

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

GARDASIL®

[vaccin recombinant quadrivalent contre le virus du papillome humain (types 6, 11, 16 et 18)]

Suspension injectable

Agent pour une immunisation active

MERCK CANADA INC.
16750, route Transcanadienne
Kirkland, QC H9H 4M7
Canada
<http://www.merck.ca>

Date de révision :
Le 7 mai 2013

Code d'article international :
0 67055 04757 2 (flacon - 1 x 0,5 mL)
0 67055 04770 1 (flacons - 10 x 0,5 mL)
0 67055 04771 8 (seringue - 1 x 0,5 mL)

Numéro de la demande : 163774

**Date d'approbation :
Le 15 mai 2013**

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ÉTUDES CLINIQUES	22
TOXICOLOGIE	54
RÉFÉRENCES	56
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	59

GARDASIL®

[vaccin recombinant quadrivalent contre le virus du papillome humain (types 6, 11, 16 et 18)]

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Injection intramusculaire	Chaque dose de 0,5 mL renferme environ : 20 µg de la protéine L1 du VPH-6, 40 µg de la protéine L1 du VPH-11, 40 µg de la protéine L1 du VPH-16, 20 µg de la protéine L1 du VPH-18.	<i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

DESCRIPTION

GARDASIL® [vaccin recombinant quadrivalent contre le virus du papillome humain (types 6, 11, 16 et 18)] est un vaccin recombinant quadrivalent qui protège contre le virus du papillome humain (VPH). Il est présenté sous forme de suspension liquide stérile préparée à partir de pseudoparticules virales (PPV) hautement purifiées de la principale protéine (L1) recombinante de la capsid des VPH des types 6, 11, 16 et 18. Les protéines L1 sont produites séparément par fermentation en culture recombinante de *Saccharomyces cerevisiae* (levure) CANADE 3C-5 (souche 1895), puis auto-assemblées en PPV.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

GARDASIL® est un vaccin indiqué chez les filles et les femmes de 9 à 45 ans pour la prévention de l'infection par les virus du papillome humain (VPH) des types 6, 11, 16 et 18 et des maladies suivantes causées par les VPH de ces types contenus dans le vaccin :

- cancers du col de l'utérus, de la vulve et du vagin causés par les VPH des types 16 et 18
- verrues génitales (condylomes acuminés) causées par les VPH des types 6 et 11 et des lésions précancéreuses ou dysplasiques suivantes causées par les VPH des types 6, 11, 16 et 18 :
- adénocarcinome *in situ* (AIS) du col de l'utérus
- néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) de grade 2 et de grade 3
- néoplasies intraépithéliales vulvaires (VIN) de grade 2 et de grade 3
- néoplasies intraépithéliales vaginales (VaIN) de grade 2 et de grade 3
- néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) de grade 1

GARDASIL[®] est indiqué chez les filles et les femmes de 9 à 26 ans pour la prévention des maladies suivantes :

- cancer de l'anوس causé par les VPH des types 16 et 18
- néoplasies intraépithéliales anales (AIN) de grade 1, de grade 2 et de grade 3 causées par les VPH des types 6, 11, 16 et 18

GARDASIL[®] est indiqué chez les garçons et les hommes de 9 à 26 ans pour la prévention de l'infection par les virus du papillome humain (VPH) des types 6, 11, 16 et 18 et des maladies suivantes causées par les VPH de ces types contenus dans le vaccin :

- cancer de l'anوس causé par les VPH des types 16 et 18
- verrues génitales (condylomes acuminés) causées par les VPH des types 6 et 11

Et des néoplasies intraépithéliales anales (AIN) de grade 1, de grade 2 et de grade 3 causées par les VPH des types 6, 11, 16 et 18

Enfants (< 9 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de GARDASIL[®] n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 9 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de GARDASIL[®] n'ont pas été évaluées chez les adultes de plus de 45 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité aux ingrédients actifs ou à l'un ou l'autre des excipients du vaccin. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de cette monographie de produit.
- Les patients qui présentent des symptômes révélateurs d'une hypersensibilité après avoir reçu une dose de GARDASIL[®] ne devraient pas recevoir d'autres doses de ce vaccin.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme pour tout vaccin, il se peut que la vaccination au moyen de GARDASIL[®] ne confère pas une protection chez toutes les personnes vaccinées.

Ce vaccin n'est pas conçu pour le traitement des lésions génitales externes évolutives, des cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin ou de l'anوس, des CIN, des VIN, des VaIN ou des AIN.

Ce vaccin ne protégera pas contre des maladies qui ne sont pas causées par le VPH.

Il n'a pas été démontré que GARDASIL[®] protège contre les maladies qui sont causées par tous les types de VPH.

Comme pour tout autre vaccin injectable, un traitement médical adéquat devrait toujours se trouver à portée de main en cas de réaction anaphylactique pouvant survenir, quoique rarement, après l'administration du vaccin.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute administration d'un vaccin, surtout chez les adolescents et les jeunes adultes. Une syncope, parfois associée à une chute, a été rapportée après la vaccination avec GARDASIL[®]. Par conséquent, on doit surveiller attentivement les personnes vaccinées pendant environ 15 minutes après l'administration de GARDASIL[®] (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit).

Le suivi systématique et le test Pap doivent continuer à être effectués tel qu'il est indiqué, même chez les femmes qui ont reçu GARDASIL[®]. Chez les personnes vaccinées au moyen de GARDASIL[®], le dépistage du cancer de l'anوس s'il est recommandé par un professionnel de la santé ne doit pas être interrompu. Des précautions adéquates doivent toujours être prises pour éviter les maladies transmissibles sexuellement.

Maladie fébrile

Dans les cas d'épisode actuel ou récent de fièvre, la décision d'administrer le vaccin ou de reporter la vaccination dépend en grande partie de la gravité des symptômes et de leurs causes. Une faible fièvre et une infection légère des voies respiratoires supérieures ne sont généralement pas considérées comme des contre-indications à la vaccination.

Personnes immunodéprimées

Chez les personnes présentant une réponse immunitaire altérée en raison d'un traitement immunosuppresseur, d'une anomalie génétique, d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou d'autres causes, la production d'anticorps en réponse à une immunisation active peut être diminuée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). On ne dispose pas de données spécifiques sur l'utilisation de GARDASIL[®] chez ces personnes.

Personnes présentant des troubles de saignement

Ce vaccin doit être administré avec précaution aux personnes présentant une thrombopénie ou tout autre trouble de la coagulation, et ce, seulement si les bienfaits de la vaccination surpassent nettement le risque de saignements à la suite de l'administration intramusculaire du vaccin chez ces personnes.

Populations particulières

L'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité de GARDASIL[®] n'ont pas été évaluées chez les patients infectés par le VIH.

Femmes enceintes

Études chez des rates

Les études chez les animaux n'ont pas indiqué d'effets nuisibles directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/foetal, la parturition ou le développement postnatal. GARDASIL[®] a entraîné la production d'anticorps spécifiques contre les VPH des types 6, 11, 16 et 18 chez des rates gravides à la suite d'une ou de plusieurs injections intramusculaires. Les anticorps contre ces quatre types de VPH ont été transmis aux rats pendant la gestation et probablement aussi au cours de la lactation (voir TOXICOLOGIE, Toxicologie chez l'animal, Études toxicologiques sur la reproduction et Études toxicologiques sur le développement).

Études cliniques chez l'humain

Il n'y a pas eu cependant d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Comme les études sur la reproduction chez les animaux ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez l'humain, les femmes ne devraient pas devenir enceintes pendant la période de vaccination au moyen de GARDASIL[®].

Dans les études cliniques, les participantes devaient subir un test urinaire de grossesse avant l'administration de chaque dose de GARDASIL[®]. Chez les participantes qui sont devenues enceintes avant d'avoir reçu les trois doses de GARDASIL[®], on a reporté l'administration des doses restantes du vaccin après la fin de la grossesse. Ces calendriers de vaccination inhabituels ont été reliés à des réponses anti-VPH-6, anti-VPH-11, anti-VPH-16 et anti-VPH-18, évaluées après la troisième dose, comparables à celles observées chez les participantes qui avaient reçu les trois doses selon le calendrier usuel, soit aux mois 0, 2 et 6 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les femmes qui ont reçu GARDASIL[®] pendant la grossesse sont invitées à communiquer avec Merck Canada Inc., au 1-800-567-2594, ou avec la Section de l'innocuité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada, au 1-866-844-0018 ou au www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php, pour rapporter toute exposition à GARDASIL[®] ou tout effet indésirable soupçonné.

Au cours des études cliniques, 3 819 femmes (1 894 dans le groupe vaccin vs 1 925 dans le groupe placebo) ont rapporté au moins une grossesse. Les pourcentages globaux de femmes qui ont présenté un événement indésirable au cours de leur grossesse, défini comme le nombre combiné d'avortements spontanés, de mort fœtale tardive et de cas d'anomalie congénitale sur le nombre total de grossesses reliées à un événement indésirable connu (à l'exception des interruptions volontaires de grossesse), ont été de 22,6 % (446/1 973) chez les femmes vaccinées au moyen de GARDASIL[®] et de 23,1 % (460/1 994) chez les participantes ayant reçu un placebo.

En tout, 55 et 65 femmes du groupe GARDASIL[®] et du groupe placebo, respectivement (2,9 % et 3,4 % des participantes qui ont signalé une grossesse dans leur groupe respectif), ont rapporté un effet indésirable grave au cours de leur grossesse. Les effets les plus souvent rapportés étaient un état pouvant entraîner le recours à une césarienne (p. ex. travail non déclenché, présentation anormale, disproportion céphalopelvienne), un début de travail prématuré (p. ex., menace d'avortement, rupture prématurée des membranes) et des problèmes médicaux reliés à la grossesse (p. ex., prééclampsie, hyperémèse). Les pourcentages de participantes enceintes qui ont présenté ces événements étaient comparables dans les deux groupes (GARDASIL[®] et placebo).

On a rapporté 45 cas d'anomalies congénitales survenues pendant la grossesse chez les participantes du groupe GARDASIL[®] et 34 cas chez les participantes du groupe placebo.

Des sous-analyses ultérieures ont été effectuées afin d'évaluer l'issue des grossesses chez les femmes qui seraient devenues enceintes dans les 30 jours ou plus de 30 jours après l'administration d'une dose de GARDASIL[®] ou du placebo. En ce qui concerne les grossesses ayant commencé dans les 30 jours après la vaccination, on a observé 5 cas d'anomalies congénitales dans le groupe GARDASIL[®], comparativement à 1 dans le groupe placebo. Par contre, en ce qui a trait aux grossesses ayant commencé plus de 30 jours après la vaccination, 40 cas d'anomalies congénitales ont été rapportés dans le groupe GARDASIL[®] contre 33 dans le groupe placebo. Les types

d'anomalies rapportées (indépendamment du moment où a débuté la grossesse en fonction de la vaccination) correspondaient à ceux généralement observés dans les cas de grossesse chez des femmes de 16 à 45 ans.

Femmes qui allaitent :

On ne sait pas si les antigènes contenus dans le vaccin ou les anticorps produits en réponse à la vaccination sont excrétés dans le lait maternel humain.

GARDASIL[®] peut être administré aux femmes qui allaitent.

Au total, 1 133 femmes ont reçu GARDASIL[®] (N = 582) ou un placebo contenant l'adjuvant SHAA (N = 551) pendant les études cliniques pertinentes de phase III. Dans ces études, les taux d'effets indésirables chez les mères et les nourrissons allaités ont été comparables dans les deux groupes (vaccin et placebo). De plus, l'immunogénicité du vaccin a été comparable chez les femmes qui allaitaient et chez celles qui n'allaitaient pas leur enfant durant la période de vaccination.

Dans l'ensemble, on a rapporté un effet indésirable grave chez 27 et 13 nourrissons nés des participantes qui avaient reçu GARDASIL[®] ou le placebo, respectivement (soit 4,6 % et 2,4 % des participantes qui avaient allaité leur enfant pendant la période où elles avaient reçu GARDASIL[®] ou le placebo, respectivement). Aucun de ces effets n'a été considéré par l'investigateur comme étant relié au vaccin.

Dans les études cliniques, un nombre plus élevé de nourrissons allaités (n = 7) dont la mère avait reçu GARDASIL[®] ont présenté une maladie respiratoire aiguë dans les 30 jours suivant l'administration du vaccin comparativement aux nourrissons (n = 2) dont la mère avait reçu le placebo contenant l'adjuvant SHAA.

Enfants (< 9 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de GARDASIL[®] n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 9 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de GARDASIL[®] n'ont pas été évaluées chez les adultes de plus de 45 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Dans les études cliniques, GARDASIL[®] a été généralement bien toléré comparativement au placebo (adjuvant sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe [SHAA] ou solution saline).

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre vaccin. Les renseignements sur les effets indésirables d'un vaccin qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au vaccin et leurs taux approximatifs.

Dans 7 études cliniques (6 contrôlées par placebo), les participants ont reçu GARDASIL[®] ou un placebo le jour de leur admission à l'étude et environ 2 et 6 mois plus tard. Au total, 15 706 personnes ont reçu GARDASIL[®] et 13 617, le placebo. Ces études ont démontré que GARDASIL[®] a un profil d'innocuité favorable comparativement au placebo (adjuvant SHAA ou solution saline). Peu de participants (0,2 %) ont dû abandonner l'étude en raison d'effets indésirables. Dans toutes les études cliniques, sauf une, l'innocuité a été évaluée par une méthode de suivi au moyen d'un carnet de vaccination pendant 14 jours après chaque injection de GARDASIL[®] ou du placebo. Au total, 10 088 participants vaccinés au moyen de GARDASIL[®] (6 995 filles et femmes de 9 à 45 ans et 3 093 garçons et hommes de 9 à 26 ans au moment de l'admission à l'étude) et 7 995 participants ayant reçu le placebo ont fait l'objet de suivi au moyen du carnet de vaccination.

Les tableaux 1 et 2 présentent les effets indésirables reliés au vaccin chez les participants ayant reçu GARDASIL[®] observés à une fréquence d'au moins 1,0 % et supérieure à celle notée dans le groupe placebo.

Tableau 1 – Effets indésirables au point d'injection et généraux reliés au vaccin chez les filles et les femmes de 9 à 45 ans*

Effet indésirable (1 à 5 jours après la vaccination)	GARDASIL[®] (N = 6 995) %	Placebo contenant l'adjuvant SHAA** (N = 5 372) %	Placebo (solution saline) [N = 320] %
<i>Point d'injection</i>			
Douleur	81,5	70,6	48,6
Œdème	23,5	14,2	7,3
Érythème	21,9	15,6	12,1
Prurit	2,7	2,3	0,6
Hématome	2,9	2,8	1,6
Effet indésirable (1 à 15 jours après la vaccination)	GARDASIL[®] (N = 6 995) %	Placebo (N = 5 692) %	
<i>Généraux</i>			
Céphalées	20,5	20,3	
Fièvre	10,1	8,7	
Nausées	3,7	3,4	
Étourdissements	2,9	2,7	
Douleur aux extrémités	1,5	1,0	
* Effets indésirables reliés au vaccin dans les cohortes recevant GARDASIL [®] , observés à une fréquence d'au moins 1,0 % et supérieure à celle notée dans le groupe placebo.			
** Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe.			

Parmi les filles et les femmes qui ont rapporté des effets indésirables au point d'injection, 94,2 % considéraient ces effets comme légers ou modérés.

Par ailleurs, un bronchospasme a été rapporté, quoique très rarement, comme un effet indésirable grave.

Tableau 2 – Effets indésirables au point d’injection et généraux reliés au vaccin chez les garçons et les hommes de 9 à 26 ans*

Effet indésirable (1 à 5 jours après la vaccination)	GARDASIL® (N = 3 093) %	Placebo contenant l’adjuvant SHAA** (N = 2 029) %	Placebo (solution saline) [N = 274] %
<i>Point d’injection</i>			
Douleur	61,4	50,8	41,6
Érythème	16,7	14,1	14,5
Œdème	13,9	9,6	8,2
Hématome	1,0	0,3	3,3
Effet indésirable (1 à 15 jours après la vaccination)	GARDASIL® (N = 3 093) %	Placebo (N = 2 303) %	
<i>Généraux</i>			
Céphalées	7,5	6,7	
Fièvre	6,3	5,1	
* Effets indésirables reliés au vaccin dans les cohortes recevant GARDASIL®, observés à une fréquence d’au moins 1,0 % et supérieure à celle notée dans le groupe placebo.			
** Sulfate d’hydroxyphosphate d’aluminium amorphe.			

Parmi les garçons et les hommes qui ont rapporté des effets indésirables au point d’injection, 96,4 % considéraient ces effets comme légers ou modérés.

Effets indésirables généraux courants toutes causes confondues

Les tableaux 3 et 4 présentent les effets indésirables généraux toutes causes confondues chez les participants ayant reçu GARDASIL® observés à une fréquence ≥ 1 % et supérieure ou égale à celle notée dans le groupe placebo.

Tableau 3 – Effets indésirables généraux courants toutes causes confondues chez les filles et les femmes de 9 à 45 ans (groupe GARDASIL® ≥ groupe témoin)*

Effet indésirable (1 à 15 jours après la vaccination)	GARDASIL® (N = 6 995) %	Placebo contenant l'adjuvant SHAA** ou solution saline (N = 5 692) %
Céphalées	28,1	28,1
Pyrexie	12,7	11,6
Nausées	5,9	5,5
Rhinopharyngite	5,8	5,8
Étourdissements	4,0	3,9
Diarrhée	3,4	3,3
Douleur aux extrémités	2,7	2,4
Douleur dans le haut de l'abdomen	2,6	2,5
Vomissements	2,0	1,7
Toux	1,7	1,5
Myalgie	1,8	1,6
Infection des voies respiratoires supérieures	1,6	1,5
Mal de dents	1,5	1,4
Malaise	1,3	1,3
Arthralgie	1,1	0,9
Migraine	1,0	1,0
Congestion nasale	0,9	0,7
Insomnie	0,9	0,8

* Effets indésirables dans le groupe recevant GARDASIL®, observés à une fréquence d'au moins 1,0 % et égale ou supérieure à celle notée dans le groupe recevant le placebo contenant l'adjuvant SHAA ou la solution saline.
 ** SHAA = sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe.

