

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

GARDASIL

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gardasil, suspension injectable en seringue préremplie.
Vaccin Papillomavirus Humain [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbé).

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0,5 ml) contient environ :

Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 6 ^{2,3}	20 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 11 ^{2,3}	40 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 16 ^{2,3}	40 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 18 ^{2,3}	20 microgrammes

¹ Papillomavirus Humain = HPV.

² Protéine L1 sous la forme de pseudo particules virales produites sur des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (souche 1895)) par la technique de l'ADN recombinant.

³ adsorbée sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al: 225 microgrammes) comme adjuvant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable en seringue préremplie.

Avant agitation, Gardasil peut apparaître comme un liquide clair avec un précipité blanc. Après une agitation minutieuse, le liquide est blanc, trouble.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Gardasil est un vaccin pour la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), des cancers du col de l'utérus et des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dus aux Papillomavirus Humains (HPV) de types 6, 11, 16 et 18 (voir rubrique 5.1).

L'indication est fondée sur la démonstration de l'efficacité de Gardasil chez les femmes adultes de 16 à 26 ans et sur la démonstration de l'immunogénicité de Gardasil chez les enfants et adolescents de 9 à 15 ans. L'efficacité protectrice n'a pas été évaluée chez les sujets de sexe masculin (voir rubrique 5.1).

Gardasil doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le schéma de primovaccination comprend 3 doses de 0,5 ml administrées selon le schéma suivant : 0, 2, 6 mois.

Si un autre schéma de vaccination s'avère nécessaire, la deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

Population pédiatrique : Gardasil n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 9 ans en raison de l'insuffisance de données d'immunogénicité, de tolérance et d'efficacité (voir rubrique 5.1).

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Le vaccin doit être injecté de préférence dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras ou dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse.

Gardasil ne doit pas être injecté par voie intravasculaire. Les administrations sous-cutanée et intradermique n'ont pas été évaluées. Ces modes d'administration ne sont pas recommandés (voir rubrique 6.6).

Il est recommandé aux sujets qui ont reçu une première dose de Gardasil de terminer le schéma de vaccination en 3 doses avec Gardasil (voir rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin.

Les sujets ayant présenté des symptômes indiquant une hypersensibilité après l'administration d'une dose de Gardasil ne doivent pas recevoir d'autres doses de Gardasil.

L'administration de Gardasil doit être différée chez les individus souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère. Cependant, la présence d'une infection mineure, comme une infection modérée des voies respiratoires supérieures ou une fièvre peu élevée, n'est pas une contre-indication à la vaccination.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme avec tous les vaccins injectables, un traitement médical approprié doit toujours être disponible immédiatement, en raison de rares réactions anaphylactiques survenant après l'administration du vaccin.

Des syncopes (évanouissements) peuvent survenir après toute vaccination, particulièrement chez les adolescents et les jeunes adultes. Des syncopes, parfois associées à une chute, ont été rapportées après une vaccination par Gardasil (voir rubrique 4.8). Par conséquent, les personnes vaccinées par Gardasil doivent être suivies avec attention pendant environ 15 minutes après son administration.

Comme tous les vaccins, Gardasil peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés. Gardasil protège uniquement contre les maladies provoquées par les HPV de types 6, 11, 16 et 18 et dans une certaine mesure contre les maladies provoquées par certains types d'HPV apparentés (voir rubrique 5.1). Par conséquent, les mesures de précaution appropriées vis-à-vis des maladies sexuellement transmissibles doivent continuer à être prises.

Gardasil n'a pas démontré d'effet thérapeutique. Le vaccin n'est donc pas indiqué pour le traitement du cancer du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade du col de l'utérus, de la vulve et du vagin ou des verrues génitales. De la même façon, Gardasil n'est pas destiné à prévenir la progression d'autres lésions préexistantes associées aux HPV.

La vaccination ne remplace pas les tests de dépistage de routine du cancer du col de l'utérus. Etant donné qu'aucun vaccin n'est efficace à 100%, que Gardasil ne protège pas contre tous les types d'HPV ou contre des infections déjà existantes dues aux HPV, le dépistage en routine du cancer du col de l'utérus reste très important et doit se faire selon les recommandations locales.

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de Gardasil chez les sujets qui présentent une altération de la réponse immunitaire. Les sujets ayant une réponse immunitaire altérée suite à l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur puissant, une anomalie génétique, une infection due au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), ou pour d'autres causes, peuvent ne pas répondre au vaccin.

Ce vaccin doit être administré avec prudence chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou tout trouble de la coagulation en raison de l'apparition possible d'un saignement chez ces sujets lors de l'administration par voie intramusculaire.

La durée de protection n'est actuellement pas connue. Une efficacité protectrice persistante a été observée pendant 4,5 ans après une vaccination complète en 3 doses. Des études de suivi à long terme sont en cours (voir rubrique 5.1).

