti-HPV 6, anti-HPV-11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18 en waren, gemeten met de IgG LIA, respectievelijk 98%, 96%, 100% en 91% seropositief voor anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18.

Vrouwen gevaccineerd met Gardasil op 24 tot en met 45 jarige leeftijd in het Protocol 019 basisonderzoek zullen maximaal 10 jaar worden gevolgd in een verlengingsonderzoek. Zes jaar na vaccinatie waren, gemeten met de cLIA, respectievelijk 89%, 92%, 97% en 45% seropositief voor anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18 en waren, gemeten met de IgG LIA, respectievelijk 88%, 84%, 100% en 82% seropositief voor anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18.

Mannen gevaccineerd met Gardasil op 16 tot en met 26 jarige leeftijd in het Protocol 020 basisonderzoek zullen maximaal 10 jaar worden gevolgd in een verlengingsonderzoek. Zes jaar na vaccinatie waren, gemeten met de cLIA, respectievelijk 84%, 87%, 97% en 48% seropositief voor anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18 en waren, gemeten met de IgG LIA, respectievelijk 89%, 86%, 100% en 82% seropositief voor anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18.

In deze onderzoeken waren personen die seronegatief waren voor anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18, gemeten met de cLIA, nog steeds beschermd tegen klinische ziekte na een follow-up van 9 jaar bij vrouwen van 16 tot en met 23 jaar, 6 jaar bij vrouwen van 24 tot en met 45 jaar en 6 jaar bij mannen van 16 tot en met 26 jaar.

Bewijs voor een anamnestiche reacties (immuunheugen)

Bewijs van een anamnestiche respons werd waargenomen bij gevaccineerde vrouwen die voorafgaand aan de vaccinatie seropositief waren voor relevante HPV-type(n). Een subgroep van gevaccineerde vrouwen kreeg bovendien 5 jaar na aanvang van de vaccinatie een provocatiedosis Gardasil. Deze vrouwen vertoonden een snelle en sterke anamnestiche respons die de anti-HPV GMT's waargenomen 1 maand na dosis 3, overschreed.

Patiënten met een HIV-infectie

Bij 126 HIV-geïnfecteerde patiënten in de leeftijd van 7-12 jaar (van wie 96 Gardasil kregen) is een academisch onderzoek uitgevoerd waarin de veiligheid en immunogeniciteit van Gardasil werd aangetoond. Seroconversie voor alle vier antigenen trad op bij meer dan zesennegentig procent van de patiënten. De GMT's waren enigszins lager dan de GMT's die in andere onderzoeken gerapporteerd werden bij proefpersonen van dezelfde leeftijd zonder HIV-infectie. De klinische relevantie van de lagere respons is onbekend. Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met dat van proefpersonen zonder HIV-infectie in andere onderzoeken. Het CD4-percentages en de HIV-RNA-spiegel in plasma werden niet beïnvloed door vaccinatie.

Immuunrespons op Gardasil met een schema van 2 doses bij personen van 9 tot en met 13 jaar

Een klinisch onderzoek toonde aan dat bij meisjes die 2 doses HPV-vaccin kregen met een interval van 6 maanden, de antilichaamresponsen op de 4 HPV-types één maand na de laatste dosis niet inferieur waren aan die bij jonge vrouwen die 3 doses van het vaccin kregen binnen 6 maanden.

In maand 7 was in de Per Protocol populatie de immuunrespons bij meisjes van 9 tot en met 13 jaar (n=241) die 2 doses Gardasil hadden gekregen (op 0 en 6 maanden) nietinferieur en numeriek hoger dan de immuunrespons bij vrouwen van 16 tot en met 26 jaar (n=246) die 3 doses Gardasil hadden gekregen (op 0, 2 en 6 maanden).

Bij de controle op maand 36 bleef de GMT bij meisjes (2 doses, n=86) nietinferieur aan de GMT bij vrouwen (3 doses, n=86) voor alle 4 HPV-types.

In hetzelfde onderzoek bij meisjes van 9 tot en met 13 jaar was de immuunrespons na een schema van 2 doses numeriek lager dan na een schema met 3 doses (n=248 opj Maand 7; n=82 op Maand 36). De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoek naar toxiciteit na een enkele dosis en na herhaalde doses en onderzoek naar lokale tolerantie duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

Bij zwangere ratten induceerde Gardasil na één of meerdere intramusculaire injecties een specifieke antilichaamrespons tegen HPV typen 6, 11, 16 en 18. Tijdens de dracht en mogelijk tijdens het zogen werden de antilichamen tegen alle vier de HPV-typen op de nakomelingen overgedragen. Er waren geen behandelingsgerelateerde effecten op de ontwikkeling, het gedrag, het reproductievermogen of de vruchtbaarheid bij de nakomelingen.

GARDASIL, toegediend aan mannelijke ratten in volledige menselijke dosis (120 mcg totaal eiwit), had geen effecten op het reproductievermogen, waaronder vruchtbaarheid, spermatelling en spermamotiliteit, en er waren geen vaccingerelateerde macroscopische of histomorfologische veranderingen van de testes en geen effecten op het testesgewicht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
L-histidine
Polysorbaat 80
Natriumboraat
Water voor injectie

Voor adjuvans, zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Door het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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 dient zo snel mogelijk te worden toegediend nadat het vaccin uit de koelkast is gehaald. Gegevens over de stabiliteit duiden erop dat de componenten van het vaccin bij een bewaartemperatuur van 8°C tot 25°C gedurende 72 uur stabiel blijven. Aan het eind van deze periode dient Gardasil 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 de vermelde bewaartemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in een voorgevulde injectiespuit (glas) met zuigerstop (met gesiliconeerd FluroTec bekleed broombutylelastomeer of niet-bekleed chloorbutylelastomeer) en kapje (broombutyl) voor de tip zonder naald of met één of twee naald(en) – verpakkingsgrootte van 1, 10 of 20.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

- Gardasil is beschikbaar in een voorgevulde spuit, gebruiksklaar voor intramusculaire (IM) injectie, bij voorkeur in de buurt van de driehoeksspier van de bovenarm.
- Indien het pakket 2 naalden van verschillende lengte bevat, moet u op basis van de grootte en het gewicht van uw patiënt de juiste naald kiezen, zodat de IM-toediening correct verloopt.
- Parenterale geneesmiddelen moeten voor de toediening visueel worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Gooi het vaccin weg als u deeltjes of een verkleuring vaststelt. Eventuele ongebruikte producten of afvalmateriaal moeten volgens de plaatselijke voorschriften worden weggegooid.

Gebruik van de voorgevulde spuit

Vóór gebruik goed schudden. Bevestig de naald door rechtsom te draaien tot de naald stevig op de spuit vastzit. Dien de volledige dosis toe volgens het standaardprotocol.

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/1/06/357/003
EU/1/06/357/004
EU/1/06/357/005
EU/1/06/357/006
EU/1/06/357/007
EU/1/06/357/008
EU/1/06/357/019
EU/1/06/357/020
EU/1/06/357/021

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

20 september 2006
22 september 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<{MM/JJJJ}>

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