Tableau 4 – Effets indésirables généraux courants toutes causes confondues chez les garçons et les hommes de 9 à 26 ans (groupe GARDASIL® ≥ groupe témoin)*

Effet indésirable (1 à 15 jours après la vaccination)	GARDASIL® (N = 3 093) %	Placebo contenant l'adjuvant SHAA** ou solution saline (N = 2 303) %
Céphalées	12,3	11,2
Pyrexie	8,3	6,5
Douleur oropharyngée	2,8	2,1
Diarrhée	2,7	2,2
Rhinopharyngite	2,6	2,6
Nausées	2,0	1,0
Infection des voies respiratoires supérieures	1,5	1,0
Douleur dans le haut de l'abdomen	1,4	1,4
Myalgie	1,3	0,7
Étourdissements	1,2	0,9
Vomissements	1,0	0,8

* Effets indésirables dans le groupe recevant GARDASIL®, observés à une fréquence d'au moins 1,0 % et égale ou supérieure à celle notée dans le groupe recevant le placebo contenant l'adjuvant SHAA ou la solution saline.
 ** SHAA = sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe.

Effets indésirables graves dans la population entière de l'étude

En tout, on a rapporté un effet indésirable général grave, après l'une des visites de vaccination, chez 258 des 29 323 participants (filles et femmes de 9 à 45 ans et garçons et hommes de 9 à 26 ans) qui avaient reçu GARDASIL® ou un placebo dans le cadre des études cliniques avec GARDASIL®. Dans la population entière de l'étude (29 323 participants), seulement 0,04 % des effets indésirables

généraux graves rapportés ont été considérés comme étant reliés au vaccin par l'investigateur de l'étude. Les effets indésirables généraux graves les plus souvent rapportés avec GARDASIL[®] comparativement au placebo et indépendamment du lien de causalité ont été les suivants :

Céphalées	(0,02 % pour GARDASIL [®] [3 cas] vs 0,02 % pour le placebo [2 cas]),
Gastro-entérite	(0,02 % pour GARDASIL [®] [3 cas] vs 0,02 % pour le placebo [2 cas]),
Appendicite	(0,03 % pour GARDASIL [®] [5 cas] vs 0,01 % pour le placebo [1 cas]),
Syndrome inflammatoire pelvien	(0,02 % pour GARDASIL [®] [3 cas] vs 0,03 % pour le placebo [4 cas]),
Infection urinaire	(0,01 % pour GARDASIL [®] [2 cas] vs 0,02 % pour le placebo [2 cas]),
Pneumonie	(0,01 % pour GARDASIL [®] [2 cas] vs 0,02 % pour le placebo contenant l'adjuvant SHAA [2 cas]),
Pyélonéphrite	(0,01 % pour GARDASIL [®] [2 cas] vs 0,02 % pour le placebo contenant l'adjuvant SHAA [3 cas]),
Embolie pulmonaire	(0,01 % pour GARDASIL [®] [2 cas] vs 0,02 % pour le placebo contenant l'adjuvant SHAA [2 cas]).

On a rapporté un cas de bronchospasme (0,006 % pour GARDASIL[®] vs 0,0 % pour le placebo) et 2 cas d'asthme (0,01 % pour GARDASIL[®] vs 0,0 % pour le placebo) à titre d'effet indésirable général grave survenu après l'une des visites de vaccination.

En outre, un participant aux études cliniques, dans le groupe GARDASIL[®], a rapporté 2 effets indésirables graves au point d'injection (douleur au point d'injection et atteinte du mouvement articulaire).

Décès dans la population entière de l'étude

Au cours des études cliniques, on a rapporté 39 décès chez 29 323 participants (filles et femmes de 9 à 45 ans et garçons et hommes de 9 à 26 ans) [GARDASIL[®] : N = 15 706; placebo : N = 13 617]. Les cas signalés concordaient avec les situations prévues dans une population d'adolescents et d'adultes en bonne santé. La cause la plus fréquente de décès était les accidents de véhicule automobile (5 participants ayant reçu GARDASIL[®] et 4 le placebo), suivis des surdoses de médicaments/suicides (2 participants ayant reçu GARDASIL[®] et 6 le placebo), des blessures par balle (1 participant ayant reçu GARDASIL[®] et 3 le placebo) et des embolies pulmonaires/thromboses veineuses profondes (1 participant ayant reçu GARDASIL[®] et 1 le placebo). De plus, on a signalé 2 cas de septicémie, 1 cas de cancer du pancréas, 1 cas d'arythmie, 1 cas de tuberculose pulmonaire, 1 cas d'hyperthyroïdie, 1 cas d'embolie pulmonaire et d'insuffisance rénale aiguë post-opératoires, 1 cas de traumatisme crânien/arrêt cardiaque, 1 cas de lupus érythémateux disséminé, 1 cas d'accident vasculaire cérébral, 1 cas de cancer du sein et 1 cas de cancer du rhinopharynx dans le groupe GARDASIL[®], et 1 cas d'asphyxie, 1 cas de leucémie lymphoblastique aiguë, 1 cas d'intoxication par des substances chimiques et 1 cas d'ischémie myocardique dans le groupe placebo.

Troubles auto-immuns généraux

Dans les études cliniques, les participants masculins (âgés de 9 à 26 ans) et féminins (âgés de 9 à 45 ans) ont fait l'objet d'une surveillance en vue de déceler de nouvelles maladies survenues au cours de la période de suivi. Les tableaux 5 et 6 présentent les nouvelles maladies pouvant révéler un trouble auto-immun général observées dans le groupe GARDASIL[®] ou le groupe placebo. Cette population regroupe tous les participants qui ont reçu au moins une dose de GARDASIL[®] ou du placebo et pour lesquels on disposait de données sur l'innocuité.

Tableau 5 – Sommaire : Filles et femmes de 9 à 45 ans qui ont rapporté une nouvelle maladie pouvant révéler un trouble auto-immun général après l'admission dans les études cliniques avec GARDASIL[®] indépendamment du lien de causalité

Affection	GARDASIL [®] (N = 12 613)	Placebo contenant l'adjuvant SHAA* ou solution saline (N = 11 314)
	n (%)	n (%)
Arthralgie/arthrite/arthropathie**	149 (1,2)	129 (1,1)
Thyroïdite auto-immune	4 (0,0)	1 (0,0)
Maladie cœliaque	10 (0,1)	6 (0,1)
Diabète insulino-dépendant	2 (0,0)	2 (0,0)
Érythème noueux	3 (0,0)	4 (0,0)
Hyperthyroïdie***	33 (0,3)	28 (0,2)
Hypothyroïdie†	51 (0,4)	63 (0,6)
Maladie inflammatoire de l'intestin‡	10 (0,1)	10 (0,1)
Sclérose en plaques	2 (0,0)	5 (0,0)
Néphrite¶	2 (0,0)	5 (0,0)
Névrite optique	2 (0,0)	0 (0,0)
Anomalies pigmentaires§	5 (0,0)	3 (0,0)
Psoriasis#	13 (0,1)	15 (0,1)
Phénomène de Raynaud	3 (0,0)	4 (0,0)
Polyarthrite rhumatoïde††	9 (0,1)	4 (0,0)
Sclérodermie/morphée	3 (0,0)	1 (0,0)
Syndrome de Stevens-Johnson	1 (0,0)	0 (0,0)
Lupus érythémateux disséminé	1 (0,0)	3 (0,0)
Uvéite	4 (0,0)	1 (0,0)
Toutes les affections	307 (2,4)	284 (2,5)

* SHAA = sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe.

** Arthralgie/arthrite/arthropathie comprend les termes suivants : arthralgie, arthrite, arthrite réactionnelle et arthropathie.

*** Hyperthyroïdie comprend les termes suivants : goitre exophtalmique, goitre, goitre nodulaire toxique et hyperthyroïdie.

† Hypothyroïdie comprend les termes suivants : hypothyroïdie et thyroïdite.

‡ Maladie inflammatoire de l'intestin comprend les termes suivants : rectocolite hémorragique, maladie de Crohn et maladie inflammatoire de l'intestin.

¶ Néphrite comprend les termes suivants : néphrite, glomérulonéphrite non inflammatoire et glomérulonéphrite proliférative.

§ Anomalies pigmentaires comprend les termes suivants : anomalies pigmentaires, dépigmentation cutanée et vitiligo.

Psoriasis comprend les termes suivants : psoriasis, psoriasis pustuleux et rhumatisme psoriasique.

†† Polyarthrite rhumatoïde comprend la polyarthrite rhumatoïde et la polyarthrite rhumatoïde juvénile. Un des participants de ce groupe a rapporté la polyarthrite rhumatoïde comme un effet indésirable au jour 130.

N = Nombre de participantes inscrites.

n = Nombre de participantes présentant de nouvelles affections spécifiques.

À NOTER : Même si un participant présentait deux nouvelles affections ou plus, il n'a été compté qu'une seule fois dans une catégorie donnée. Un même participant peut se trouver dans différentes catégories.

Tableau 6 – Sommaire : Garçons et hommes de 9 à 26 ans qui ont rapporté une nouvelle maladie pouvant révéler un trouble auto-immun général après l'admission dans les études cliniques avec GARDASIL® indépendamment du lien de causalité

Affection	GARDASIL® (N = 3 093)	Placebo contenant l'adjuvant SHAA* ou solution saline (N = 2 303)
	n (%)	n (%)
Alopécie areata	2 (0,1)	0 (0,0)
Spondylarthrite ankylosante	1 (0,0)	2 (0,1)
Arthralgie/arthrite/arthrite réactionnelle	30 (1,0)	17 (0,7)
Thrombopénie auto-immune	1 (0,0)	0 (0,0)
Diabète de type 1	3 (0,1)	2 (0,1)
Hyperthyroïdie	0 (0,0)	1 (0,0)
Hypothyroïdie**	3 (0,1)	0 (0,0)
Maladie inflammatoire de l'intestin***	1 (0,0)	2 (0,1)
Myocardite	1 (0,0)	1 (0,0)
Protéinurie	1 (0,0)	0 (0,0)
Psoriasis	0 (0,0)	4 (0,2)
Dépigmentation cutanée	1 (0,0)	0 (0,0)
Vitiligo	2 (0,1)	5 (0,2)
Toutes les affections	46 (1,5)	34 (1,5)

* SHAA = sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe.
 ** Hypothyroïdie comprend les termes suivants : hypothyroïdie et thyroïdite auto-immune.
 *** Maladie inflammatoire de l'intestin comprend les termes suivants : rectocolite hémorragique et maladie de Crohn.
 N = Nombre de participants ayant reçu au moins une dose de vaccin ou de placebo.
 n = Nombre de participants présentant de nouvelles affections spécifiques.
 À NOTER : Même si un participant présentait deux nouvelles affections ou plus, il n'a été compté qu'une seule fois dans une catégorie donnée. Un même participant peut se trouver dans différentes catégories.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été rapportés spontanément au cours de la période d'utilisation qui a suivi l'homologation de GARDASIL®. Comme ces effets ont été signalés de façon volontaire dans une population dont on ne connaît pas la taille, il est impossible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au vaccin.

Infections et infestations : cellulite.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : anémie hémolytique auto-immune, purpura thrombopénique idiopathique, lymphadénopathie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : embolie pulmonaire.

Troubles du système nerveux : encéphalomyélite aiguë disséminée, étourdissements, syndrome de Guillain-Barré, céphalées, maladie du motoneurone, paralysie, syncope parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques, myélite transverse.

Troubles de l'appareil gastro-intestinal : nausées, pancréatite, vomissements.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, myalgie.

Troubles généraux et réactions au point d'injection : asthénie, frissons, décès, fatigue, malaise.

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, bronchospasme et urticaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Utilisation avec d'autres vaccins

Les résultats des études cliniques indiquent que GARDASIL[®] peut être administré de façon concomitante (à des points d'injection différents) avec Menactra* (vaccin polysaccharidique contre le méningocoque [groupes A, C, Y et W-135] conjugué à l'anatoxine diphtérique), Adacel* (anatoxine tétanique, dose réduite d'anatoxine diphtérique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés [DCaT]) et RECOMBIVAX HB[®] (vaccin contre l'hépatite B [ADN recombiné]) [voir ÉTUDES CLINIQUES, Études avec d'autres vaccins].

La fréquence des effets indésirables observés dans une étude contrôlée par placebo a été similaire lors de l'administration concomitante du vaccin recombinant contre l'hépatite B et lors de l'administration de GARDASIL[®] seul.

Dans une autre étude contrôlée par placebo, on a observé une augmentation des cas d'enflure au point d'injection après l'administration concomitante de GARDASIL[®] avec le vaccin polysaccharidique contre le méningocoque (groupes A, C, Y et W-135) conjugué à l'anatoxine diphtérique et avec le vaccin DCaT (anatoxine tétanique, dose réduite d'anatoxine diphtérique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés). La majorité des cas d'enflure au point d'injection qui ont été rapportés étaient d'intensité légère ou modérée.

Utilisation avec des médicaments d'usage courant

Dans les études cliniques réalisées chez les filles et les femmes (16 à 26 ans), 11,9 %, 9,5 %, 6,9 % et 4,3 % des participantes ont pris des analgésiques, des anti-inflammatoires, des antibiotiques et des préparations vitaminiques, respectivement. Dans une étude clinique menée chez des femmes (24 à 45 ans), 30,6 %, 20,2 %, 11,6 % et 7,5 % des sujets ont pris des analgésiques, des anti-inflammatoires, des antibiotiques et des préparations vitaminiques, respectivement. De même, dans une étude clinique réalisée chez les garçons et les hommes (16 à 26 ans), 10,3 %, 7,8 %, 6,8 %, 3,4 % et 2,6 % des participants ont pris des analgésiques, des anti-inflammatoires, des antibiotiques, des antihistaminiques et des préparations vitaminiques, respectivement. L'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin n'ont pas été affectées par la prise de ces médicaments.

Utilisation avec des contraceptifs hormonaux

Dans les études cliniques, 50,2 % des participantes (âgées de 16 à 45 ans) qui ont reçu GARDASIL[®] prenaient des contraceptifs hormonaux. L'utilisation de contraceptifs hormonaux n'a pas semblé affecter la réponse immunitaire à GARDASIL[®].

Utilisation avec des corticostéroïdes

Dans les études cliniques réalisées chez les filles et les femmes (16 à 26 ans), 1,7 % (n = 158), 0,6 % (n = 56) et 1,0 % (n = 89) des participantes ont reçu des immunosuppresseurs en inhalation, par voie topique ou par voie parentérale, respectivement. Dans une étude clinique menée chez des femmes (24 à 45 ans), 1,4 % (n = 27) des participantes ont reçu des corticostéroïdes à action générale. Dans une étude clinique réalisée chez les garçons et les hommes (16 à 26 ans), 1,0 % (n = 21) des participants ont reçu des corticostéroïdes à action

générale. Chez tous les participants, les corticostéroïdes ont été pris à un moment proche de l'administration d'une dose de GARDASIL[®]. Ces médicaments n'ont pas semblé affecter la réponse immunitaire à GARDASIL[®]. Dans les études cliniques, très peu de participants ont pris des corticostéroïdes et on a présumé que le degré d'immunodépression était faible.

Utilisation avec des immunosuppresseurs à action générale

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs puissants et de GARDASIL[®]. Les personnes recevant des immunosuppresseurs (doses ayant une action générale de corticostéroïdes, antimétabolites, agents alkylants ou agents cytotoxiques) peuvent ne pas présenter une réponse optimale à l'immunisation active (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Interactions médicament-aliment

Les interactions entre les aliments et le vaccin n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions entre les herbes médicinales et le vaccin n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les constantes biologiques

Les effets du vaccin sur les constantes biologiques n'ont pas été établis. Il n'existe pas de preuves issues de la banque de données des études cliniques montrant que l'administration de GARDASIL[®] a influé sur les résultats du test Pap ou de certains tests commercialisés pour le dépistage du VPH.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement de la posologie

GARDASIL[®] doit être administré par voie intramusculaire en trois doses séparées de 0,5 mL selon le calendrier de vaccination suivant :

Première dose : à la date choisie

Deuxième dose : 2 mois après la première dose

Troisième dose : 6 mois après la première dose

Il faut encourager les personnes à respecter le calendrier de vaccination de 3 doses administrées aux mois 0, 2 et 6. Toutefois, les études cliniques ont démontré l'efficacité du vaccin chez les sujets ayant reçu les 3 doses sur une période de 1 an. Si le calendrier de vaccination ne peut être respecté, la deuxième dose doit être administrée au moins 1 mois après la première dose, et la troisième au moins 3 mois après la deuxième dose (voir ÉTUDES CLINIQUES, Calendrier de vaccination flexible).

Administration

GARDASIL[®] doit être administré par voie intramusculaire dans la région deltoïde 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 voies sous-cutanée et intradermique n'ont pas été évaluées. Ces modes d'administration ne sont pas recommandés.

La seringue déjà remplie est destinée à un usage unique seulement et doit servir à l'immunisation d'une seule personne. Dans les cas du flacon à dose unique, on doit utiliser une seringue et une aiguille stériles différentes pour chaque personne.

Le vaccin doit être utilisé tel qu'il est fourni; aucune dilution ou reconstitution n'est nécessaire. Il faut administrer la dose totale recommandée.

Bien agiter avant usage. Une agitation juste avant l'administration est nécessaire pour maintenir le vaccin en suspension homogène.

Après agitation, la suspension homogène de GARDASIL[®] se présente sous forme d'un liquide blanc ayant un aspect trouble. Avant l'utilisation, les produits administrés par voie parentérale doivent être examinés visuellement pour déceler une décoloration et la présence de particules étrangères. Jeter tout produit présentant une décoloration ou des particules étrangères.

Directives d'utilisation

Utilisation du flacon à dose unique

Retirer 0,5 mL de vaccin du flacon à dose unique en utilisant une aiguille et une seringue stériles sans agent de conservation, antiseptique ou détergent. Une fois que l'aiguille a pénétré dans le flacon à dose unique, le vaccin doit être retiré et utilisé rapidement; jeter le flacon.

Utilisation de la seringue déjà remplie

Injecter tout le contenu de la seringue.

SURDOSAGE

Il existe quelques rapports d'administration de doses plus élevées que la dose recommandée de GARDASIL[®].

En règle générale, le profil des effets indésirables rapportés dans les cas de surdosage a été comparable à celui de la dose unique recommandée de GARDASIL[®].