Aucune donnée de tolérance, d'immunogénicité ou d'efficacité n'est disponible pour permettre l'interchangeabilité de Gardasil avec d'autres vaccins HPV.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Dans toutes les études cliniques, les sujets qui avaient reçu des immunoglobulines ou des produits dérivés du sang au cours des 6 mois précédant la première dose du vaccin ont été exclus.

Utilisation avec d'autres vaccins

L'administration concomitante (mais, pour les vaccins injectables, en des sites d'injection différents) de Gardasil et d'un vaccin hépatite B (recombinant) n'a pas modifié la réponse immunitaire vis-à-vis des types d'HPV. Les taux de séroprotection (proportion de sujets atteignant un titre d'anti-HBs ≥ 10 mIU/ml) n'ont pas été modifiés (96,5% pour la vaccination concomitante et 97,5% pour le vaccin hépatite B lorsqu'il est administré seul). Les moyennes géométriques des titres d'anticorps anti-HBs étaient inférieures lors de la co-administration, mais la signification clinique de cette observation n'est pas connue.

L'administration concomitante de Gardasil et d'autres vaccins que le vaccin (recombinant) de l'hépatite B n'a pas été étudiée.

Utilisation avec des contraceptifs hormonaux

Dans les études cliniques, 57,5% des femmes (âgées de 16 à 26 ans) et ayant reçu Gardasil ont pris des contraceptifs hormonaux. L'utilisation de contraceptifs hormonaux ne semble pas modifier la réponse immunitaire à Gardasil.

4.6. Grossesse et allaitement

Aucune étude spécifique n'a été conduite chez la femme enceinte. Lors du programme de développement clinique, 3 315 femmes ont déclaré au moins une grossesse (vaccin = 1 657 vs. placebo = 1 658). Il n'y a pas eu de différence significative entre les sujets ayant reçu Gardasil et les sujets ayant reçu le placebo, sur les types d'anomalies ou la proportion de grossesses avec une issue défavorable.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Aucun signal relatif à la sécurité du vaccin n'a été détecté lors de l'administration de Gardasil pendant la grossesse. Cependant, les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Gardasil pendant la grossesse. La vaccination doit donc être reportée après le terme de la grossesse.

Au cours des essais cliniques, chez les mères allaitant et ayant reçu Gardasil ou le placebo pendant la période de vaccination, les taux d'effets indésirables chez la mère et le nourrisson allaité étaient comparables entre les groupes vaccin et placebo. De plus, l'immunogénicité était comparable chez les mères allaitant et les femmes n'allaitant pas pendant l'administration du vaccin.

Ainsi, Gardasil peut être administré chez les femmes qui allaitent.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

Dans 5 études cliniques (dont 4 contrôlées contre placebo), les sujets ont reçu Gardasil ou le placebo le jour de leur inclusion et approximativement 2 mois et 6 mois plus tard. Peu de sujets (0,2%) sont sortis d'étude en raison d'effets indésirables. La tolérance a été évaluée soit sur toute la population de l'étude (4 études) soit sur un sous-groupe prédéfini de la population de l'étude (1 étude) en utilisant des carnets de surveillance pendant 14 jours après chaque injection de Gardasil ou du placebo. 6 160 sujets ayant reçu Gardasil (5 088 femmes âgées de 9 à 26 ans et 1 072 garçons âgés de 9 à 15 ans lors de l'inclusion) et 4 064 sujets ayant reçu le placebo ont été suivis à l'aide de carnets de surveillance.

Chez les sujets ayant reçu Gardasil, les effets indésirables liés au vaccin, mentionnés ci-dessous, ont été observés soit à une fréquence d'au moins 1%, soit à une fréquence plus importante que celle qui a été observée chez les sujets ayant reçu le placebo. Ils sont classés en fonction de leur fréquence selon la convention suivante :

[Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$), y compris cas isolés]

Troubles généraux et anomalies liées au site d'administration :

Très fréquent : fièvre.

Très fréquent : au site d'injection : érythème, douleur, gonflement.

Fréquent : au site d'injection : ecchymose, prurit.

De plus, au cours des études cliniques, des effets indésirables qui ont été jugés par l'investigateur en relation avec le vaccin ou avec le placebo, ont été observés à des fréquences inférieures à 1% :

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Très rare : bronchospasme.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : urticaire.

Sept cas (0,06%) d'urticaire ont été rapportés dans le groupe Gardasil et 17 cas (0,18%) dans le groupe placebo contenant l'adjuvant.

Dans les études cliniques, les sujets faisant l'objet d'un suivi de tolérance ont rapporté tous les nouveaux événements médicaux pendant une période allant jusqu'à 4 ans. Parmi les 11 778 sujets ayant reçu Gardasil et les 9 686 sujets ayant reçu le placebo, 28 cas d'arthrites non spécifiques ont été rapportés, 20 dans le groupe Gardasil et 8 dans le groupe placebo.

Expérience après mise sur le marché

Des événements indésirables ont été spontanément rapportés après la mise sur le marché de Gardasil et ne sont pas listés ci-dessus :

Comme ces événements ont été rapportés volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ni d'établir, pour tous ces événements, un lien de cause à effet avec la vaccination.

Affections hématologiques et du système lymphatique : adénopathie.

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes.

Troubles du système nerveux : syndrome de Guillain-Barré, sensation de vertige, céphalée, syncope parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques.

Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements.

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os : arthralgie, myalgie.

Troubles généraux et anomalies liées au site d'administration : asthénie, fatigue, malaise.

4.9. Surdosage

Des cas d'administration de Gardasil à des doses plus élevées que celles qui sont recommandées ont été rapportés.

En général, le profil des événements indésirables rapportés dans les cas de surdosage a été comparable à celui des doses uniques de Gardasil.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccin Viral, code ATC : J07BM01

Mécanisme d'action

Gardasil est un vaccin adjuvé quadrivalent recombinant non-infectieux préparé à partir de pseudo particules virales (VLP pour Virus Like Particles) hautement purifiées de la principale protéine L1 de la capside des HPV de types 6, 11, 16 et 18. Les VLP ne contiennent pas d'ADN viral, elles ne peuvent pas infecter les cellules, se multiplier, ni provoquer de maladie. Le HPV infecte seulement les humains, mais des études chez l'animal avec des Papillomavirus analogues suggèrent que l'efficacité des vaccins VLP L1 résulte d'une réponse immunitaire à médiation humorale.

Les HPV de types 16 et 18 sont estimés responsables d'environ 70% des cancers du col de l'utérus ; 80% des adénocarcinomes *in situ* (AIS) ; 45-70% des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3) ; 25% des dysplasies de bas grade du col de l'utérus (CIN 1) ; environ 70% des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et du vagin (VaIN 2/3). Les HPV de types 6 et 11 sont responsables d'environ 90% des verrues génitales et 10% des dysplasies de bas grade du col de l'utérus (CIN 1). Les CIN 3 et AIS ont été reconnus comme étant les précurseurs immédiats du cancer invasif du col de l'utérus.

Le terme "lésions génitales précancéreuses" dans la rubrique 4.1 correspond aux néoplasies cervicales intra-épithéliales de haut grade (CIN 2/3), aux néoplasies vulvaires intra-épithéliales de haut grade (VIN 2/3) et aux néoplasies vaginales intra-épithéliales de haut grade (VaIN 2/3).

Etudes cliniques

L'efficacité de Gardasil a été évaluée au cours de 4 études cliniques contrôlées contre placebo, en double aveugle, randomisées, de phase II et III incluant au total 20 541 femmes âgées de 16 à 26 ans qui ont été incluses et vaccinées sans dépistage préalable d'une infection aux HPV.

Les critères d'évaluation d'efficacité principaux étaient les lésions de la vulve et du vagin (verruës génitales, VIN, VaIN) et les CIN de tout grade (Protocole 013 ou FUTURE I) dus aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18, les CIN 2/3 et les AIS dus aux HPV de types 16 ou 18 (Protocole 015 ou FUTURE II), les infections persistantes dues aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 (Protocole 007), et les infections persistantes dues au HPV de type 16 (Protocole 005).

Les résultats d'efficacité sont présentés pour l'analyse combinée des protocoles d'études. L'efficacité sur les CIN 2/3 et les AIS, dus aux HPV de types 16 ou 18, est fondée sur les données issues des protocoles 005 (critères d'évaluation associés au type 16 uniquement), 007, 013 et 015. L'efficacité pour tous les autres critères d'évaluation est fondée sur les protocoles 007, 013 et 015. La durée médiane de suivi de ces études a été respectivement de 4,0 ; 3,0 ; 3,0 et 3,0 ans pour les protocoles 005, 007, 013 et 015. La durée médiane de suivi pour l'analyse combinée des protocoles (005, 007, 013 et 015) a été de 3,6 ans. Les résultats des études individuelles soutiennent les résultats de l'analyse combinée, Gardasil était efficace en prévention des maladies dues à chacun des quatre types d'HPV ciblés par le vaccin. En fin d'étude, les sujets inclus dans les deux études de phase III (protocoles 013 et 015) avaient été suivi jusqu'à 4 ans (médiane de 3,7 ans).

Les néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN) de grade 2/3 (dysplasie modérée à sévère) et les adénocarcinomes *in situ* (AIS) ont été utilisés comme marqueurs de substitution du cancer du col de l'utérus.

Efficacité prophylactique associée aux types d'HPV ciblés par le vaccin (HPV 6, 11, 16 ou 18)

Les analyses principales d'efficacité associée aux types d'HPV ciblés par le vaccin (HPV 6, 11, 16 ou 18) ont été conduites dans la population d'efficacité per protocole (PPE pour *Per Protocol Efficacy*) (n = 3 doses du schéma de vaccination dans l'année suivant l'inclusion, pas de déviation majeure au protocole d'étude et sujets n'ayant jamais été infectés par l'un ou les type(s) d'HPV concerné(s) avant la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (7^{ème} mois)). L'efficacité a été mesurée à partir de la visite du 7^{ème} mois. Au total, 73% des sujets n'avaient jamais été infectés (test PCR négatif et sujets séronégatifs) par aucun des 4 types d'HPV au moment de l'inclusion.