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Fardeau de la maladie

Le cancer du col de l'utérus est causé par une infection par le virus du papillome humain (VPH) de différents types^{1,2,3,4,5}. Le VPH cause le développement du cancer spinocellulaire du col de l'utérus (et de ses lésions histologiques précurseurs, soit les CIN 1 [néoplasies intraépithéliales cervicales de grade 1] ou dysplasies de bas grade et les CIN 2/3 ou dysplasies de grade modéré ou de haut grade) et de l'adénocarcinome du col de l'utérus (et de sa lésion précurseur, soit l'adénocarcinome *in situ* [AIS]). Le VPH cause aussi environ 35 % à 50 % des cancers de la vulve et du vagin. Les néoplasies intraépithéliales vulvaires (VIN) des grades 2/3 et les néoplasies intraépithéliales vaginales (VaIN) des grades 2/3 sont les lésions précurseurs immédiates de ces cancers^{6,7,8}.

L'infection par le VPH est très fréquente⁹. La plupart des infections par le VPH disparaissent spontanément sans qu'il y ait de conséquences. Cependant, dans certains cas, elles évoluent vers un cancer du col de l'utérus ou d'autres maladies reliées au VPH. On estime que 75 % des Canadiens ayant une vie sexuelle active contracteront au moins une infection par le VPH au cours de leur vie¹⁰, la prévalence la plus élevée étant observée chez les jeunes femmes de 20 à 24 ans^{11,12}. Le risque d'infection par le VPH et de maladies reliées aux VPH des types 6, 11, 16 et 18 demeure élevé chez les femmes jusqu'à l'âge de 45 ans^{11,13,14}. Les hommes jouent un rôle important dans la transmission du VPH à leurs partenaires sexuelles. Plusieurs études prospectives ont démontré un taux de concordance élevé du VPH dans des couples récemment infectés, ce qui démontre que le VPH se transmet bel et bien au sein des couples (d'un homme à une femme, d'une femme à un homme). Ces données attestent invariablement de la transmissibilité sexuelle du VPH et du rôle que jouent les hommes dans la transmission du virus chez les femmes, lesquelles peuvent par la suite présenter des verrues ou des cancers anogénitaux reliés au VPH. D'après les différentes données dont on dispose, on croit que la réduction du risque d'infection par le VPH chez les hommes au moyen de la vaccination devrait réduire le risque d'infection chez leurs partenaires sexuelles, ce qui serait favorable aussi sur le plan de la santé publique.

La prévention du cancer du col de l'utérus repose principalement sur le dépistage systématique et l'intervention précoce. Cette stratégie a permis de réduire les taux de cancer du col de l'utérus d'environ 75 % chez les femmes qui adhèrent à un tel programme grâce à la surveillance et à l'exérèse des lésions dysplasiques précancéreuses^{12,15,16}. En 2001, plus de 1 350 Canadiennes ont reçu un diagnostic de cancer du col de l'utérus et 400 femmes en sont décédées¹⁷. Au Canada, le cancer du col de l'utérus vient au deuxième rang, après le cancer du sein, parmi les cancers les plus fréquents chez les femmes de 20 à 44 ans¹⁸.

Le VPH cause aussi la formation de verrues génitales (condylomes acuminés) qui sont des excroissances apparaissant sur les muqueuses cervicovaginales, vulvaires, périanales et intra-anales ainsi que sur les organes génitaux externes, et qui évoluent rarement vers un cancer; cependant, elles sont reliées à des répercussions psychologiques importantes et à des récurrences de la maladie¹⁹. On a estimé que le risque à vie de développer des verrues génitales dépasse 10 %^{20,21}. Le risque de développer des verrues génitales est maximal entre 15 et 34 ans tant chez les hommes que chez les femmes, mais le risque de nouvelle infection est présent tout au long de la vie²². D'après deux études épidémiologiques réalisées récemment en Colombie-Britannique et au Manitoba, les verrues anogénitales sont associées à un fardeau et à des coûts très importants pour le système de soins de santé canadien^{22,23}. En outre, on doit également noter la similitude des résultats des deux études en ce qui concerne l'incidence des verrues génitales. En Colombie-Britannique, la fréquence globale des verrues génitales était de 1,26 par 1 000 habitants, le coût moyen d'un traitement s'élevant à 190 \$ par épisode et le total annuel des coûts médicaux directs, à environ 1 million de dollars²³. De même, au Manitoba, la fréquence des verrues génitales chez les hommes était de 1,54 par 1 000 habitants, comparativement à 1,23 par 1 000 habitants chez les femmes²², le coût moyen d'un traitement s'élevant à 200 \$²⁴. S'il était possible d'extrapoler au Canada les taux observés au Manitoba, le nombre de nouveaux cas et de cas existants de verrues anogénitales en 2006 (d'après les taux observés au Manitoba en 2004 et la population canadienne recensée en 2006) s'élèverait à 41 450 et à 48 600, respectivement, et le nombre de personnes ayant reçu un diagnostic de verrues anogénitales depuis 1985, à 617 950²².

L'infection par le VPH est étroitement associée au cancer de l'anus. Le carcinome spinocellulaire compte pour la grande majorité des cas de cancer de l'anus. Parmi les femmes et les hommes atteints d'un carcinome spinocellulaire de l'anus, 80 % à 90 % sont infectés par le VPH. Les VPH des types 16 (73 %) et 18 (5 %) sont les types le plus souvent associés à ce type de cancer. On estime à environ 100 000 le nombre annuel de nouveaux cas de cancer de l'anus à l'échelle mondiale, et le taux de ce cancer continue d'augmenter. Il n'existe aucun test de dépistage systématique pour ce type de cancer chez les personnes en santé.

Le VPH est reconnu comme une cause importante des cancers de la tête et du cou, et les données les plus récentes montrent une augmentation du taux de cancers de la tête et du cou causés par le VPH depuis plusieurs décennies. La majorité des cancers de la tête et du cou liés au VPH apparaissent dans l'oropharynx, plus précisément dans la région amygdalienne de l'anneau de Waldeyer. Des cas de cancer oropharyngé, 60 à 70 % sont causés par le VPH, et de ce nombre, environ 90 % sont liés au VPH de type 16. Dans l'ensemble, environ 2 cas sur 3 surviennent chez les hommes. L'infection orale par le VPH et la présence d'anticorps anti-VPH-16 ont été associées à un risque significativement accru de cancer de la tête et du cou.

Les types 6, 11, 16 et 18 sont des types de VPH répandus.

Les VPH des types 16 et 18 causent :

- environ 70 % des cas de cancer du col de l'utérus, d'AIS et de CIN 3;
- environ 50 % des cas de CIN 2;
- environ 70 % des cas de cancers de la vulve et du vagin reliés au VPH, de VIN 2/3 et de VaIN 2/3;
- environ 90 % des cas de cancer de l'anus relié au VPH;
- environ 70 % des cas d'AIN 2/3 reliés au VPH;
- environ 60 % des cas de cancer du pénis relié au VPH.

Les VPH des types 6, 11, 16 et 18 causent :

- environ 35 % à 50 % des cas de CIN 1, de VIN 1 et de VaIN 1.

Les VPH des types 6 et 11 causent :

- environ 90 % des cas de verrues génitales^{2,25,26,27,28};
- environ 9 % à 12 % des cas de CIN 1.

Les VPH de type 16 causent :

- environ 90 % des cas de cancer spinocellulaire oropharyngé relié au VPH.

Les VPH des types 31, 33, 52, 56, 58 et 59 sont des types de VPH à risque élevé. Ils sont responsables :

- de 11,6 % des cas de cancer du col de l'utérus;
- de 32,2 % des cas de CIN 1;
- de 39,3 % des cas de CIN 2;
- de 24,3 % des cas de CIN 3 et d'AIS.

Une étude canadienne récente a évalué la prévalence du VPH dans des échantillons en milieu liquide obtenus auprès de 8 700 femmes vivant en Colombie-Britannique et ayant subi un examen cytologique systématique dans des centres de soins primaires à haut volume. Cette étude a révélé que les VPH des types 31, 33, 52 et 58 étaient responsables :

- de 9,8 % des cas de LSIL (lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade comprenant : lésions reliées au VPH/dysplasie légère/CIN 1);
- de 18,8 % des cas de HSIL (lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade comprenant : dysplasie modérée et grave, carcinome *in situ*, CIN 2 et CIN 3)²⁹.

Mode d'action

GARDASIL[®] renferme des PPV de la protéine L1 ressemblant aux protéines du virion de type sauvage. Comme ces pseudoparticules virales ne contiennent pas d'ADN viral, elles ne peuvent ni infecter les cellules ni se reproduire.

Le VPH infecte seulement les humains, mais des études chez des animaux avec des virus du papillome animal analogues laissent présumer que l'efficacité des vaccins contenant des PPV de la protéine L1 est attribuable à l'élaboration de réponses immunitaires humores.

Dans les études précliniques, la stimulation de la production d'anticorps contre le virus du papillome au moyen de vaccins contenant des PPV de la protéine L1 a conféré une protection contre l'infection. L'administration de sérum d'animaux vaccinés à des animaux non vaccinés a entraîné un transfert de la protection contre le VPH chez ces animaux non vaccinés. Les données laissent présumer que l'efficacité des vaccins contenant des PPV de la protéine L1 est attribuable à l'élaboration de réponses immunitaires humores^{30,31,32}.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Entreposer le vaccin au réfrigérateur à une température se situant entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

GARDASIL[®] doit être administré le plus tôt possible après son retrait du réfrigérateur. GARDASIL[®] peut être administré pourvu que la période totale (écarts de température cumulatifs) passée à l'extérieur du réfrigérateur (à des températures de 8 °C à 25 °C) ne dépasse pas 72 heures. Des écarts de température cumulatifs entre 0 °C et 2 °C sont aussi permis à condition que la période totale passée à des températures de 0 °C à 2 °C ne dépasse pas 72 heures. Toutefois, ces conditions ne sont pas les recommandations d'entreposage.

Jeter tout produit congelé ou montrant la présence de particules ou une décoloration.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

GARDASIL[®] est une préparation stérile pour injection intramusculaire offerte en flacon à dose unique de 0,5 mL ou dans une seringue Luer Lock à dose unique de 0,5 mL, déjà remplie. Après agitation, la suspension homogène de GARDASIL[®] se présente sous forme d'un liquide blanc ayant un aspect trouble.

Composition

Ingrédients actifs

GARDASIL[®] est une préparation stérile en vue d'une administration intramusculaire. Chaque dose de 0,5 mL renferme environ 20 µg de la protéine L1 du VPH-6, 40 µg de la protéine L1 du VPH-11, 40 µg de la protéine L1 du VPH-16 et 20 µg de la protéine L1 du VPH-18.

Ingrédients inactifs

Chaque dose de 0,5 mL du vaccin renferme environ 225 µg d'aluminium (sous forme de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe [SHAA] comme adjuvant), 9,56 mg de chlorure de sodium, 0,78 mg de L-histidine, 50 µg de polysorbate 80, 35 µg de borate de sodium et de l'eau pour injection. Le vaccin ne contient ni préservateur ni antibiotique.

Conditionnement

Flacons

GARDASIL[®] est offert dans un flacon de verre de type 1 de 3 mL renfermant une dose unique de 0,5 mL du vaccin en suspension.

GARDASIL[®] est offert en boîte contenant un ou dix flacons renfermant une dose unique.

Seringues

- GARDASIL[®] est offert en boîte contenant une seringue de verre de type I Luer Lock, de 1,5 mL, déjà remplie, renfermant une dose unique de 0,5 mL du vaccin en suspension. Une aiguille est aussi fournie séparément dans l'emballage.

Les flacons et les seringues déjà remplies ne contiennent pas de latex.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Vaccin recombinant quadrivalent contre le virus du papillome humain (types 6, 11, 16 et 18)

Caractéristiques du produit

Le vaccin quadrivalent à pseudoparticules virales contre le virus du papillome humain (vaccin à PPV contre le VPH) est présenté sous forme de suspension liquide stérile préparée à partir de pseudoparticules virales (PPV) hautement purifiées de la principale protéine (L1) recombinante de la capsid des VPH des types 6, 11, 16 et 18. Les protéines L1 sont produites séparément par fermentation en culture recombinante de *Saccharomyces cerevisiae* (levure) CANADE 3C-5 (souche 1895), puis auto-assemblées en PPV. Les PPV de chaque type sont purifiées et adsorbées sur un adjuvant contenant du SHAA (sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe). Le vaccin quadrivalent à PPV contre le VPH est constitué de la combinaison des PPV adsorbés des VPH de chaque type, de la préparation adjuvante à base de SHAA et d'un tampon.

Après agitation, la suspension homogène de GARDASIL[®] se présente sous forme d'un liquide blanc ayant un aspect trouble.

ÉTUDES CLINIQUES

Aspect démographique et protocole des études

Tableau 7 – Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux études cliniques visant à évaluer l'efficacité contre les maladies reliées au VPH

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et calendrier posologique	Participants (N = nombre)	Âge moyen (limites)	Sexe
005	Étude avec répartition aléatoire, à double insu, multicentrique, contrôlée par placebo	(1) Vaccin à PPV L1 du VPH-16 (40 µg/0,5 mL) (2) Placebo Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	Vaccin N = 1 193 Placebo N = 1 198	21,5 ans (16 à 25 ans)	Féminin
007	Partie A : Étude avec répartition aléatoire, à double insu, multicentrique, contrôlée par placebo, avec augmentation de la dose	Partie A : (1) Placebo (225 µg/0,5 mL) (2) Placebo (450 µg/0,5 mL) (3) GARDASIL® (20/40/40/20 µg/0,5 mL) (4) Vaccin quadrivalent à PPV L1 contre les VPH des types 6, 11, 16 et 18 (40/40/40/40 µg/0,5 mL) (5) Vaccin quadrivalent à PPV L1 contre les VPH des types 6, 11, 16 et 18 (80/80/40/80 µg/0,5 mL) Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	Partie A : Placebo (225 µg/dose) N = 11 Placebo (450 µg/dose) N = 6 Vaccin (20/40/40/20 µg/dose) N = 13 Vaccin (40/40/40/40 µg/dose) N = 10 Vaccin (80/80/40/80 µg/dose) N = 12	Partie A : 20,5 ans (18 à 23 ans)	Féminin

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et calendrier posologique	Participants (N = nombre)	Âge moyen (limites)	Sexe
007 (suite)	Partie B : Étude avec répartition aléatoire, à double insu, multicentrique, contrôlée par placebo, détermination de la dose	Partie B : (1) Placebo (225 µg/0,5 mL) (2) Placebo (450 µg/0,5 mL) (3) GARDASIL® (20/40/40/20 µg/0,5 mL) (4) Vaccin quadrivalent à PPV L1 contre les VPH des types 6, 11, 16 et 18 (40/40/40/40 µg/0,5 mL) (5) Vaccin quadrivalent à PPV L1 contre les VPH des types 6, 11, 16 et 18 (80/80/40/80 µg/0,5 mL) Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	Partie B : Placebo (225 µg/dose) N = 135 Placebo (450 µg/dose) N = 140 Vaccin (20/40/40/20 µg/dose) N = 276 Vaccin (40/40/40/40 µg/dose) N = 272 Vaccin (80/80/40/80 µg/dose) N = 280	Partie B : 20,0 ans (13 à 24 ans)	Féminin
013 (FUTURE I)	Étude avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, multicentrique, internationale	(1) GARDASIL® (20/40/40/20 µg/0,5 mL) (2) Placebo Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	Vaccin N = 2 717 Placebo N = 2 725	20,3 ans (16 à 24 ans)	Féminin
015 (FUTURE II)	Étude avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, multicentrique, internationale	(1) GARDASIL® (20/40/40/20 µg/0,5 mL) (2) Placebo Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	Vaccin N = 6 082 Placebo N = 6 075	19,9 ans (15 à 26 ans)	Féminin
019 (FUTURE III)	Étude avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, multicentrique, internationale	(1) GARDASIL® (20/40/40/20 µg/0,5 mL) (2) Placebo Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	Vaccin N = 1 910 Placebo N = 1 907	34,3 ans (21 à 46 ans)	Féminin

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et calendrier posologique	Participants (N = nombre)	Âge moyen (limites)	Sexe
020	Étude avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, multicentrique	(1) GARDASIL® (20/40/40/20 µg/0,5 mL) (2) Placebo Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	Vaccin N = 2 032 Placebo N = 2 033	20,5 ans (15 à 27 ans)	Masculin

Résultats des études

Études cliniques

Chez les femmes, les néoplasies intraépithéliales cervicales des grades 2/3 (CIN 2/3) et les adénocarcinomes *in situ* du col de l'utérus (AIS) sont des lésions précurseurs immédiates et nécessaires du carcinome spinocellulaire invasif et de l'adénocarcinome invasif du col de l'utérus, respectivement. Il a été démontré que le dépistage et l'exérèse de ces lésions pouvaient prévenir un cancer invasif (prévention secondaire); par conséquent, ils sont utilisés comme paramètres de substitution dans le cadre de la prévention du cancer du col de l'utérus.

Les néoplasies intraépithéliales vulvaires des grades 2/3 (VIN 2/3) et les néoplasies intraépithéliales vaginales des grades 2/3 (VaIN 2/3) sont les lésions précurseurs immédiates des cancers de la vulve et du vagin reliés au VPH, respectivement³³.

Chez les hommes, jusqu'à 84 % des cas de néoplasies intraépithéliales péniennes/périnéales/périanales (PIN) de bas grade (1) et plus de 90 % des cas de PIN de haut grade (3) ont été associés au VPH. Le VPH-16 est le type de VPH qui a été le plus souvent décelé. L'érythroplasie de Queyrat, la maladie de Bowen et la papulose bowénoïde sont des présentations cliniques de PIN de haut grade. Jusqu'à 33 % des cas de maladie de Bowen et d'érythroplasie de Queyrat ont été associés à un cancer invasif. Quant à la papulose bowénoïde, elle évolue rarement vers un cancer.