Efficacité chez les sujets non infectés par l'un ou les type(s) d'HPV contenu(s) dans le vaccin

Les résultats d'efficacité selon les critères d'évaluation pertinents dans la population per-protocole, analysés 2 ans après inclusion et en fin d'étude (durée médiane de suivi = 3,6 ans), sont présentés dans le Tableau 1.

Dans une analyse complémentaire, l'efficacité de Gardasil a été évaluée en prévention des CIN 3 et des AIS, associées aux HPV de types 16 ou 18.

Tableau 1 : Analyse de l'efficacité de Gardasil en prévention des lésions de haut grade du col de l'utérus dans la population PPE

	Gardasil	Placebo	% Efficacité à 2 ans (IC à 95%)	Gardasil	Placebo	% Efficacité *** en fin d'étude (IC à 95%)
	Nombre de cas Nombre de sujets*	Nombre de cas Nombre de sujets*		Nombre de cas Nombre de sujets*	Nombre de cas Nombre de sujets*	
CIN 2/3 ou AIS associés aux HPV de types 16/18	0 8487	53 8460	100,0 (92,9 - 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5 - 99,8)
CIN 3 associés aux HPV de types 16/18	0 8487	29 8460	100 (86,5 - 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4 - 99,6)
AIS associés aux HPV de types 16/18	0 8487	6 8460	100 (14,8 - 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6 - 100,0)

*Nombre de sujets avec au moins une visite de suivi après le 7^{ème} mois.

**Sur la base de résultats de virologie, un cas de CIN 3 chez une patiente infectée de façon chronique par HPV 52 semble être dû à HPV 52. HPV 16 n'a été retrouvé que dans 1 prélèvement sur 11 (au moins 32,5) et n'a pas été détecté dans la pièce de conisation à l'anse diathermique. Dans le second cas de CIN 3 observé chez une patiente infectée par HPV 51 au Jour 1 (dans 2 prélèvements sur 9), HPV 16 a été détecté dans une biopsie au mois 51 (dans 1 prélèvement sur 9) et HPV 56 a été détecté (dans 3 prélèvements sur 9) au mois 52 (dans 1 prélèvement sur 9) dans la pièce de conisation à l'anse diathermique.

*** Les sujets ont été suivis jusqu'à 4 ans (médiane de 3,6 ans).

Note : Les valeurs et les intervalles de confiance sont ajustés par personne-années à risque.

A fin d'étude et dans l'analyse combinée des protocoles.

l'efficacité de Gardasil en prévention des CIN 1 associés aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était de 95,9% (IC à 95% : 91,4 – 98,4)

l'efficacité de Gardasil en prévention des CIN (1, 2, 3) ou des AIS associés aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était de 96,0% (IC à 95% : 92,3 – 98,2)

l'efficacité de Gardasil en prévention des VIN 2/3 et des VaIN 2/3 associés aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était respectivement de 100% (IC à 95% : 67,2 – 100) et de 100% (IC à 95% : 55,4 – 100)

l'efficacité de Gardasil en prévention des verrues génitales associées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était de 99,0% (IC à 95% : 96,2 – 99,9).

Dans le protocole 012, l'efficacité de Gardasil en prévention des infections persistantes, sur la base d'une définition à 6 mois [échantillons positifs sur au moins deux visites consécutives à six mois d'intervalle (\pm 1 mois) ou plus], dues au HPV de type 16 ou 18 était respectivement de 98,7% (IC à 95% : 95,1 – 99,8) et de 100,0% (IC à 95% : 93,2 – 100,0), après un suivi jusqu'à 4 ans (moyenne de 3,6 ans). Concernant les infections persistantes, sur la base d'une définition 12 mois, l'efficacité contre les HPV de type 16 ou 18 était respectivement de 100,0% (IC à 95% : 93,9 – 100,0) et de 100,0% (IC à 95% : 79,9 – 100,0).

Efficacité chez les sujets avec une infection ou une maladie due aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 au Jour 1

Il n'a pas été démontré de protection contre la maladie due aux types d'HPV ciblés par le vaccin pour lesquels les sujets étaient PCR positif au Jour 1. Les sujets qui étaient déjà infectés avant la vaccination par un ou plusieurs types d'HPV du vaccin ont été protégés des manifestations cliniques dues aux autres types vaccinaux.

Efficacité chez les sujets avec ou sans infection ou maladie antérieure dus aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18

La population en intention de traiter (ITT) modifiée incluait des femmes, quel que soit leur statut HPV au Jour 1, ayant reçu au moins une dose de vaccin et dont on comptait les cas à partir du mois suivant la première dose. Cette population, à l'inclusion, est un reflet de la population générale des femmes quant à la prévalence des infections ou des maladies dues aux HPV.

Les résultats sont résumés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Efficacité de Gardasil en prévention des lésions de haut grade du col de l'utérus dans la population ITT modifiée quel que soit leur statut HPV initial

	Gardasil	Placebo	% Efficacité** à 2 ans (IC à 95%)	Gardasil	Placebo	% Efficacité** à fin d'étude (IC à 95%)
	Nombre de cas	Nombre de cas		Nombre de cas	Nombre de cas	
	Nombre de sujets*	Nombre de sujets*		Nombre de sujets*	Nombre de sujets*	
CIN 2/3 ou AIS associés aux HPV de types 16 ou 18	122 9831	201 9896	39,0 (23,3 - 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1 - 60,7)
CIN 3 associés aux HPV de types 16/18	83 9831	127 9896	34,3 (12,7 - 50,8)	103 9836	191 9904	46 (31,0 - 57,9)
AIS associés aux HPV de types 16/18	5 9831	11 9896	54,3 (<0 - 87,6)	6 9836	15 9904	60 (<0 - 87,3)

*Nombre de sujets avec au moins une visite de suivi après 30 jours après le Jour 1.

**Le pourcentage d'efficacité est calculé à partir des protocoles combinés. L'efficacité sur les CIN 2/3 ou les AIS, dus aux HPV de types 16 ou 18, est fondée sur les données fournies par les protocoles 005 (critères d'évaluation pour les paramètres associés au type 16 uniquement), 007, 013 et 015. Les sujets ont été suivis jusqu'à 4 ans (médiane de 3,6 ans).

Note : les valeurs et les intervalles de confiance sont ajustés par personne-années à risque.

L'efficacité de Gardasil en prévention des VIN 2/3 associés aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était de 73,3% (IC à 95% : 40,3 – 89,4), en prévention des VaIN 2/3 associés aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était de 85,7% (IC à 95% : 37,6 – 98,4) et en prévention des verrues génitales associées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 était de 80,3% (IC à 95% : 73,9 – 85,3) dans les protocoles combinés à fin d'étude.

Au total, dans les études combinées, 12% des femmes avaient un frottis cervical anormal suggérant un CIN au Jour 1. L'efficacité du vaccin est restée élevée chez les femmes, qui au Jour 1, avaient un frottis cervical anormal et qui n'étaient pas infectées par l'un ou les type(s) d'HPV correspondants à ceux du vaccin. Aucune efficacité n'a été observée chez les femmes qui, au Jour 1, avaient un frottis anormal et qui étaient infectées par les types d'HPV correspondants à ceux du vaccin.

Protection vis-à-vis du poids global des maladies du col de l'utérus dues aux HPV chez les femmes de 16 à 26 ans

L'impact de Gardasil sur le risque global des maladies du col de l'utérus dues aux HPV (c'est-à-dire les maladies dues à tout type d'HPV) a été évalué à partir de 30 jours après la première dose au cours de deux études cliniques de phase III (protocoles 013 et 015) incluant 17 599 sujets. Parmi les femmes n'ayant jamais été infectées par 14 type(s) d'HPV courants et qui avaient un frottis cervical négatif au Jour 1, l'administration de Gardasil a réduit l'incidence des CIN 2/3 ou des AIS dus aux types d'HPV ciblés ou non par le vaccin de 42,7% (IC à 95% : 23,7 – 57,3) et des verrues génitales de 82,8% (IC à 95% : 74,3 – 88,8) à fin d'étude.

Dans la population ITT modifiée, le bénéfice du vaccin sur l'incidence globale des CIN 2/3 ou des AIS (dus à tout type d'HPV) et des verrues génitales a été plus faible, avec une réduction respectivement de 18,4% (IC à 95% : 7,0 – 28,4) et de 62,5% (IC à 95% : 54,0 – 69,5) étant donné que Gardasil n'a pas d'effet sur l'évolution des infections ou des maladies en cours au moment de la vaccination.

Impact sur les conisations

L'impact de Gardasil sur les taux de conisation quel que soit les types d'HPV en cause a été évaluée dans les protocoles 007, 013 et 015, incluant 18 150 sujets. Dans la population qui n'était infectée par aucun type d'HPV (femmes naïves à 14 types d'HPV courants et qui avaient un frottis cervical négatif au Jour 1), Gardasil a réduit à fin d'étude la proportion des femmes ayant subi une conisation (conisation à l'anse diathermique ou au bistouri) de 41,9% (IC à 95% : 27,7 – 53,5). Dans la population ITT, la réduction correspondante était de 23,9% (IC à 95% : 15,2 – 31,7).

Efficacité due à une protection croisée

L'efficacité de Gardasil en prévention des CIN (de tout grade) et des CIN 2/3 ou AIS dus à 10 types d'HPV non ciblés par le vaccin (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) et structurellement apparentés aux HPV de type 16 ou 18, a été évaluée à partir des données combinées d'efficacité de Phase III (N=17 599) après un suivi médian de 3,7 ans (fin d'étude). L'efficacité a été mesurée sur des critères composites prédéfinis incluant des lésions associées à différents types d'HPV non ciblés par le vaccin. Les études n'avaient pas la puissance nécessaire pour évaluer séparément l'efficacité contre les maladies dues à un type d'HPV donné.