L'efficacité de GARDASIL® a été évaluée dans six études cliniques de phase II et de phase III contrôlées par placebo, menées à double insu et avec répartition aléatoire. La première étude de phase II visait à évaluer le composant VPH-16 de GARDASIL® (Étude 005, N = 2 391 filles et femmes) et la deuxième a porté sur tous les composants de GARDASIL® (Étude 007, N = 551 filles et femmes). Deux études de phase III, intitulées FUTURE (*Females United To Unilaterally Reduce Endo/ Ectocervical Disease*), visaient à évaluer GARDASIL® chez 5 442 et 12 157 filles et femmes âgées de 16 à 26 ans (FUTURE I et FUTURE II, respectivement). Une troisième étude de phase III visait à évaluer GARDASIL® chez 4 055 garçons et hommes âgés de 16 à 26 ans. Une quatrième étude de phase III (FUTURE III) visait à évaluer GARDASIL® chez 3 817 femmes âgées de 24 à 45 ans. Toutes ces études ont regroupé 28 413 participants (20 541 filles et femmes âgées de 16 à 26 ans, 4 055 garçons et hommes âgés de 16 à 26 ans et 3 817 femmes âgées de 24 à 45 ans au moment de leur admission à l'étude). La durée médiane du suivi a été de 4,0, 3,0, 3,0, 3,0, 2,3 et 4,0 ans pour les études 005, 007, FUTURE I, FUTURE II, 020 et FUTURE III, respectivement. Les participants ont reçu le vaccin

ou le placebo le jour de l'admission à l'étude ainsi que 2 et 6 mois plus tard. L'analyse de l'efficacité a porté sur les données individuelles de chaque étude et sur les données regroupées de toutes les études réalisées chez les filles et les femmes.

Dans l'ensemble, 73 % des filles et des femmes de 16 à 26 ans, 67 % des femmes de 24 à 45 ans et 83 % des garçons et des hommes de 16 à 26 ans n'avaient jamais été infectés par des VPH des 4 types contenus dans le vaccin au moment de l'admission (c.-à-d. résultats négatifs à la méthode d'amplification en chaîne par polymérase [PCR] et au test sérologique). Ces participants présentaient toujours un risque d'infection et de maladie causée par les 4 types de VPH contenus dans le vaccin.

En tout, 27 % des filles et des femmes de 16 à 26 ans, 33 % des femmes de 24 à 45 ans et 17 % des garçons et des hommes de 16 à 26 ans avaient des preuves d'une exposition antérieure à un VPH d'au moins 1 type contenu dans le vaccin ou une infection en cours par un VPH d'au moins 1 type contenu dans le vaccin. Dans ce groupe, 74 % des filles et des femmes de 16 à 26 ans, 71 % des femmes de 24 à 45 ans et 78 % des garçons et des hommes de 16 à 26 ans présentaient des preuves d'une exposition antérieure à un VPH d'un seul des 4 types contenus dans le vaccin ou une infection en cours par un VPH d'un seul des 4 types contenus dans le vaccin et n'avaient jamais été exposées (résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique) aux VPH des trois autres types. Parmi les femmes de 24 à 45 ans, seules 0,4 % avaient déjà été exposées aux quatre types de VPH contenus dans le vaccin. Parmi les garçons et les hommes de 16 à 26 ans, seuls 0,2 % avaient déjà été exposés aux quatre types de VPH contenus dans le vaccin.

Chez les participants qui n'avaient jamais été infectés (résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique) par les VPH des 4 types contenus dans le vaccin, les CIN, les verrues génitales, les VIN, les VaIN, les PIN et les infections persistantes causées par l'un ou l'autre des 4 types de VPH contenus dans le vaccin ont été considérées comme des paramètres d'évaluation.

Chez les participants qui avaient, au jour 1, des résultats positifs à la méthode PCR ou au test sérologique, ou aux deux, pour un des types de VPH contenus dans le vaccin, les paramètres reliés à ce type n'ont pas été inclus dans l'analyse de l'efficacité prophylactique. Les paramètres reliés aux autres types auxquels le participant n'avait jamais été exposé (résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique) ont été inclus.

Par exemple, les lésions causées par le VPH-18 n'ont pas été prises en considération dans l'évaluation de l'efficacité prophylactique pour les participants qui avaient des résultats positifs à la méthode PCR ou au test sérologique, ou aux deux, pour le VPH-18. Par contre, les lésions causées par les VPH des types 6, 11 et 16 ont été incluses dans les évaluations de l'efficacité prophylactique. La même démarche a été utilisée pour les VPH des autres types.

Définitions des populations des études cliniques

Les analyses principales d'efficacité ont été effectuées auprès de la « population évaluable selon le protocole pour le paramètre efficacité », laquelle regroupait les participants qui avaient reçu les 3 doses du calendrier de vaccination dans l'année qui a suivi leur admission à l'étude, qui n'avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d'étude et qui n'avaient jamais été infectés par les VPH des types concernés avant de recevoir la première dose du vaccin et jusqu'à un mois après la troisième dose (mois 7). L'efficacité a été évaluée après la visite du mois 7. Chez les

participants qui n'avaient jamais été infectés (résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique) par les 4 types contenus dans le vaccin, les paramètres d'évaluation étaient les CIN, les verrues génitales, les AIN, les VIN et les VaIN causées par un ou plusieurs des 4 types de VPH contenus dans le vaccin. Chez les participants qui présentaient au jour 1 des preuves d'une infection par l'un des types de VPH contenus dans le vaccin (résultats positifs au dépistage du VPH ou au test sérologique, ou aux deux), les paramètres reliés à ce type de VPH n'ont pas été inclus dans les analyses d'efficacité prophylactique.

La « population en intention de traiter modifiée-2 » (ITTM-2) et la « population jamais infectée par un VPH des types concernés » (PJIVC) regroupaient les participants qui n'avaient jamais été infectés par les VPH des types concernés (types 6, 11, 16 et 18) avant de recevoir la première dose, qui avaient reçu au moins une dose du vaccin ou du placebo et qui s'étaient présentés à au moins une visite de suivi après le jour 30. La population ITTM-2 se distingue de la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité » par le fait qu'elle comprend les sujets ayant dérogé de façon majeure au protocole ainsi que les sujets ayant été infectés pendant la période de vaccination par l'un des types de VPH contenus dans le vaccin. La consignation des cas a commencé après le jour 30 dans la population ITTM-2 et après le jour 1 dans la PJIVC.

La « population de filles et de femmes de 16 à 26 ans n'ayant jamais été infectées par le VPH » regroupait les sujets qui avaient reçu au moins une dose du vaccin ou du placebo, qui s'étaient présentés à au moins une visite de suivi après le jour 30, dont les résultats étaient négatifs à l'égard des 14 types courants de VPH et dont le test Pap ne présentait pas de SIL (lésions malpighiennes intra-épithéliales) au jour 1. Cette population se rapproche de la population de participants n'ayant jamais eu de relations sexuelles et de participants ayant eu depuis peu leur première relation sexuelle. La consignation des cas a commencé après le jour 30. La « population de garçons et d'hommes de 16 à 26 ans n'ayant jamais été infectés par le VPH » regroupait les sujets qui avaient reçu au moins une dose du vaccin ou du placebo, qui s'étaient présentés à au moins une visite de suivi après le jour 30 et dont les résultats étaient négatifs à l'égard des 14 types courants de VPH. Cette population se rapproche de la population de participants n'ayant jamais eu de relations sexuelles et de participants ayant eu depuis peu leur première relation sexuelle. La consignation des cas a commencé après le jour 1.

La « population générale de l'étude » regroupait les participants qui avaient reçu au moins une dose du vaccin ou du placebo et qui s'étaient présentés à au moins une visite de suivi après le jour 30, indépendamment des résultats des tests relatifs au VPH au départ. Certains participants de cette population étaient atteints d'une maladie reliée au VPH avant le début de la vaccination. Parmi les filles et les femmes de 16 à 26 ans de cette population, 12,5 % présentaient des résultats positifs au test Pap, 15,0 % des résultats positifs à la méthode PCR et 19,8 % des résultats positifs au test sérologique pour les VPH des types 6, 11, 16 ou 18. Parmi les garçons et les hommes de 16 à 26 ans de cette population, 12,2 % présentaient des résultats positifs à la méthode PCR et 7,6 % des résultats positifs au test sérologique pour les VPH des types 6, 11, 16 ou 18. La consignation des cas a commencé après le jour 30 dans la population générale de filles et de femmes et après le jour 1 dans la population générale de garçons et d'hommes.

Efficacité prophylactique – VPH des types 6, 11, 16 et 18 chez les filles et les femmes âgées de 16 à 26 ans

GARDASIL[®] a été conçu surtout pour prévenir les cancers du col de l'utérus, de la vulve et du vagin, les dysplasies cervicales, les dysplasies vulvaires ou vaginales, ou les verrues génitales causés par les VPH des types 6, 11, 16 et 18. GARDASIL[®] a été administré sans dépistage préalable d'une infection par le VPH, et les études sur l'efficacité permettaient l'inscription de participants indépendamment des résultats des tests relatifs au VPH au départ (p. ex. par la méthode PCR ou un test sérologique). Les filles et les femmes infectées par un VPH d'un type particulier contenu dans le vaccin (et qui avaient peut-être présenté une maladie liée à cette infection) n'étaient pas admises dans les évaluations de l'efficacité prophylactique pour ce type de VPH.

Les analyses principales d'efficacité relativement aux VPH des types 6, 11, 16 et 18 ont été effectuées auprès de la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité », laquelle regroupait les sujets qui avaient reçu les 3 doses du calendrier de vaccination dans l'année qui a suivi leur admission à l'étude, qui n'avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d'étude et qui n'avaient jamais été infectés par les VPH des types concernés (types 6, 11, 16 et 18) [résultats négatifs à la méthode PCR pour les échantillons cervicovaginaux] et au test sérologique avant de recevoir la première dose du vaccin et jusqu'à un mois après la troisième dose (mois 7). L'efficacité a été évaluée après la visite du mois 7.

GARDASIL[®] s'est révélé efficace pour réduire l'incidence des CIN (de tout grade, y compris les CIN 2/3), des AIS, des verrues génitales, des VIN (de tout grade) et des VaIN (de tout grade) reliés aux VPH des types contenus dans le vaccin chez les sujets qui avaient des résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique au départ (voir le tableau 8).

Tableau 8 – Analyse de l'efficacité de GARDASIL® dans la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité »* chez les filles et les femmes âgées de 16 à 26 ans**

Population	GARDASIL®		Placebo		Efficacité (%) [IC à 95 %]
	n	Nombre de cas	n	Nombre de cas	
CIN 2/3 ou AIS reliés aux VPH des types 16 ou 18					
Étude 005***	755	0	750	12	100,0 (65,1 à 100,0)
Étude 007	231	0	230	1	100,0 (-3 744,9 à 100,0)
FUTURE I	2 201	0	2 222	36	100,0 (89,2 à 100,0)
FUTURE II	5 306	2†	5 262	63	96,9 (88,2 à 99,6)
Données regroupées†	8 493	2†	8 464	112	98,2 (93,5 à 99,8)
CIN 2/3 ou AIS reliés aux VPH de type 16					
Données regroupées†	7 402	2	7 205	93	97,9 (92,3 à 99,8)
CIN 2/3 ou AIS reliés aux VPH de type 18					
Données regroupées†	7 382	0	7 316	29	100,0 (86,6 à 100,0)
VIN 2/3 reliées aux VPH des types 16 ou 18					
Étude 007	231	0	230	0	Non calculée
FUTURE I	2 219	0	2 239	6	100,0 (14,4 à 100,0)
FUTURE II	5 322	0	5 275	4	100,0 (-50,3 à 100,0)
Données regroupées†	7 772	0	7 744	10	100,0 (55,5 à 100,0)
VaIN 2/3 reliées aux VPH des types 16 ou 18					
Étude 007	231	0	230	0	Non calculée
FUTURE I	2 219	0	2 239	5	100,0 (-10,1 à 100,0)
FUTURE II	5 322	0	5 275	4	100,0 (-50,3 à 100,0)
Données regroupées†	7 772	0	7 744	9	100,0 (49,5 à 100,0)
CIN (CIN 1, CIN 2/3) ou AIS reliés aux VPH des types 6, 11, 16 ou 18					
Étude 007	235	0	233	3	100,0 (-138,4 à 100,0)
FUTURE I	2 241	0	2 258	77	100,0 (95,1 à 100,0)
FUTURE II	5 388	9	5 374	145	93,8 (88,0 à 97,2)
Données regroupées†	7 864	9	7 865	225	96,0 (92,3 à 98,2)
Verrues génitales reliées aux VPH des types 6, 11, 16 ou 18					
Étude 007	235	0	233	3	100,0 (-139,5 à 100,0)
FUTURE I	2 261	0	2 279	58	100,0 (93,5 à 100,0)
FUTURE II	5 404	2	5 390	132	98,5 (94,5 à 99,8)
Données regroupées	7 900	2	7 902	193	99,0 (96,2 à 99,9)
Verrues génitales reliées aux VPH des types 6 et 11					
Données regroupées	6 932	2	6 856	189	99,0 (96,2 à 99,9)
* La population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité » regroupait les sujets qui avaient reçu les 3 doses du calendrier de vaccination dans l'année qui a suivi leur admission à l'étude, qui n'avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d'étude et qui n'avaient jamais été infectés par les VPH des types concernés (types 6, 11, 16 et 18) [résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique] avant de recevoir la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (mois 7).					
** Voir le tableau 13 pour connaître l'analyse des répercussions du vaccin sur la population générale.					
*** Seul le composant PPV L1 du VPH de type 16 de GARDASIL® a été évalué.					
† Deux cas de CIN 3 sont survenus dans le groupe GARDASIL®. Dans le premier cas, les VPH des types 16 et 52 ont été décelés. Le sujet présentait une infection chronique par le VPH de type 52 (infection au jour 1 et aux mois 32,5 et 33,6) présent dans 8 échantillons sur 11, y compris dans le tissu prélevé lors de l'excision électrochirurgicale à l'anse (LEEP). On a décelé le VPH de type 16 dans 1 échantillon sur 11 au mois 32,5. On n'a pas décelé le VPH de type 16 dans le tissu prélevé lors de la LEEP. Dans le deuxième cas, les VPH des types 16, 51 et 56 ont été décelés. Le sujet présentait une infection par le VPH de type 51 (infection décelée par la méthode PCR au jour 1) dans 2 échantillons sur 9. Le VPH de type 56 a été décelé (dans le tissu prélevé lors de la LEEP) dans 3 échantillons sur 9 au mois 52. Le VPH de type 16 a été décelé dans 1 échantillon sur 9 lors de la biopsie du mois 51. La possibilité d'une association avec les VPH des types contenus dans le vaccin ne peut être complètement écartée. Cependant, comme dans ces cas il					

s'agit d'infections mixtes où le type de VPH dominant n'était pas parmi ceux contenus dans le vaccin, il est probable que le VPH contenu dans le vaccin et décelé dans ces cas n'était pas le VPH responsable de la maladie.

* Les analyses des études regroupées ont été planifiées de façon prospective et incluaient l'usage de critères d'admission similaires.

n = Nombre de participantes qui se sont présentées à au moins 1 visite de suivi après le mois 7.

IC = Intervalle de confiance.

À noter :

1) Les estimations ponctuelles et les intervalles de confiance ont été ajustés en fonction de la variable personne-durée du suivi.

2) La première analyse du tableau (c.-à-d. CIN 2/3, AIS ou lésion plus grave reliés aux VPH des types 16 ou 18) a constitué le principal paramètre du plan de développement du vaccin.

3) Les valeurs p ont été calculées pour les tests prédéterminés de l'hypothèse principale. Toutes les valeurs p étaient $< 0,001$, appuyant ainsi les conclusions suivantes : efficacité contre les CIN 2/3 reliés aux VPH des types 16/18 $> 0\%$ (FUTURE II); efficacité contre les CIN 2/3 reliés aux VPH des types 16/18 $> 25\%$ (données regroupées); efficacité contre les CIN reliés aux VPH des types 6, 11, 16 et 18 $> 20\%$ (FUTURE I).

4) FUTURE I correspond à l'étude 013; FUTURE II correspond à l'étude 015.

Dans une analyse supplémentaire chez des filles et des femmes âgées de 16 à 26 ans, on a évalué l'efficacité de GARDASIL® à l'égard des cancers du col de l'utérus au stade 0 (CIN 3 et AIS) de la classification de la FIGO (International Federation of Obstetrics and Gynaecology) et des lésions précurseurs immédiates des cancers de la vulve et du vagin (VIN 2/3 ou VaIN 2/3) reliés aux VPH des types 16/18. Ces analyses ont été effectuées dans la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité » et dans la population ITTM-2. Cette dernière regroupait les sujets qui n'avaient jamais été infectés par les VPH des types concernés (types 6, 11, 16 et 18) avant de recevoir la première dose, qui avaient reçu au moins une dose du vaccin ou du placebo et qui s'étaient présentés à au moins une visite de suivi après le jour 30. La population ITTM-2 se distingue de la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité » par le fait qu'elle comprend les sujets ayant dérogé de façon majeure au protocole ainsi que les sujets ayant été infectés pendant la période de vaccination par l'un des types de VPH contenus dans le vaccin. Dans la population ITTM-2, on a commencé à évaluer l'efficacité à compter du jour 30 après la première dose (voir le tableau 9).

Tableau 9 – Analyses supplémentaires des paramètres reliés au cancer : efficacité contre les lésions précurseurs du cancer invasif reliées aux VPH des types 16 et 18 dans la population évaluable pour le paramètre « efficacité »* et la population ITTM-2 chez des filles et des femmes de 16 à 26 ans (données regroupées)**

Population	GARDASIL®		Placebo		Efficacité (%) [IC à 95 %]
	n	Nombre de cas	n	Nombre de cas	
CIN 3 reliées aux VPH des types 16 ou 18					
Selon le protocole	8 493	2	8 464	64	96,9 (88,4 à 99,6)
ITTM-2	9 346	3	9 407	92	96,7 (90,2 à 99,3)
AIS reliés aux VPH des types 16 ou 18					
Selon le protocole	8 493	0	8 464	7	100,0 (30,6 à 100,0)
ITTM-2	9 346	0	9 407	11	100,0 (60,0 à 100,0)
VIN 2/3 ou VaIN 2/3 reliées aux VPH des types 16 ou 18					
Selon le protocole	7 772	0	7 744	19	100,0 (78,6 à 100,0)
ITTM-2	8 642	1	8 673	34	97,0 (82,4 à 99,9)
* La population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité » regroupait les sujets qui avaient reçu les 3 doses du calendrier de vaccination dans l'année qui a suivi leur admission à l'étude, qui n'avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d'étude et qui n'avaient jamais été infectés par les VPH des types concernés (types 6, 11, 16 et 18) [résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique] avant de recevoir la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (mois 7).					
** La population ITTM-2 regroupait les sujets qui n'avaient jamais été infectés par les VPH des types concernés (types 6, 11, 16 et 18) avant de recevoir la première dose, qui avaient reçu au moins une dose du vaccin ou du placebo et qui s'étaient présentés à au moins une visite de suivi après le jour 30 (consignation des cas à partir du jour 31).					
n = Nombre de participantes qui se sont présentées à au moins une visite de suivi après le jour 1.					
IC = Intervalle de confiance.					
À noter : Les estimations ponctuelles et les intervalles de confiance (IC) ont été ajustés en fonction de la variable personne-durée du suivi.					

L'efficacité prophylactique à l'égard de l'ensemble des maladies ou des infections persistantes évaluée au cours de la phase de prolongation de l'étude 007, laquelle comprenait des données allant jusqu'au mois 60, a été de 95,8 % (IC à 95 % : 83,8 % à 99,5 %). Dans le groupe GARDASIL®, on n'a observé aucun cas où l'immunité s'est affaiblie.

GARDASIL® s'est révélé efficace contre les maladies causées par les VPH des types 6, 11, 16 et 18.

Efficacité prophylactique – VPH des types 6, 11, 16 et 18 chez les femmes de 24 à 45 ans

Les titres d'anticorps anti-VPH minimums nécessaires pour conférer une protection contre l'infection par le VPH et les maladies qu'il cause n'ont pas été établis. De plus, la réponse immunitaire aux vaccins est habituellement inférieure chez les personnes plus âgées, comparativement à celles plus jeunes. Par conséquent, pour confirmer l'utilité de GARDASIL® dans la prévention des cancers du col de l'utérus, de la vulve et du vagin et des maladies reliées aux types de VPH contenus dans le vaccin chez les femmes jusqu'à l'âge de 45 ans, inclusivement, une étude sur l'efficacité (FUTURE III) a été réalisée. L'étude FUTURE III a ajouté d'autres données à la base de données sur l'efficacité recueillies chez les femmes de 16 à 26 ans afin d'élargir l'indication de l'efficacité de GARDASIL® à une population de femmes jusqu'à l'âge de 45 ans.

La prévention des lésions et des cancers de la vulve et du vagin reliés aux types de VPH contenus dans le vaccin n'a pas été démontrée chez les femmes de 26 à 45 ans, bien que la prévention des infections persistantes ait été prouvée (voir le tableau 10).

Les analyses principales d'efficacité relativement aux VPH des types 6, 11, 16 et 18 ont été effectuées auprès de la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité » (voir le tableau 10). L'efficacité de GARDASIL[®] contre l'incidence regroupée des infections persistantes, des verrues génitales, des lésions de la vulve et du vagin, des CIN de tout grade, des AIS et des cancers du col de l'utérus reliés aux VPH des types 6, 11, 16 ou 18 était de 88,7 % (IC à 95 % : 78,1 à 94,8). L'efficacité de GARDASIL[®] contre l'incidence regroupée des infections persistantes, des verrues génitales, des lésions de la vulve et du vagin, des CIN de tout grade, des AIS et des cancers du col de l'utérus reliés aux VPH des types 16 ou 18 était de 84,7 % (IC à 95 % : 67,5 à 93,7).

Tableau 10 – Analyse de l'efficacité de GARDASIL[®] contre les types de VPH contenus dans le vaccin dans la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité »* chez les femmes de 24 à 45 ans

Paramètre		GARDASIL [®]		Placebo contenant l'adjuvant SHAA		Efficacité (%) [IC à 95 %]
		N	Nombre de cas	N	Nombre de cas	
Infections persistantes, CIN (tout grade) ou LGE reliées aux VPH des types 6, 11, 16 ou 18		1 601	10**	1 599	86	88,7 (78,1 à 94,8)
Reliés aux VPH des types 6, 11, 16 ou 18	Infections persistantes	1 581	9	1 586	85	89,6 (79,3 à 95,4)
	CIN 1	1 581	0	1 584	15	100,0 (72,1 à 100,0)
	CIN 2/3 ou AIS	1 581	1	1 584	6	83,3 (-37,6 à 99,6)
	Condylomes	1 600	0	1 599	7	100,0 (30,8 à 100,0)
	VIN 1 ou VaIN 1	1 600	0	1 599	1	100,0 (-3 796,0 à 100,0)
	VIN 2/3 ou VaIN 2/3	1 600	0	1 599	0	Sans objet
Infections persistantes, CIN (tout grade) ou LGE reliées aux VPH des types 16 ou 18		1 587	8**	1 571	51	84,7 (67,5 à 93,7)

* La population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité » regroupait les sujets qui avaient reçu les 3 doses du calendrier de vaccination dans l'année qui a suivi leur admission à l'étude, qui n'avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d'étude et qui n'avaient jamais été infectés par les VPH des types concernés (types 6, 11, 16 et 18) (résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique) avant de recevoir la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (mois 7).

** On a observé un cas de CIN 2 (VPH des types 16 et 51 décelés) dans la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité ». Ce cas de CIN 2 s'est révélé positif à l'égard du VPH des types 16 et 51 à la biopsie du mois 18. Dans les neuf autres cas observés dans la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité », il s'agissait d'infection persistante.

N = Nombre de participantes qui se sont présentées à au moins 1 visite de suivi après le mois 7.
 IC = Intervalle de confiance.
 Placebo contenant l'adjuvant SHAA = sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe.
 LGE – Lésions génitales externes

Efficacité prophylactique – VPH des types 6, 11, 16 et 18 chez les garçons et les hommes âgés de 16 à 26 ans

Dans les études cliniques menées chez les garçons et les hommes, on a évalué l'efficacité de GARDASIL[®] à l'aide des paramètres suivants : verrues génitales externes, néoplasies intraépithéliales péniennes/périnéales/périanales (PIN) de grades 1/2/3 ou cancers péniens/périnéaux/périanaux et infections persistantes. Les PIN de haut grade sont associées à certains types de cancers péniens/périnéaux/périanaux. La présence d'une infection persistante est un facteur prédictif de maladie clinique.

Les analyses principales ont été effectuées auprès de la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité ». Cette population regroupait les participants qui avaient reçu les 3 doses dans l'année suivant leur admission à l'étude, qui n'avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d'étude et qui n'avaient jamais été infectés par des VPH des types concernés (types 6, 11, 16 et 18) [résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique] avant de recevoir la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (mois 7). L'efficacité a été évaluée après la visite du mois 7.

GARDASIL[®] s'est révélé efficace pour réduire l'incidence des verrues génitales (condylomes) causées par les VPH des types 6 et 11 et des infections reliées aux VPH des types 6, 11, 16 ou 18 contenus dans le vaccin chez les participants qui avaient des résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique au départ (voir le tableau 11).

Tableau 11 – Analyse de l’efficacité de GARDASIL® contre les types de VPH contenus dans le vaccin dans la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité »* chez les garçons et les hommes de 16 à 26 ans

Paramètre	GARDASIL®		Placebo contenant l’adjuvant SHAA		Efficacité (%) [IC à 95 %]
	N	Nombre de cas	N	Nombre de cas	
Lésions génitales externes reliées aux VPH des types 6, 11, 16 ou 18					
Lésions génitales externes	1 394	3	1 404	32	90,6 (70,1 à 98,2)
Verrues génitales (condylomes)	1 394	3	1 404	28	89,3 (65,3 à 97,9)
PIN 1/2/3	1 394	0	1 404	4	100,0 (-52,1 à 100,0)
Infections persistantes†					
Reliées aux VPH des types 6, 11, 16 ou 18	1 390	21	1 402	140	85,5 (77,0 à 91,3)
Reliées au VPH de type 6	1 238	5	1 242	50	90,1 (75,3 à 96,9)
Reliées au VPH de type 11	1 238	1	1 242	18	94,4 (64,7 à 99,9)
Reliées au VPH de type 16	1 288	13	1 268	61	79,3 (61,9 à 89,6)
Reliées au VPH de type 18	1 327	2	1 350	33	93,9 (76,3 à 99,3)

* La population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité » regroupait les sujets qui avaient reçu les 3 doses du calendrier de vaccination dans l’année qui a suivi leur admission à l’étude, qui n’avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d’étude et qui n’avaient jamais été infectés par les VPH des types concernés (types 6, 11, 16 et 18) [résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique] avant de recevoir la première dose et jusqu’à 1 mois après la troisième dose (mois 7).

† Une infection persistante est définie par des résultats positifs à la méthode PCR à l’égard du même type de VPH de deux échantillons consécutifs prélevés à au moins six mois d’intervalle (+/- 1 mois).

N = Nombre de participants qui se sont présentés à au moins 1 visite de suivi après le mois 7.
IC = Intervalle de confiance.
SHAA = sulfate d’hydroxyphosphate d’aluminium amorphe.

Efficacité prophylactique – Maladie anale causée par les VPH des types 6, 11, 16 et 18 chez les garçons et les hommes de 16 à 26 ans dans la sous-étude menée chez la population HARSH

Dans une sous-étude de l’étude 020, on a évalué l’efficacité de GARDASIL® contre les maladies anales (néoplasies intraépithéliales anales [AIN] et cancer de l’anus) dans une population de 598 hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HARSH). Dans cette sous-étude, l’efficacité a été évaluée en mesurant l’incidence regroupée des néoplasies intraépithéliales anales (AIN des grades 1, 2 et 3 ou cancer de l’anus) reliées aux VPH des types 6, 11, 16 et 18. Les analyses principales d’efficacité ont été effectuées auprès de la population évaluable selon le protocole pour le paramètre efficacité de l’étude 020.

GARDASIL® s’est révélé efficace pour réduire l’incidence regroupée des néoplasies intraépithéliales anales (AIN) des grades 1 (tant des condylomes que des condylomes non acuminés), 2 et 3 reliées aux VPH des types 6, 11, 16 et 18 chez les garçons et les hommes qui présentaient, au départ, des résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique (voir le tableau 12).

Tableau 12 – Analyse de l’efficacité de GARDASIL® contre la maladie anale liée aux VPH des types contenus dans le vaccin dans la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité »* chez les garçons et les hommes de 16 à 26 ans dans la sous-étude menée chez la population HARSH

Paramètre relié aux VPH des types 6, 11, 16 ou 18	GARDASIL®		Placebo contenant l’adjuvant SHAA		Efficacité (%) [IC à 95 %]
	N	Nombre de cas	N	Nombre de cas	
AIN 1/2/3	194	5	208	24	77,5 (39,6 à 93,3)
AIN 2/3	194	3	208	13	74,9 (8,8 à 95,4)
AIN 1	194	4	208	16	73,0 (16,3 à 93,4)

* La population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité » regroupait les sujets qui avaient reçu les 3 doses du calendrier de vaccination dans l’année qui a suivi leur admission à l’étude, qui n’avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d’étude et qui n’avaient jamais été infectés par les VPH des types concernés (types 6, 11, 16 et 18) [résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique] avant de recevoir la première dose et jusqu’à 1 mois après la troisième dose (mois 7).
N = Nombre de participants qui se sont présentés à au moins 1 visite de suivi après le mois 7.
IC = Intervalle de confiance.
SHAA = sulfate d’hydroxyphosphate d’aluminium amorphe.

Dans plusieurs cas d’AIN 2/3, les lésions contenaient différents types oncogènes de VPH (y compris des types non contenus dans le vaccin). Une autre analyse a été réalisée pour déterminer l’efficacité du vaccin contre les lésions susceptibles d’être causées par les VPH des types contenus dans le vaccin. Dans cette analyse *a posteriori* (répartition clinique des cas), une relation causale était établie entre un type de VPH et une lésion d’après la présence de ce type de VPH dans les échantillons prélevés par écouvillon ou par biopsie avant la détection de la lésion. Conformément à cette répartition des cas, l’analyse a exclu deux cas d’AIN 2+ (deux cas dans le groupe vacciné et aucun cas dans le groupe témoin) qui n’étaient pas considérés comme liés à des infections par les types de VPH contenus dans le vaccin contractées pendant l’étude. Selon cette analyse, on comptait un cas d’AIN 2+ lié aux VPH des types 6, 11, 16 et 18 dans le groupe vacciné (AIN 3 lié au VPH de type 6) et treize cas dans le groupe témoin (efficacité de 91,7 %; IC à 95 % : 44,6 % à 99,8 %).

Efficacité chez les filles et les femmes âgées de 16 à 45 ans présentant une infection en cours par les VPH des types 6, 11, 16 ou 18

GARDASIL® est un vaccin prophylactique. On ne dispose pas de preuves indiquant qu’il peut protéger contre les maladies causées par les VPH des types contenus dans le vaccin pour lesquels le participant avait, au départ, des résultats positifs à la méthode PCR et au test sérologique.

Efficacité chez les femmes (16 à 45 ans) présentant des signes d’infection antérieure par un type de VPH contenu dans le vaccin (séropositives) non détectable au moment de la vaccination (résultats négatifs à la méthode PCR)

Il semble que GARDASIL® prévienne une réinfection ou une récurrence menant à une maladie clinique chez les femmes présentant des signes d’une infection antérieure guérie avant le début de la vaccination. Cependant, on n’a noté une différence significative entre GARDASIL® et le placebo que dans les cas de lésions de bas grade (CIN 1 et lésions génitales externes bénignes) chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans. L’efficacité de GARDASIL® contre les infections persistantes par les VPH des types 6, 11, 16 et 18 était de 66,8 % (IC à 95 % : 3,8 à 90,5) chez les femmes de 24 à 45 ans.

Chez les sujets de 16 à 26 ans qui ont reçu GARDASIL[®], mais qui présentaient une infection en cours par le VPH au moment de la vaccination, la fréquence des CIN (CIN 1 ou CIN 2/3) ou des AIS résultant de cette infection a été réduite de 19,7 % (IC à 95 % : - 9,5 % à 41,2 %) comparativement au placebo. L'infection en cours était définie comme une infection par un VPH d'un type contenu dans le vaccin décelée à l'admission, mais sans la présence d'une réponse immunitaire (résultats positifs à la méthode PCR et résultats négatifs au test sérologique). Toutefois, cette baisse n'était pas statistiquement significative et la portée clinique de ces données n'a pas été établie.

Les sujets qui étaient déjà infectés avant la vaccination par un ou plusieurs types de VPH contenus dans le vaccin ont été protégés contre les maladies cliniques causées par les VPH des autres types contenus dans le vaccin.

Répercussions dans la population générale – Maladies liées aux VPH des types 6, 11, 16 ou 18 chez les filles et les femmes âgées de 16 à 26 ans

La population générale comprend les femmes qui n'ont jamais été infectées par le VPH (résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique) et celles qui ont déjà été ou sont infectées, ou les deux, par le VPH (résultats positifs à la méthode PCR ou au test sérologique, ou aux deux), certaines d'entre elles présentant une maladie liée au VPH. Des analyses ont été menées en vue d'évaluer les répercussions globales de GARDASIL[®] quant aux maladies génitales et du col de l'utérus liées aux VPH des types 6, 11, 16 et 18 dans la population générale. Ces analyses portaient, entre autres, sur les effets des infections par le VPH présentes au début de la vaccination ainsi que sur celles qui sont survenues après le début de la vaccination.

Le tableau 13 présente les répercussions de GARDASIL[®] dans la population générale. Ces répercussions ont été mesurées à partir du mois 1 après la première dose. L'efficacité prophylactique désigne l'efficacité du vaccin chez les femmes qui n'ont jamais été infectées par les VPH des types concernés (résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique) au début de la vaccination. Les répercussions dans la population générale concernent l'effet de la vaccination chez les femmes, indépendamment de leurs résultats initiaux relatifs au VPH à la méthode PCR et au test sérologique. La majorité des CIN, des verrues génitales, des VIN et des VaIN décelées dans le groupe GARDASIL[®] étaient attribuables à une infection par le VPH du type concerné qui avait été dépistée au jour 1.

Tableau 13 – Répercussions relatives aux VPH des types contenus dans le vaccin chez les filles et les femmes âgées de 16 à 26 ans

Paramètre	Analyse	GARDASIL [®] ou vaccin à PPV L1 du VPH-16		Placebo		Réduction (%) [IC à 95 %]
		N	Cas	N	Cas	
CIN 2/3 ou AIS reliés aux VPH des types 16 ou 18	ITTM-2*	9 346	4	9 407	155	97,4 (93,3 à 99,3)
	Résultats positifs pour le VPH-16 ou le VPH-18 au jour 1	--	142	--	148**	--
	Répercussions dans la population générale***	9 836	146	9 904	303	51,8 (41,1 à 60,7) [†]
VIN 2/3 ou VaIN 2/3 reliées aux VPH des types 16 ou 18	ITTM-2*	8 642	1	8 673	34	97,0 (82,4 à 99,9)
	Résultats positifs pour le VPH-16 ou le VPH-18 au jour 1	--	8	--	4	
	Répercussions dans la population générale***	8 955	9	8 968	38	76,3 (50,0 à 89,9) [†]
CIN (CIN 1, CIN 2/3) ou AIS reliés aux VPH des types 6, 11, 16, 18	ITTM-2*	8 630	16	8 680	309	94,8 (91,5 à 97,1)
	Résultats positifs pour le VPH-6, le VPH-11, le VPH-16 ou le VPH-18 au jour 1	--	186 [‡]	--	213 [‡]	--
	Répercussions dans la population générale***	8 819	202	8 854	522	61,5 (54,6 à 67,4) [†]
Verrues génitales reliées aux VPH des types 6, 11, 16 ou 18	ITTM-2*	8 761	10	8 792	252	96,0 (92,6 à 98,1)
	Résultats positifs pour le VPH-6, le VPH-11, le VPH-16 ou le VPH-18 au jour 1	--	51 [#]	--	55 [#]	--
	Répercussions dans la population générale***	8 955	61	8 968	307	80,3 (73,9 à 85,3) [†]
Verrues génitales reliées aux VPH des types 6 ou 11	ITTM-2*	7 769	9	7 792	246	96,4 (93,0 à 98,4)
	Résultats positifs pour le VPH-6 ou le VPH-11 au jour 1	--	51	--	54	--
	Répercussions dans la population générale***	8 955	60	8 968	300	80,1 (73,7 à 85,2) [†]

* Inclut toutes les participantes qui avaient reçu au moins 1 dose du calendrier de vaccination et qui n'avaient jamais été infectées par les VPH des types 6, 11, 16 ou 18 (résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique) au jour 1. La consignation des cas a commencé 1 mois après la première dose.