L'analyse principale a été réalisée chez des femmes négatives vis-à-vis du type analysé, mais qui pouvaient être positives pour d'autres types d'HPV (96% de la population totale). L'analyse principale après 3 ans n'a atteint la significativité statistique pour aucun des critères d'évaluation prédéfinis. Les résultats de fin d'étude pour l'incidence combinée des CIN 2/3 et des AIS dans cette population après un suivi médian de 3,7 ans sont présentés dans le tableau 3. Pour les critères composites, une efficacité statistiquement significative sur la prévention de la maladie a été démontrée contre les types d'HPV apparentés au HPV de type 16 (principalement HPV de type 31) alors qu'aucune efficacité statistiquement significative n'a été observée pour les types d'HPV apparentés au HPV de type 18 (incluant le HPV de type 45). Pour chacun des 10 types d'HPV, la significativité statistique individuelle n'a été atteinte que pour le HPV de type 31.

Tableau 3: résultats pour les CIN 2/3 ou les AIS chez des sujets naïfs au type d'HPV spécifique[†] (résultats à fin d'étude)

Naïves à ≥ 1 type d'HPV				
Critères composites d'évaluation	Gardasil	Placebo	Efficacité (%)	IC à 95%
	Nombre de cas	Nombre de cas		
(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 types d'HPV non ciblés par le vaccin	162	211	23,0%	5,1- 37,7
Types apparentés au HPV de type 16 (espèce A9)	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 [†]
Types apparentés au HPV de type 18 (espèce A7)	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 [†]
Espèce A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	<0 - 48,5 [†]
Espèce A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0 - 32,5 [†]
[†] Les études n'avaient pas la puissance nécessaire pour évaluer séparément l'efficacité contre les maladies dues à un type d'HPV donné. [‡] L'efficacité a été basée sur les réductions de CIN 2/3 ou AIS dus au HPV de type 31 [§] L'efficacité a été basée sur les réductions de CIN 2/3 ou AIS dus aux HPV de type 31, 33, 52 et 58 Inclut les types d'HPV non ciblés par le vaccin et génotypés: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59				

Immunogénicité

Mesures de la réponse immunitaire

Le taux minimum d'anticorps protecteur n'a pas été défini pour les vaccins HPV.

L'immunogénicité de Gardasil a été évaluée chez 8 915 femmes âgées de 18 à 26 ans (Gardasil n = 4 666 ; placebo n = 4 249), et 3 400 filles (Gardasil n = 1 471 ; placebo n = 583) et garçons (Gardasil n = 1 071 ; placebo n = 275) âgés de 9 à 17 ans.

Des tests immunologiques spécifiques, de type cLIA (pour competitive Luminex-based Immunoassay), utilisant des références spécifiques à chaque type ont été utilisés pour évaluer l'immunogénicité de chaque type d'HPV du vaccin. Ce test mesure les anticorps dirigés contre un unique épitope neutralisant pour chacun des types d'HPV.

Réponses immunitaires à Gardasil

Dans les études cliniques, respectivement 99,9%, 99,8%, 99,8%, et 99,6% des sujets ayant reçu Gardasil ont développé des anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 un mois après la troisième dose dans tous les groupes d'âge étudiés. Gardasil a induit, un mois après la troisième dose, une moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps anti-HPV élevée dans tous les groupes d'âge étudiés.

Les titres d'anticorps anti-HPV chez les sujets du groupe placebo qui ont éliminé une infection à HPV (sujets séropositifs et test PCR négatif) étaient beaucoup plus faibles que ceux qui ont été induits par le vaccin. De plus, les titres d'anticorps anti-HPV (MGT) observés chez les vaccinés sont restés au niveau ou au-dessus du seuil de séropositivité lors du suivi à long terme des études de phase III (voir ci-dessous "Persistance").

Extrapolation des données d'efficacité de Gardasil des jeunes femmes aux jeunes adolescents

Une étude clinique (Protocole 016) a comparé l'immunogénicité de Gardasil chez des garçons et des filles de 10 à 15 ans à celle des jeunes femmes âgées de 16 à 23 ans. Un mois après la troisième dose, 99,1 à 100% des vaccinés sont devenus séropositifs à tous les sérotypes du vaccin.

Le tableau 4 compare les MGT d'anticorps anti-HPV 6, 11, 16 et 18 un mois après la troisième dose chez les garçons et les filles âgés de 9 à 15 ans à ceux des jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans.

Tableau 4 : Comparaison des titres mesurés par cLIA chez les garçons et les filles âgés de 9 à 15 ans et chez les femmes âgées de 16-26 ans (population per protocol)

	Garçons âgés de 9 à 15 ans (Protocoles 016 et 018)		Filles âgées de 9 à 15 ans (Protocoles 016 et 018)		Femmes âgées de 16 à 26 ans (Protocoles 013 et 015)	
	n	MGT (IC à 95%)	n	MGT (IC à 95%)	N	MGT (IC à 95%)
HPV 6	883	1038 (975, 1106)	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	884	1387 (1299, 1481)	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	881	6053 (5599, 6543)	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	886	1356 (1253, 1469)	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)
MGT - Moyenne géométrique des titres en mMU/ml (mMU= milli-Merck units)						

Les réponses anticorps anti-HPV observées au cours du 7^{ème} mois chez les garçons et les filles âgés de 9 à 15 ans n'étaient pas inférieures à celles qui étaient observées chez les femmes âgées de 16 à 26 ans pour lesquelles l'efficacité a été établie au cours des études de phase III. L'immunogénicité était liée à l'âge : les titres d'anticorps anti-HPV au 7^{ème} mois étaient significativement plus élevés chez les sujets âgés de moins de 12 ans que les titres chez les sujets plus âgés.