** Sur les 148 cas de CIN 2/3 reliés aux VPH des types 16/18 du groupe placebo, il y a 2 participantes pour qui on n'avait pas de résultats pour la méthode PCR ou le test sérologique au jour 1.

*** Inclut toutes les participantes qui avaient reçu au moins 1 dose du calendrier de vaccination, indépendamment de leurs résultats initiaux aux tests relatifs au VPH au jour 1. La consignation des cas a commencé 1 mois après la première dose.

[†] Le pourcentage de réduction traduit, entre autres, l'efficacité prophylactique de GARDASIL[®] ainsi que l'influence de GARDASIL[®] sur l'évolution des infections présentes au début de la vaccination.

[‡] Inclut 2 participantes qui ont reçu le placebo pour qui on n'avait pas de résultats pour la méthode PCR ou le test sérologique au jour 1.

[#] Inclut 1 participante pour qui on n'avait pas de résultats pour la méthode PCR ou le test sérologique au jour 1.

IC = Intervalle de confiance.

N = Nombre de participantes qui se sont présentées à au moins une visite de suivi après le jour 1.

À noter :

1) Le paramètre composé « CIN 2/3 ou AIS reliés aux VPH des types 16 et 18 » incluait les données issues des études 005, 007, 013 et 015. Tous les autres paramètres incluaient seulement les données issues des études 007, 013 et 015.

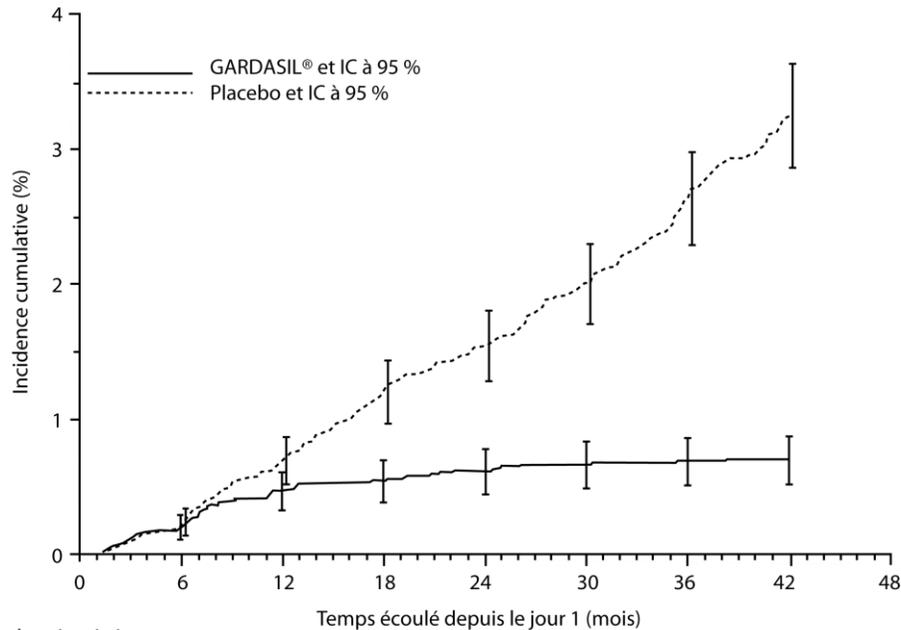
2) Les participantes présentant, au jour 1, des résultats positifs à la méthode PCR ou au test sérologique pour le VPH d'un type particulier étaient considérées comme infectées ou ayant déjà été infectées par le VPH de ce type.

3) Le tableau 13 n'inclut pas les maladies attribuables à des VPH des types non contenus dans le vaccin.

Les répercussions de GARDASIL[®] sur la fréquence des verrues génitales reliées aux VPH des types 6 ou 11 ont été évaluées dans la population générale. L'administration de GARDASIL[®] dans la population générale a réduit la fréquence des verrues génitales reliées aux VPH des

types 6 et 11. Les bienfaits du vaccin quant à la fréquence globale des verrues génitales reliées aux VPH des types 6 et 11 sont devenus plus évidents avec le temps (voir la figure 1).

Figure 1 – Fréquence cumulative des verrues génitales (causées par les VPH des types 6 et 11) dans la population générale de femmes, y compris celles présentant une infection par le VPH au début de la vaccination, dans les études cliniques de phase III (FUTURE I et FUTURE II)



Nombre de sujets à risque	
GARDASIL®	8 799 8 561 8 434 8 343 8 280 8 206 8 096 6 142
Placebo	8 800 8 579 8 431 8 326 8 232 8 127 7 960 5 991

Répercussions dans la population générale – Maladies reliées aux VPH des types 6, 11, 16 ou 18 chez les femmes âgées de 24 à 45 ans

Le tableau 14 présente les répercussions de GARDASIL® dans la population générale. L'efficacité de GARDASIL® contre l'incidence regroupée des infections persistantes, des verrues génitales, des lésions de la vulve et du vagin, des CIN de tout grade, des AIS et des cancers du col de l'utérus reliés aux VPH des types 6, 11, 16 ou 18 était de 47,2 % (IC à 95 % : 33,5 à 58,2). L'efficacité de GARDASIL® contre l'incidence regroupée des infections persistantes, des verrues génitales, des lésions de la vulve et du vagin, des CIN de tout grade, des AIS et des cancers du col de l'utérus reliés aux VPH des types 16 ou 18 était de 41,6 % (IC à 95 % : 24,3 à 55,2).

Tableau 14 – Analyse de l’efficacité de GARDASIL® contre les VPH des types contenus dans le vaccin dans la population générale de l’étude chez les femmes de 24 à 45 ans

Paramètre	Analyse	GARDASIL®		Placebo contenant l’adjuvant SHAA		Réduction (%) [IC à 95 %]
		N	Cas	N	Cas	
CIN 2/3 ou AIS reliés aux VPH des types 16 ou 18	PJIVC*	1 799	3	1 782	8	62,9 (-54,6 à 93,7)
	Résultats positifs pour le VPH-16 ou le VPH-18 au jour 1	391	18	400	19	--
	Répercussions dans la population générale**	1 862	21	1 861	27	22,4 (-42,5 à 58,3)†
CIN 1/2/3 ou AIS reliés aux VPH des types 6, 11, 16 ou 18	PJIVC*	1 817	3	1 812	27	89,0 (64,1 à 97,9)
	Résultats positifs pour le VPH-6, le VPH-11, le VPH-16 ou le VPH-18 au jour 1	611	27	594	28	--
	Répercussions dans la population générale**	1 862	29	1 861	55	47,5 (16,3 à 67,7)†
VIN 1 ou VaIN 1 reliés aux VPH des types 6, 11, 16 ou 18	PJIVC*	1 839	2	1 832	1	-99,4 (-11 666,5 à 89,6)
	Résultats positifs pour le VPH-6, le VPH-11, le VPH-16 ou le VPH-18 au jour 1	623	1	601	0	--
	Répercussions dans la population générale**	1 884	3	1 882	1	-199,8 (-15 640,4 à 75,9)†
VIN 2/3 ou VaIN 2/3 reliés aux VPH des types 6, 11, 16 ou 18	PJIVC*	1 839	0	1 832	0	Sans objet
	Résultats positifs pour le VPH-6, le VPH-11, le VPH-16 ou le VPH-18 au jour 1	623	2	601	0	--
	Répercussions dans la population générale**	1 884	2	1 882	0	Sans objet
Verrues génitales (condylomes) reliées aux VPH des types 6, 11, 16 ou 18	PJIVC*	1 839	1	1 832	11	91,0 (37,9 à 99,8)
	Résultats positifs pour le VPH-6, le VPH-11, le VPH-16 ou le VPH-18 au jour 1	623	5	601	1	--
	Répercussions dans la population générale**	1 884	7	1 882	12	41,8 (-60,3 à 80,6)†

* Inclut toutes les participantes qui avaient reçu au moins 1 dose du calendrier de vaccination et qui n’avaient jamais été infectées par les VPH des types concernés (c.-à-d., résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique) au jour 1. La consignation des cas a commencé le jour 1.

** Inclut toutes les participantes qui avaient reçu au moins 1 dose du calendrier de vaccination. La consignation des cas a commencé le jour 1.

† Le pourcentage de réduction traduit, entre autres, l’efficacité prophylactique de GARDASIL® ainsi que l’influence de GARDASIL® sur l’évolution des infections présentes au début de la vaccination.

IC = Intervalle de confiance.

N = Nombre de participantes qui se sont présentées à au moins une visite de suivi après le jour 1.

1) Les participantes présentant, au jour 1, des résultats positifs à la méthode PCR ou au test sérologique pour le VPH d’un type particulier étaient considérées comme infectées ou ayant déjà été infectées par le VPH de ce type.

2) Le tableau 14 n’inclut pas les maladies attribuables à des VPH des types non contenus dans le vaccin.

Répercussions dans la population générale – Maladies reliées aux VPH des types 6, 11, 16 ou 18 chez les garçons et les hommes âgés de 16 à 26 ans

La population générale comprend les garçons et les hommes qui n’ont jamais été infectés par le VPH (résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique) et ceux qui ont déjà été ou sont infectés, ou les deux, par le VPH (résultats positifs à la méthode PCR ou au test sérologique, ou aux

deux), certains d'entre eux présentant une maladie reliée au VPH. Des analyses ont été menées en vue d'évaluer les répercussions globales de GARDASIL[®] quant aux maladies génitales et du col de l'utérus reliées aux VPH des types 6, 11, 16 et 18 dans la population générale. Ces analyses portaient, entre autres, sur les effets des infections par le VPH présentes au début de la vaccination ainsi que sur celles qui sont survenues après le début de la vaccination.

Le tableau 15 présente les répercussions de GARDASIL[®] dans la population générale. L'efficacité prophylactique désigne l'efficacité du vaccin chez les garçons et les hommes qui n'ont jamais été infectés par les VPH des types concernés (résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique) au début de la vaccination. Les répercussions dans la population générale concernent l'effet de la vaccination chez les garçons et les hommes, indépendamment de leurs résultats initiaux pour le VPH évalué par la méthode PCR et le test sérologique. La majorité des maladies reliées au VPH décelées dans le groupe GARDASIL[®] étaient attribuables à une infection par le VPH du type concerné qui avait été dépisté au jour 1.

Tableau 15 – Répercussions relatives aux VPH des types contenus dans le vaccin chez les garçons et les hommes âgés de 16 à 26 ans dans la population générale

Paramètre	Analyse	GARDASIL®		Placebo contenant l'adjuvant SHAA		Réduction (%) [IC à 95 %]
		N	Cas	N	Cas	
Lésions génitales externes	PJIVC*	1 775	13	1 770	54	76,3 (56,0 à 88,1)
	Résultats positifs pour le VPH-6, le VPH-11, le VPH-16 ou le VPH-18 au jour 1	460	14	453	26	--
	Répercussions dans la population générale**	1 943	27	1 937	80	66,7 (48,0 à 79,3)
Verrues génitales (condylomes)	PJIVC*	1 775	10	1 770	49	80,0 (59,9 à 90,9)
	Résultats positifs pour le VPH-6, le VPH-11, le VPH-16 ou le VPH-18 au jour 1	460	14	453	25	--
	Répercussions dans la population générale**	1 943	24	1 937	74	68,1 (48,8 à 80,7)
PIN 1/2/3	PJIVC*	1 775	4	1 770	5	20,7 (-268,4 à 84,3)
	Résultats positifs pour le VPH-6, le VPH-11, le VPH-16 ou le VPH-18 au jour 1	460	2	453	1	--
	Répercussions dans la population générale**	1 943	6	1 937	6	0,3 (-272,8 à 73,4)
AIN 1/2/3	PJIVC*	259	9	261	39	76,9 (51,4 à 90,1)
	Résultats positifs pour le VPH-6, le VPH-11, le VPH-16 ou le VPH-18 au jour 1	103	29	116	38	--
	Répercussions dans la population générale**	275	38	276	77	50,3 (25,7 à 67,2)

* Comprend tous les participants qui ont reçu au moins 1 dose du calendrier de vaccination et qui n'ont jamais été infectés par le VPH concerné (c.-à-d., résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique) au jour 1. La consignation des cas a commencé le jour 1.
** Comprend tous les participants qui ont reçu au moins 1 dose du calendrier de vaccination. La consignation des cas a commencé le jour 1.
IC = Intervalle de confiance.
SHAA = Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe.

Résultats de l'analyse d'efficacité à l'égard des VPH de types autres que les quatre types contenus dans GARDASIL® chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans

L'efficacité de la protection croisée conférée par GARDASIL® a été évaluée à partir des données regroupées des études FUTURE I et FUTURE II (N = 17 599). On a évalué l'efficacité en mesurant la fréquence combinée des CIN 2/3 ou des AIS reliés aux VPH des types 31 et 45, des CIN 2/3 ou des AIS reliés aux VPH des types 31, 33, 52 et 58, et des CIN 2/3 ou des AIS reliés aux VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58 (voir le tableau 16). Des analyses individuelles ont aussi été effectuées pour évaluer l'efficacité contre les CIN 2/3 ou les AIS causés par des VPH de types non contenus dans le vaccin (voir les tableaux 17 et 18).

Tableau 16 – Répercussions de GARDASIL® sur la fréquence des CIN 2/3 ou des AIS chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans pour l'ensemble des données regroupées se rapportant à la protection croisée contre la maladie dans les études FUTURE I et FUTURE II

Types de VPH	Population	Réduction (%)	IC à 95 %
Maladies reliées aux VPH des types 31/45**	ITTM-2* (n = 16 895)	43,2	12,1 à 63,9
	Population générale (incluant les personnes infectées par le VPH***) [n = 17 151]	21,4	-5,6 à 41,7
Maladies reliées aux VPH des types 31/33/45/52/58†	ITTM-2 (n = 16 969)	25,8	4,6 à 42,5
	Population générale (incluant les personnes infectées par le VPH) [n = 17 151]	14,2	-3,3 à 28,8
Maladies reliées aux VPH des types 31/33/52/58	ITTM-2 (n = 16 965)	31,4	10,9 à 47,3
	Population générale (incluant les personnes infectées par le VPH) [n = 17 151]	16,6	-0,8 à 31,1

* La population ITTM-2 regroupait les personnes qui n'avaient jamais été infectées par les VPH des types concernés (résultats négatifs au test sérologique et à la méthode PCR pour les types 6, 11, 16 et 18 ou résultats négatifs à la méthode PCR pour les types 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59) avant de recevoir la première dose, qui avaient reçu au moins une dose du vaccin ou du placebo et qui s'étaient présentées à au moins une visite de suivi après le jour 30 (consignation des cas à partir du jour 31).

** Paramètre principal prédéterminé de l'analyse.

*** La population générale regroupait toutes les personnes ayant fait l'objet d'un suivi après le jour 30. Consignation des cas à partir du jour 30.

† Paramètre secondaire prédéterminé de l'analyse.

IC = Intervalle de confiance.

Tableau 17 – Analyse individuelle de l’efficacité contre les CIN 2/3 ou les AIS attribuables à des VPH de tous types chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans pour l’ensemble des données regroupées issues des études FUTURE I et FUTURE II dans la population ITTM-2* pour les VPH des types contenus et non contenus dans le vaccin

Paramètre	GARDASIL®		Placebo		Efficacité (%) [IC à 95 %]
	n	Cas	n	Cas	
CIN 2/3 ou AIS attribuables aux VPH de tous types	8 540	204	8 575	308	33,8 (20,7 à 44,8)
CIN 2/3 ou AIS reliés aux VPH des types 6/11/16/18	8 372	4	8 424	146	97,3 (92,8 à 99,3)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 6	7 417	0	7 461	15	100,0 (72,1 à 100,0)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 11	7 417	0	7 461	4	100,0 (-51,6 à 100,0)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 16	7 111	4	7 136	111	96,4 (90,5 à 99,0)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 18	7 903	0	7 965	37	100,0 (89,5 à 100,0)
CIN 2/3 ou AIS reliés aux VPH des types non contenus dans le vaccin	8 540	201	8 573	240	16,2 (-1,5 à 30,9)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 31	8 065	23	8 127	52	55,6 (26,2 à 74,1)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 33	8 281	29	8 329	36	19,1 (-35,7 à 52,1)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 35	8 321	13	8 379	15	13,0 (-95,9 à 61,9)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 39	8 075	15	8 116	24	37,5 (-24,2 à 69,5)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 45	8 273	11	8 279	11	0,0 (-154,2 à 60,7)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 51	7 788	34	7 888	41	16,3 (-35,2 à 48,5)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 52	7 958	44	8 040	52	14,7 (-30,0 à 44,2)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 56	7 786	34	7 834	30	-13,7 (-92,4 à 32,5)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 58	8 161	24	8 176	35	31,5 (-18,5 à 61,0)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 59	8 151	9	8 182	15	39,9 (-46,5 à 76,8)

* La population ITTM-2 regroupait les personnes qui n’avaient jamais été infectées par les VPH des types concernés (résultats négatifs au test sérologique et à la méthode PCR pour les types 6, 11, 16 et 18 ou résultats négatifs à la méthode PCR pour les types 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59) avant de recevoir la première dose, qui avaient reçu au moins une dose du vaccin ou du placebo et qui s’étaient présentées à au moins une visite de suivi après le jour 30 (consignation des cas à partir du jour 31).
IC = Intervalle de confiance.

Tableau 18 – Analyse individuelle de l’efficacité contre les CIN 2/3 ou les AIS attribuables à des VPH de tous types chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans pour l’ensemble des données regroupées issues des études FUTURE I et FUTURE II, dans la population générale (y compris les filles et les femmes infectées par le VPH)* pour les VPH des types contenus et non contenus dans le vaccin

Paramètre	GARDASIL®		Placebo		Efficacité (%) [IC à 95 %]
	n	Cas	n	Cas	
CIN 2/3 ou AIS attribuables aux VPH de tous types	8 559	421	8 592	516	18,4 (7,0 à 28,4)
CIN 2/3 ou AIS reliés aux VPH des types 6/11/16/18	8 559	140	8 592	286	51,1 (39,9 à 60,3)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 6	8 559	2	8 592	22	90,9 (63,0 à 99,0)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 11	8 559	0	8 592	6	100,0 (15,0 à 100,0)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 16	8 559	130	8 592	237	45,1 (31,8 à 56,0)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 18	8 559	9	8 592	59	84,7 (69,0 à 93,3)
CIN 2/3 ou AIS reliés aux VPH des types non contenus dans le vaccin	8 559	340	8 592	374	9,0 (-5,6 à 21,7)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 31	8 559	67	8 592	92	27,1 (-0,9 à 47,6)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 33	8 559	49	8 592	59	16,8 (-23,5 à 44,3)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 35	8 559	21	8 592	23	8,6 (-72,7 à 51,9)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 39	8 559	28	8 592	33	15,1 (-44,9 à 50,6)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 45	8 559	18	8 592	19	5,2 (-90,9 à 53,1)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 51	8 559	53	8 592	64	17,1 (-21,2 à 43,5)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 52	8 559	78	8 592	87	10,3 (-23,2 à 34,8)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 56	8 559	48	8 592	44	-9,2 (-68,3 à 29,0)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 58	8 559	41	8 592	59	30,5 (-5,3 à 54,5)
CIN 2/3 ou AIS reliés au VPH de type 59	8 559	11	8 592	19	42,1 (-28,1 à 75,1)

* La population générale regroupait toutes les personnes ayant fait l’objet d’un suivi après le jour 30.
La consignation des cas a commencé au jour 30.
IC = Intervalle de confiance.

Répercussions sur la fréquence des anomalies décelées au test Pap et sur les interventions pratiquées au col de l’utérus, à la vulve et au vagin chez les filles et les femmes âgées de 16 à 26 ans

Les répercussions de GARDASIL® sur la fréquence des anomalies décelées au test Pap et sur les interventions pratiquées au col de l’utérus (colposcopie, biopsie, traitement définitif), indépendamment des types de VPH en cause, ont été évaluées chez 18 150 participantes admises aux études 007, FUTURE I et FUTURE II. Les répercussions de GARDASIL® sur les taux d’excision génitale visant à traiter des lésions causées par un VPH de l’un ou l’autre type ont été évaluées chez 5 442 participantes de l’étude FUTURE I. Deux populations ont été examinées : (1) une regroupant les personnes n’ayant jamais été infectées (résultats négatifs pour les 14 types courants de VPH et test Pap ne présentant pas de SIL [lésions malpighiennes intra-épithéliales] au jour 1), ce qui se rapproche de la population de participantes n’ayant jamais eu de relations sexuelles ou ayant eu depuis peu leur première relation sexuelle; et (2) la population générale de l’étude regroupant des adultes, indépendamment des résultats des tests relatifs au VPH au départ, dont certaines présentaient une maladie liée au VPH avant le début de la vaccination.

Dans les deux populations, GARDASIL® a réduit la proportion de participantes présentant des anomalies au test Pap révélatrices d’une CIN, et de celles ayant subi une biopsie colposcopique, une intervention définitive visant à traiter le col de l’utérus (excision électrochirurgicale à l’anse ou conisation au bistouri froid), une biopsie de la vulve ou du vagin, ou une intervention définitive d’excision du vagin ou de la vulve (voir le tableau 19).

Tableau 19 – Répercussions de GARDASIL® sur la fréquence des anomalies décelées au test Pap et sur les interventions pratiquées au col de l’utérus, à la vulve et au vagin chez des filles et des femmes âgées de 16 à 26 ans

Population	Paramètre	GARDASIL®		Placebo		Réduction (%) [IC à 95 %]
		n	Cas	n	Cas	
Sujets non infectés par le VPH (Études 007, FUTURE I, FUTURE II)	ASC-US (résultats positifs au test HC2)	4 870	285	4 758	359	22,7 (9,4 à 34,0)
	ASC-H	4 870	59	4 758	89	35,2 (8,9 à 54,2)
	LSIL	4 870	864	4 758	1 000	16,1 (8,1 à 23,5)
	HSIL	4 870	24	4 758	41	42,7 (2,9 à 66,9)
	Colposcopie avec biopsie	4 696	741	4 759	950	21,8 (13,9 à 29,1)
	Traitement définitif du col de l’utérus	4 696	132	4 759	230	41,9 (27,7 à 53,5)
Population générale de l’étude (Études 007, FUTURE I, FUTURE II)	ASC-US (résultats positifs au test HC2)	9 359	884	8 859	980	14,6 (6,4 à 22,1)
	ASC-H	9 359	185	8 859	254	30,9 (16,1 à 43,1)
	LSIL	9 359	2 255	8 859	2 399	11,7 (6,4 à 16,7)
	HSIL	9 359	153	8 859	169	14,0 (-7,7 à 31,3)
	Colposcopie avec biopsie	8 822	2 222	8 856	2 521	12,7 (7,6 à 17,6)
	Traitement définitif du col de l’utérus	8 822	594	8 856	781	23,9 (15,2 à 31,7)
Sujets non infectés par le VPH (FUTURE I)	Biopsie génitale	1 461	72	1 473	128	43,7 (24,3 à 58,4)
	Traitement génital définitif	1 461	43	1 473	85	49,3 (26,0 à 65,7)
Population générale de l’étude (FUTURE I)	Biopsie génitale	2 672	213	2 671	292	27,8 (13,6 à 39,8)
	Traitement génital définitif	2 672	127	2 671	193	34,7 (17,8 à 48,2)

ASC-US = Cellules malpighiennes atypiques à caractère non déterminé

Test HC2 = Dépistage en cascade du VPH (test VPH réflexe) [Hybrid Capture 2, Digene, Boxborough, MA, É.-U.]

ASC-H = Cellules malpighiennes atypiques – ne permettent pas d’exclure une HSIL

LSIL = Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade

HSIL = Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade

IC = Intervalle de confiance

À noter :

Remarque 1 : Une colposcopie avec biopsie désigne une colposcopie au cours de laquelle au moins une biopsie a été faite.

Remarque 2 : Le traitement définitif du col de l’utérus désigne : l’excision électrochirurgicale à l’anse (LEEP), la conisation au laser et la conisation au bistouri froid.

Remarque 3 : La biopsie génitale désigne une biopsie du vagin, de la vulve ou d’une région génitale externe.

Remarque 4 : Le traitement génital définitif désigne les interventions chirurgicales définitives d’excision.

Remarque 5 : Les estimations ponctuelles et les intervalles de confiance ont été ajustés en fonction de la variable personne-durée du suivi.

De plus, l'administration de GARDASIL[®] à une population de participantes âgées de 16 à 26 ans n'ayant jamais été infectées par le VPH a entraîné une réduction de 92,4 % (IC à 95 % : 83,7 % à 97,0 %) et de 96,9 % (IC à 95 % : 81,6 % à 99,9 %) de l'incidence des anomalies au test Pap reliées au VPH de type 16 et au VPH de type 18 (ASC-US causée par un VPH à risque élevé, LSIL ou lésion plus grave) dans l'étude FUTURE I. Ces résultats ne doivent pas servir de motif pour réduire ou cesser le dépistage au moyen du test Pap.

Immunogénicité

Études en vue d'évaluer la réponse immunitaire

Des dosages immunologiques par compétition utilisant des normes spécifiques de sérotypes ont été utilisés pour évaluer l'immunogénicité à l'égard des VPH de chaque type contenu dans le vaccin. Ces tests mesuraient les titres d'anticorps contre les épitopes neutralisants des VPH de chaque type. Les échelles utilisées dans ces tests sont uniques pour chaque sérotype de VPH, de sorte que les comparaisons entre les types et les tests ne sont pas appropriées.

On n'a pas établi le titre minimal d'anticorps contre les VPH des types 6, 11, 16 et 18 conférant une protection contre les maladies manifestes causées par un VPH de ces types, et ce, en partie à cause du faible nombre de cas de maladie chez les personnes non infectées au départ par des VPH des types contenus dans le vaccin (résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique) dans le groupe ayant reçu GARDASIL[®].

L'immunogénicité de GARDASIL[®] a été évaluée chez 23 951 filles et femmes de 9 à 45 ans (GARDASIL[®] : N = 12 634; placebo : N = 11 317) et chez 5 417 garçons et hommes de 9 à 26 ans (GARDASIL[®] : N = 3 109; placebo : N = 2 308).

Les principales analyses de l'immunogénicité ont été effectuées auprès d'une population évaluable selon le protocole pour le paramètre « immunogénicité ». Cette population regroupait des sujets séronégatifs concernant les VPH des sérotypes pertinents et ayant des résultats négatifs au dépistage du VPH par la méthode PCR au moment de leur admission à l'étude et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (mois 7); ces sujets avaient reçu les trois doses du calendrier de vaccination et n'avaient pas dérogé au protocole de l'étude de façon qui aurait pu affecter les effets du vaccin.

L'immunogénicité a été mesurée 1) en pourcentage de participants présentant des anticorps contre le VPH du type pertinent contenu dans le vaccin et 2) en titre géométrique moyen (TGM).

Réponse immunitaire déclenchée par GARDASIL[®]

Dans les études cliniques menées chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans, on a mesuré des taux de séroconversion à l'égard du VPH-6, du VPH-11, du VPH-16 et du VPH-18 de 99,8 %, 99,8 %, 99,8 % et 99,4 % respectivement, jusqu'à 1 mois après la troisième dose de GARDASIL[®] dans tous les groupes d'âge qui ont été testés.

Dans les études cliniques menées chez les femmes de 27 à 45 ans, on a mesuré des taux de séroconversion à l'égard du VPH-6, du VPH-11, du VPH-16 et du VPH-18 de 98,2 %, 97,9 %, 98,6 % et 97,1 %, respectivement, jusqu'à 1 mois après la troisième dose de GARDASIL[®] dans tous les groupes d'âge qui ont été testés.

Dans les études cliniques menées chez les garçons et les hommes de 16 à 26 ans, on a mesuré des taux de séroconversion à l'égard du VPH-6, du VPH-11, du VPH-16 et du VPH-18 de 98,9 %, 99,2 %, 98,8 % et 97,4 %, respectivement, jusqu'à 1 mois après la troisième dose de GARDASIL[®] dans tous les groupes d'âge qui ont été testés.

Dans toutes les populations, les TGM des anticorps anti-VPH-6, anti-VPH-11, anti-VPH-16 et anti-VPH-18 étaient maximaux au mois 7 (voir les tableaux 20 et 21). Puis, les TGM ont diminué jusqu'au mois 24 et sont demeurés stables, à un niveau supérieur à la valeur initiale, jusqu'au mois 36. Les tableaux 22 et 23 présentent la persistance des titres géométriques moyens des anticorps anti-VPH mesurés par la méthode cLIA selon le sexe et le groupe d'âge. La durée de l'immunité à la suite de l'administration de toutes les doses du calendrier de vaccination au moyen de GARDASIL[®] n'a pas été établie.

Tableau 20 – Sommaire : Titres géométriques moyens des anticorps anti-VPH mesurés par la méthode cLIA au mois 7 dans la population de filles et de femmes de 9 à 45 ans évaluable selon le protocole pour le paramètre « immunogénicité »*

Population	N**	n***	Séropositivité (%) [IC à 95 %]	TGM (IC à 95 %) mUM/mL [†]
Anti-VPH-6				
Filles de 9 à 15 ans	1 122	917	99,9 (99,4 à 100,0)	929,2 (874,6 à 987,3)
Filles et femmes de 16 à 26 ans	9 859	3 329	99,8 (99,6 à 99,9)	545,0 (530,1 à 560,4)
Femmes de 27 à 34 ans	667	439	98,4 (96,7 à 99,4)	435,6 (393,4 à 482,4)
Femmes de 35 à 45 ans	957	644	98,1 (96,8 à 99,0)	397,3 (365,2 à 432,2)
Anti-VPH-11				
Filles de 9 à 15 ans	1 122	917	99,9 (99,4 à 100,0)	1 304,6 (1 224,7 à 1 389,7)
Filles et femmes de 16 à 26 ans	9 859	3 353	99,8 (99,5 à 99,9)	748,9 (726,0 à 772,6)
Femmes de 27 à 34 ans	667	439	98,2 (96,4 à 99,2)	577,9 (523,8 à 637,5)
Femmes de 35 à 45 ans	957	644	97,7 (96,2 à 98,7)	512,8 (472,9 à 556,1)
Anti-VPH-16				
Filles de 9 à 15 ans	1 122	915	99,9 (99,4 à 100,0)	4 918,5 (4 556,6 à 5 309,1)
Filles et femmes de 16 à 26 ans	9 859	3 249	99,8 (99,6 à 100,0)	2 409,2 (2 309,0 à 2 513,8)
Femmes de 27 à 34 ans	667	435	99,3 (98,0 à 99,9)	2 342,5 (2 119,1 à 2 589,6)
Femmes de 35 à 45 ans	957	657	98,2 (96,8 à 99,1)	2 129,5 (1 962,7 à 2 310,5)
Anti-VPH-18				
Filles de 9 à 15 ans	1 122	922	99,8 (99,2 à 100,0)	1 042,6 (967,6 à 1 123,3)
Filles et femmes de 16 à 26 ans	9 859	3 566	99,4 (99,1 à 99,7)	475,2 (458,8 à 492,1)
Femmes de 27 à 34 ans	667	501	98,0 (96,4 à 99,0)	385,8 (347,6 à 428,1)
Femmes de 35 à 45 ans	957	722	96,4 (94,8 à 97,6)	324,6 (297,6 à 354,0)
* La population évaluable selon le protocole pour le paramètre « immunogénicité » regroupait les personnes qui avaient reçu les 3 doses dans les périodes prédéfinies, qui n'avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d'étude, qui avaient satisfait aux critères prédéfinis pour l'intervalle entre les visites du mois 6 et du mois 7 et qui n'avaient jamais été infectées par des VPH des types concernés (types 6, 11, 16 et 18) [résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique] avant de recevoir la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (mois 7).				
**Nombre de participants répartis au hasard dans leur groupe respectif qui ont reçu au moins 1 dose du calendrier de vaccination.				
*** Nombre de personnes participant à l'analyse.				
cLIA = Dosage immunologique par compétition Luminex.				
IC = Intervalle de confiance.				
TGM = Titres géométriques moyens.				
† mUM = milliunité Merck.				

Tableau 21 – Sommaire : Titres géométriques moyens des anticorps anti-VPH mesurés par la méthode cLIA au mois 7 dans la population de garçons et d'hommes de 9 à 26 ans évaluable selon le protocole pour le paramètre « immunogénicité »*

Population	N**	n***	Séropositivité (%) [IC à 95 %]	TGM (IC à 95 %) mUM/mL [†]
Anti-VPH-6				
Garçons de 9 à 15 ans	1 072	884	99,9 (99,4 à 100,0)	1 037,5 (963,5 à 1 117,3)
Garçons et hommes de 16 à 26 ans	2 026	1 093	98,9 (98,1 à 99,4)	447,8 (418,9 à 478,6)
Anti-VPH-11				
Garçons de 9 à 15 ans	1 072	885	99,9 (99,4 à 100,0)	1 386,8 (1 298,5 à 1 481,0)
Garçons et hommes de 16 à 26 ans	2 026	1 093	99,2 (98,4 à 99,6)	624,3 (588,4 à 662,3)
Anti-VPH-16				
Garçons de 9 à 15 ans	1 072	882	99,8 (99,2 à 100,0)	6 056,5 (5 601,4 à 6 548,7)
Garçons et hommes de 16 à 26 ans	2 026	1 136	98,8 (97,9 à 99,3)	2 403,3 (2 243,4 à 2 574,6)
Anti-VPH-18				
Garçons de 9 à 15 ans	1 072	887	99,8 (99,2 à 100)	1 357,4 (1 249,4 à 1 474,7)
Garçons et hommes de 16 à 26 ans	2 026	1 175	97,4 (96,3 à 98,2)	402,6 (374,6 à 432,7)
<p>* La population évaluable selon le protocole pour le paramètre « immunogénicité » regroupait les personnes qui avaient reçu les 3 doses dans les périodes prédéfinies, qui n'avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d'étude, qui avaient satisfait aux critères prédéfinis pour l'intervalle entre les visites du mois 6 et du mois 7 et qui n'avaient jamais été infectées par des VPH des types concernés (types 6, 11, 16 et 18) [résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique] avant de recevoir la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (mois 7).</p> <p>** Nombre de participants répartis au hasard dans leur groupe respectif qui ont reçu au moins 1 dose du calendrier de vaccination.</p> <p>*** Nombre de personnes participant à l'analyse.</p> <p>cLIA = Dosage immunologique par compétition Luminex.</p> <p>IC = Intervalle de confiance.</p> <p>TGM = Titres géométriques moyens.</p> <p>[†]mUM = milliunité Merck.</p>				

Tableau 22 – Persistance des titres géométriques moyens d’anticorps anti-VPH mesurés par la méthode cLIA chez les filles et les femmes de 9 à 45 ans