L'efficacité de Gardasil chez les filles âgées de 9 à 15 ans a été déduite de ces données d'immunogénicité.

L'immunogénicité et la tolérance de Gardasil ont été démontrées chez les garçons âgés de 9 à 15 ans. L'efficacité protectrice n'a pas été évaluée chez les sujets de sexe masculin.

Persistance

Dans le Protocole 007, un pic de MGT d'anticorps anti-HPV pour les types 6, 11, 16 et 18 a été observé au 7^{ème} mois. Les MGT ont diminué jusqu'au 24^{ème} mois puis se sont stabilisées jusqu'au 60^{ème} mois au moins. La durée exacte de l'immunité après les 3 doses du schéma vaccinal n'a pas été établie.

A la fin des études cliniques de phase III, respectivement 90%, 95%, 98% et 60% des sujets ayant reçu Gardasil, dans la population d'immunogénicité per protocole, étaient séropositifs aux anti-HPV 6, 11, 16 et 18. Les sujets séronégatifs à la fin de l'étude aux anti-HPV 6, 11, 16, 18 mesurés par test cLIA étaient toujours protégés contre les maladies cliniques.

Existence d'une réponse anamnesticque (mémoire immunitaire)

L'existence d'une réponse anamnesticque a été montrée chez les individus vaccinés qui, avant la vaccination, étaient séropositifs vis-à-vis du (des) type(s) d'HPV concerné(s). De plus, un sous-groupe de vaccinés a reçu une dose de Gardasil 5 ans après le début de la vaccination et a développé une réponse anamnesticque rapide et élevée, avec des MGT d'anticorps anti-HPV supérieures aux MGT observées un mois après la troisième dose.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

5.3. Données de sécurité précliniques

Les études de toxicité avec une dose unique ou avec des doses répétées et les études de tolérance locale n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme.

Gardasil a induit des réponses en anticorps spécifiques contre les HPV de types 6, 11, 16 et 18 chez les rates en gestation, après une ou plusieurs injections par voie intramusculaire. Les anticorps dirigés contre les 4 types d'HPV ont été transférés à la descendance pendant la gestation et probablement pendant la lactation. Il n'y a eu aucun effet lié au traitement sur le développement, le comportement, la reproduction ou la fertilité de la descendance.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium
L-histidine
Polysorbate 80
Borate de sodium
Eau pour préparations injectables

Pour l'adjuvant, voir rubrique 2.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler. Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (élastomère bromobutyl recouvert de FluoroTec siliconé ou élastomère chlorobutyl) et d'un capuchon (bromobutyl) avec dispositif de protection de l'aiguille, sans aiguille ou avec une ou deux aiguille(s) – boîtes de 1, 10 ou 20.

0,5 ml de suspension injectable en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (élastomère bromobutyl recouvert de FluoroTec siliconé ou élastomère chlorobutyl) et d'un capuchon (bromobutyl) sans dispositif de protection de l'aiguille, sans aiguille ou avec une ou deux aiguille(s) – boîtes de 1, 10 ou 20.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

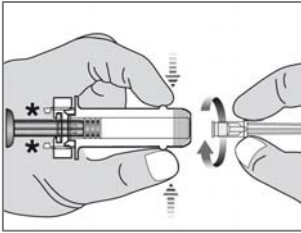
- Gardasil se présente sous la forme d'une seringue préremplie prête à l'emploi pour une utilisation en injection intramusculaire (IM), de préférence dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras.
- Si 2 aiguilles de longueurs différentes sont fournies dans la boîte, choisir l'aiguille appropriée afin d'assurer une administration IM en accord avec la taille et le poids du patient.
- Les médicaments injectés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement pour mettre en évidence la présence de particules et d'une décoloration avant administration. Le vaccin ne doit pas être utilisé si des particules étrangères sont présentes ou s'il apparaît décoloré. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Utilisation des seringues préremplies avec dispositif de protection de l'aiguille

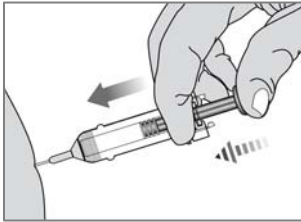
Le dispositif de protection de l'aiguille se compose d'un cylindre en plastique qui, avant injection, recouvre le corps de la seringue. Le dispositif de protection de l'aiguille recouvre l'aiguille après injection afin de prévenir une blessure par piqure d'aiguille. Lorsque toute la dose est injectée et que le piston est complètement enfoncé, le piston va enclencher les clips d'activation. Par relâchement du piston, le cylindre de plastique va rapidement recouvrir l'aiguille. Si aucune aiguille n'est fournie dans la boîte, utiliser une aiguille d'une longueur maximale de 25 mm afin de permettre au dispositif de protection de l'aiguille de recouvrir l'aiguille entièrement.

Attention : Avant injection complète du vaccin, éviter le contact avec les clips d'activation (indiqués par les astérisques * dans la première illustration) sur le dispositif pour éviter tout recouvrement prématuré de l'aiguille par le dispositif de protection de l'aiguille.

Note : Assurez-vous que les bulles d'air sont éliminées de la seringue avant l'injection. Les étiquettes ne peuvent être retirées qu'après l'administration du vaccin lorsque le dispositif de protection recouvre l'aiguille.

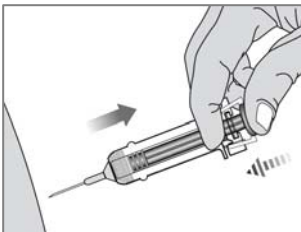


Bien agiter avant utilisation. Enlever l'embout protecteur de la seringue et le capuchon de l'aiguille. Visser l'aiguille sur le corps de la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre tout en appuyant sur les 2 billes de plastique afin de verrouiller solidement l'aiguille sur la seringue.

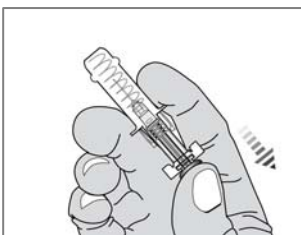


Enlever le protège aiguille. Injecter **la dose entière** en poussant doucement le piston jusqu'à ce qu'il ne puisse plus être enfoncé davantage.

Note : Ne pas relâcher la pression sur le piston.



Tout en maintenant une pression sur le piston, retirer la seringue du patient.



Relâcher doucement le piston. Le dispositif de protection de l'aiguille recouvrira alors rapidement l'aiguille.



Afin de retirer les étiquettes détachables, tourner le piston jusqu'à ce que la languette colorée devienne visible. Tirer sur la languette colorée tout en continuant à tourner le piston si nécessaire.

Utilisation des seringues préremplies sans dispositif de protection de l'aiguille

Bien agiter avant utilisation. Fixer l'aiguille en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre, jusqu'à ce que l'aiguille soit solidement fixée à la seringue. Administrer la dose entière selon le protocole standard.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, France

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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/1/06/357/009
EU/1/06/357/010
EU/1/06/357/011
EU/1/06/357/012
EU/1/06/357/013
EU/1/06/357/014
EU/1/06/157/015
EU/1/06/357/016
EU/1/06/357/017
EU/1/06/357/019
EU/1/06/357/020
EU/1/06/357/021

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

20 septembre 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**INFORMATIONS SPECIFIQUES FRANCE****PRESENTATIONS ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

- 377 128-7 GARDASIL, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé) – Seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 1 seringue préremplie
- 570 092-0 GARDASIL, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé) – Seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 10 seringues préremplies
- 571 448-3 GARDASIL, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé) – Seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 20 seringues préremplies

- 377 129-3 GARDASIL, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé) – Seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 1 seringue préremplie + 1 aiguille
- 570 093-7 GARDASIL, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé) – Seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 10 seringues préremplies + 10 aiguilles
- 571 450-8 GARDASIL, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé) – Seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 20 seringues préremplies + 20 aiguilles
- 377 130-1 GARDASIL, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé) – Seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 1 seringue préremplie + 2 aiguilles
- 570 094-3 GARDASIL, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé) – Seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 10 seringues préremplies + 20 aiguilles
- 571 451-4 GARDASIL, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé) – Seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 20 seringues préremplies + 40 aiguilles
- 377 131-8 GARDASIL, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé) – Seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 1 seringue préremplie avec dispositif de protection de l'aiguille
- 570 096-6 GARDASIL, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé) – Seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 10 seringues préremplies avec dispositif de protection de l'aiguille
- 570 097-2 GARDASIL, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé) – Seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 20 seringues préremplies avec dispositif de protection de l'aiguille
- 377 132-4 GARDASIL, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé) – Seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 1 seringue préremplie avec dispositif de protection de l'aiguille + 1 aiguille
- 570 098-9 GARDASIL, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé) – Seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 10 seringues préremplies avec dispositif de protection de l'aiguille + 10 aiguilles
- 570 099-5 GARDASIL, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé) – Seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 20 seringues préremplies avec dispositif de protection de l'aiguille + 20 aiguilles

- 377 133-0 GARDASIL, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé) – Seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 1 seringue préremplie avec dispositif de protection de l'aiguille + 2 aiguilles
- 570 100-3 GARDASIL, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé) – Seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 10 seringues préremplies avec dispositif de protection de l'aiguille + 20 aiguilles
- 570 102-6 GARDASIL, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé) – Seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 20 seringues préremplies avec dispositif de protection de l'aiguille + 40 aiguilles

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I