Test (cLIA)/ Point d'évaluation	Filles de 9 à 15 ans (N* = 1 122)		Filles et femmes de 16 à 26 ans (N* = 9 859)		Femmes de 27 à 34 ans (N* = 667)		Femmes de 35 à 45 ans (N* = 957)	
	n**	TGM (IC à 95 %) mUM/mL***	n**	TGM (IC à 95 %) mUM/mL***	n**	TGM (IC à 95 %) mUM/mL***	n**	TGM (IC à 95 %) mUM/mL***
Anti-VPH-6								
Mois 07	917	929,2 (874,6 à 987,3)	3 329	545,0 (530,1 à 560,4)	439	435,6 (393,4 à 482,4)	644	397,3 (365,2 à 432,2)
Mois 24	214	156,1 (135,6 à 179,6)	2 788	109,1 (105,2 à 113,1)	421	70,7 (63,8 à 78,5)	628	69,3 (63,7 à 75,4)
Mois 36 [†]	356	129,4 (115,6 à 144,8)	-	-	399	79,5 (72,0 à 87,7)	618	81,1 (75,0 à 87,8)
Mois 48 [‡]	-	-	2 514	73,8 (70,9 à 76,8)	391	58,8 (52,9 à 65,3)	616	62,0 (57,0 à 67,5)
Anti-VPH-11								
Mois 07	917	1 304,6 (1 224,7 à 1 389,7)	3 353	748,9 (726,0 à 772,6)	439	577,9 (523,8 à 637,5)	644	512,8 (472,9 à 556,1)
Mois 24	214	218,0 (188,3 à 252,4)	2 817	137,1 (132,1 à 142,3)	421	79,3 (71,5 à 87,8)	628	73,4 (67,4 à 79,8)
Mois 36 [†]	356	148,0 (131,1 à 167,1)	-	-	399	81,8 (74,3 à 90,1)	618	77,4 (71,6 à 83,6)
Mois 48 [‡]	-	-	2 538	89,4 (85,9 à 93,1)	391	67,4 (60,9 à 74,7)	616	62,7 (57,8 à 68,0)
Anti-VPH-16								
Mois 07	915	4 918,5 (4 556,6 à 5 309,1)	3 249	2 409,2 (2 309,0 à 2 513,8)	435	2 342,5 (2 119,1 à 2 589,6)	657	2 129,5 (1 962,7 à 2 310,5)
Mois 24	211	944,2 (804,4 à 1 108,3)	2 721	442,6 (425,0 à 460,9)	416	285,9 (254,4 à 321,2)	642	271,4 (247,1 à 298,1)
Mois 36 [†]	353	642,2 (562,8 à 732,8)	-	-	399	291,5 (262,5 à 323,8)	631	276,7 (254,5 à 300,8)
Mois 48 [‡]	-	-	2 474	326,2 (311,8 à 341,3)	394	211,8 (189,5 à 236,8)	628	192,8 (176,5 à 210,6)
Anti-VPH-18								
Mois 07	922	1042,6 (967,6 à 1 123,3)	3 566	475,2 (458,8 à 492,1)	501	385,8 (347,6 à 428,1)	722	324,6 (297,6 à 354,0)
Mois 24	214	137,7 (114,8 à 165,1)	3 002	50,8 (48,2 à 53,5)	478	31,8 (28,1 à 36,0)	705	26,0 (23,5 à 28,8)
Mois 36 [†]	357	87,0 (74,8 à 101,2)	-	-	453	32,1 (28,5 à 36,3)	689	27,0 (24,5 à 29,8)
Mois 48 [‡]	-	-	2 710	33,2 (31,5 à 35,0)	444	25,2 (22,3 à 28,5)	688	21,2 (19,2 à 23,4)
<p>* N = Nombre de participantes réparties au hasard dans leur groupe respectif qui ont reçu au moins 1 dose du calendrier de vaccination. ** n = Nombre de participantes dans la population indiquée pour le paramètre « immunogénicité ». *** mUM = milliunités Merck par mL [†] Mois 37 pour les filles de 9 à 15 ans. Aucun échantillon sérologique n’a été recueilli à ce point d’évaluation chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans. [‡] Chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans, les visites du mois 48 / de fin d’étude étaient habituellement fixées à une date précédant le mois 48. Les visites étaient fixées, en moyenne, au mois 44. Les études menées chez les filles de 9 à 15 ans devaient se terminer avant le mois 48 et, par conséquent, aucun échantillon sérologique n’a été recueilli. cLIA = Dosage immunologique par compétition Luminex. IC = Intervalle de confiance. TGM = Titres géométriques moyens.</p>								

Tableau 23 – Persistance des titres géométriques moyens d'anticorps anti-VPH mesurés par la méthode cLIA chez les garçons et les hommes de 9 à 26 ans

Test (cLIA)/ Point d'évaluation	Garçons de 9 à 15 ans (N* = 1 072)		Garçons et hommes de 16 à 26 ans (N* = 2 026)	
	n**	TGM (IC à 95 %) mUM/mL***	n**	TGM (IC à 95 %) mUM/mL***
Anti-VPH-6				
Mois 07	884	1 037,5 (963,5 à 1 117,3)	1 093	447,8 (418,9 à 478,6)
Mois 24	323	134,1 (119,5 à 150,6)	942	79,8 (74,6 à 85,4)
Mois 36 [†]	385	130,1 (117,1 à 144,5)	848	71,5 (66,6 à 76,7)
Mois 48 [‡]	-	-	-	-
Anti-VPH-11				
Mois 07	885	1 386,8 (1 298,5 à 1 481,0)	1 093	624,3 (588,4 à 662,3)
Mois 24	324	188,5 (168,3 à 211,2)	942	94,6 (88,5 à 101,1)
Mois 36 [†]	385	156,1 (140,4 à 173,6)	848	82,6 (76,9 à 88,7)
Mois 48 [‡]	-	-	-	-
Anti-VPH-16				
Mois 07	882	6 056,5 (5 601,3 à 6 548,7)	1 136	2 403,3 (2 243,4 à 2 574,6)
Mois 24	322	938,2 (824,3 à 1 067,9)	980	342,6 (318,1 à 369,0)
Mois 36 [†]	384	726,6 (644,4 à 819,3)	878	293,1 (270,8 à 317,4)
Mois 48 [‡]	-	-	-	-
Anti-VPH-18				
Mois 07	887	1 357,4 (1 249,4 à 1 474,7)	1 175	402,6 (374,6 à 432,7)
Mois 24	324	131,9 (112,1 à 155,2)	1 012	38,4 (35,0 à 42,1)
Mois 36 [†]	387	113,3 (97,5 à 131,7)	906	33,1 (30,0 à 36,5)
Mois 48 [‡]	-	-	-	-
<p>* N = Nombre de participants répartis au hasard dans leur groupe respectif qui ont reçu au moins 1 dose du calendrier de vaccination. ** n = Nombre de participants dans la population indiquée pour le paramètre « immunogénicité ». *** mUM = milliunités Merck par mL [†] Mois 36 chez les garçons et les hommes de 16 à 26 ans; mois 37 chez les garçons de 9 à 15 ans. [‡] Les études menées chez les garçons de 9 à 15 ans et chez les garçons et les hommes de 16 à 26 ans devaient se terminer avant le mois 48 et, par conséquent, aucun échantillon sérologique n'a été recueilli. cLIA = Dosage immunologique par compétition Luminex. IC = Intervalle de confiance. TGM = Titres géométriques moyens.</p>				

Les tableaux 20 et 21 présentent les données sur l'immunogénicité chez les filles et les femmes ainsi que chez les garçons et les hommes, au mois 7. L'analyse des données regroupées des études sur l'immunogénicité de GARDASIL® a donné des résultats similaires concernant les titres d'anticorps anti-VPH au mois 1 après la dose 3 chez les filles de 9 à 15 ans et chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans. L'analyse des données de l'étude 020 a donné des résultats similaires concernant les titres d'anticorps anti-VPH au mois 1 après la dose 3 chez les garçons de 9 à 15 ans et chez les garçons et les hommes de 16 à 26 ans.

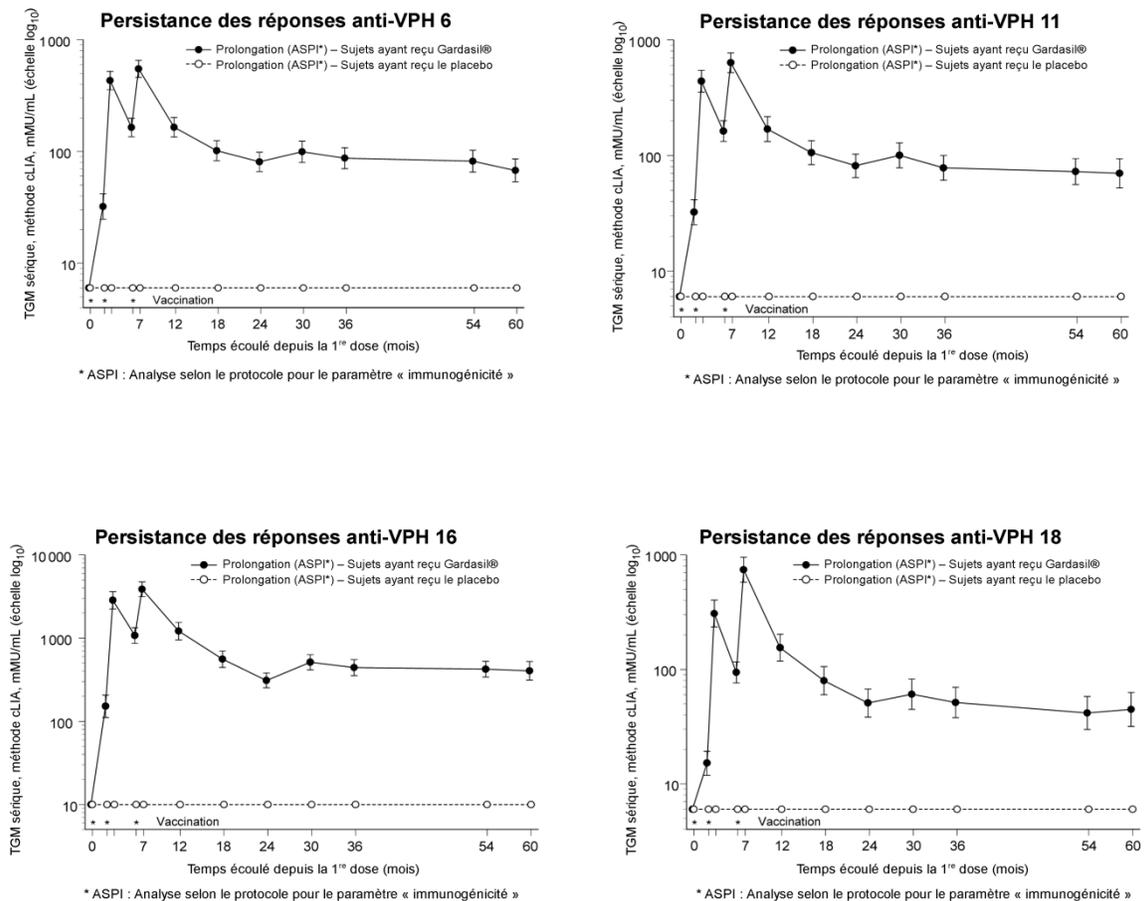
À la lumière de ces données comparatives sur l'immunogénicité, on en conclut à l'efficacité de GARDASIL® chez filles et les garçons de 9 à 15 ans.

Persistance de la réponse immunitaire déclenchée par GARDASIL®

La durée de l'immunité à la suite de l'administration de toutes les doses du calendrier de vaccination au moyen de GARDASIL® n'a pas été établie. Après avoir atteint un sommet au mois 7, les TGM des anticorps contre les VPH de tous types ont diminué jusqu'au mois 24 et sont demeurés stables à un niveau supérieur à la valeur initiale.

Au cours de l'étude 007, les TGM des anticorps anti-VPH-6, anti-VPH-11, anti-VPH-16 et anti-VPH-18 étaient maximaux au mois 7. Puis, les TGM ont diminué jusqu'au mois 24 et sont demeurés stables au moins jusqu'au mois 60 (voir la figure 2).

Figure 2 – Persistance des réponses anti-VPH après la troisième dose de GARDASIL®



Preuves de la réponse anamnestic (mémoire immunitaire)

On a démontré la présence d'une réponse anamnestic chez des personnes vaccinées qui étaient séropositives à l'égard de VPH des types concernés avant la vaccination.

Dans une étude visant à évaluer la capacité de stimuler la mémoire immunitaire, on a administré une dose de provocation de GARDASIL® 5 ans après le début de la vaccination à des personnes qui avaient reçu la première série de 3 doses du vaccin. Ces personnes ont présenté une réponse anamnestic rapide et forte qui a dépassé les TGM des anticorps anti-VPH mesurés 1 mois après la troisième dose (mois 7). Les TGM des anticorps anti-VPH-6, anti-VPH-11, anti-VPH-16 et anti-VPH-18 mesurés 1 semaine après la dose de provocation étaient respectivement 0,9, 2,2, 1,2 et 1,4 fois plus élevés que les TGM mesurés après la troisième dose (voir le tableau 24). Les TGM des anticorps anti-VPH-6, anti-VPH-11, anti-VPH-16 et anti-VPH-18 mesurés 1 mois après la dose de provocation étaient respectivement 1,3, 4,2, 1,5 et 1,7 fois plus élevés que les TGM mesurés après la troisième dose (voir le tableau 24). Une semaine après la dose de provocation, on a observé des TGM des anticorps anti-VPH-6, anti-VPH-11, anti-VPH-16 et anti-VPH-18 supérieurs à ceux mesurés au mois 60 chez 87,2 %, 94,9 %, 86,4 % et 95,2 % des participants, respectivement.

De plus, un sous-groupe de personnes ayant reçu la première série de 3 doses du vaccin étaient théoriquement devenues séronégatives pour les anticorps anti-VPH-18 au mois 60. Malgré cela, aucun cas de maladie reliée au VPH-18 n'a été observé dans ce sous-groupe. En outre, on a constaté que ces personnes présentaient une mémoire immunitaire : lorsqu'on leur a administré la dose de provocation de GARDASIL[®] (au mois 60), 93 % et 97 % étaient devenues séropositives pour les anticorps anti-VPH-18 1 semaine et 1 mois plus tard, respectivement. Chez 73 % de ces personnes, les titres d'anticorps anti-VPH-18 mesurés 1 mois après la dose de provocation étaient supérieurs à ceux mesurés au mois 7 (1 mois après la troisième dose).

Tableau 24 – Comparaison de la production d'anticorps anti-VPH au mois 7, au mois 60, 1 semaine après la dose de provocation et 1 mois après la dose de provocation pour GARDASIL[®] dans la population élargie évaluable selon le protocole*

Intervalle après la dose	n	TGM (mUM/mL)	Intervalle de confiance à 95 %	Coefficient de variation par rapport au mois 7
Anti-VPH-6				
Mois 7	80	549,2	(460,6 à 654,7)	-
Mois 60 (avant la dose de provocation)	79	67,7	(53,5 à 85,7)	-
Mois 60 + 1 semaine après la dose de provocation	79	503,3	(344,2 à 736,1)	0,9
Mois 61 (après la dose de provocation)	80	693,2	(451,9 à 1 063,3)	1,3
Anti-VPH-11				
Mois 7	80	635,5	(521,3 à 774,9)	-
Mois 60 (avant la dose de provocation)	79	70,1	(52,5 à 93,7)	-
Mois 60 + 1 semaine après la dose de provocation	79	1 417,5	(1 009,0 à 1 991,4)	2,2
Mois 61 (après la dose de provocation)	80	2 652,4	(1 956,7 à 3 595,3)	4,2
Anti-VPH-16				
Mois 7	82	3 870,0	(3 157,0 à 4 744,0)	-
Mois 60 (avant la dose de provocation)	82	404,2	(312,9 à 522,1)	-
Mois 60 + 1 semaine après la dose de provocation	81	4 466,4	(3 095,2 à 6 445,0)	1,2
Mois 61 (après la dose de provocation)	81	5 714,0	(3 829,7 à 8 525,4)	1,5
Anti-VPH-18				
Mois 7	86	741,2	(576,8 à 952,4)	-
Mois 60 (avant la dose de provocation)	85	44,7	(31,8 à 62,8)	-
Mois 60 + 1 semaine après la dose de provocation	84	1 033,2	(753,9 à 1 415,8)	1,4
Mois 61 (après la dose de provocation)	86	1 230,0	(904,5 à 1 672,5)	1,7
* La population élargie évaluable selon le protocole regroupait tous les participants de cette phase de prolongation qui avaient reçu les 3 premières doses de GARDASIL [®] ainsi qu'une dose de provocation à l'antigène de GARDASIL [®] au mois 60, qui présentaient des résultats négatifs au test sérologique et à la méthode PCR au jour 1 pour les VPH des types respectifs contenus dans le vaccin, qui présentaient des résultats négatifs à la méthode PCR au mois 60 pour les VPH des types respectifs contenus dans le vaccin et pour qui on avait des données sérologiques valables 4 semaines après la dose de provocation. À noter : TGM = Titre géométrique moyen en mUM/mL (mUM = milliunité Merck).				

Persistance de la réponse immunitaire déclenchée par GARDASIL® chez les filles et les femmes de 9 à 45 ans dans les études de phase III

Les titres d'anticorps anti-VPH-6, anti-VPH-11, anti-VPH-16 et anti-VPH-18 les plus élevés ont été observés au mois 7, puis ils ont diminué lors des évaluations ponctuelles de la réponse immunitaire. Au mois 48, les titres d'anticorps anti-VPH (VPH des types 6, 11 et 18) les plus élevés ont été observés chez les personnes de 9 à 15 ans et les titres d'anticorps les plus faibles, chez les personnes de 35 à 45 ans. Les titres d'anticorps anti-VPH-16 étaient similaires, au mois 24, chez les personnes de 18 à 26 ans et chez celles de 9 à 17 ans.

La réduction des taux de séropositivité à l'égard des VPH-18 était supérieure à celle des VPH-6, des VPH-11 et des VPH-16. Malgré cela, l'efficacité du vaccin est demeurée élevée dans tous les groupes d'âge. Dans la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité » des études FUTURE I et FUTURE II, l'efficacité du vaccin contre les CIN 2/3 ou les AIS reliés au VPH de type 18 était de 100,0 % (IC à 95 % : 86,6 % à 100,0 %) et l'efficacité du vaccin contre les CIN (tout grade) ou les AIS reliés au VPH de type 18 était de 98,4 % (IC à 95 % : 90,6 % à 100,0 %). Dans la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité » de l'étude FUTURE III, l'efficacité du vaccin contre les infections persistantes ou les maladies cervicales, vulvaires et vaginales était de 100,0 % (IC à 95 % : 67,4 % à 100,0 %).

Persistance de la réponse immunitaire déclenchée par GARDASIL® chez les garçons et les hommes de 9 à 26 ans dans les études de phase III

Les titres d'anticorps anti-VPH-6, anti-VPH-11, anti-VPH-16 et anti-VPH-18 les plus élevés ont été observés au mois 7, puis ils ont généralement diminué lors des évaluations ponctuelles de la réponse immunitaire. Au mois 36, les titres d'anticorps anti-VPH les plus élevés ont été observés chez les personnes de 9 à 15 ans, et les plus faibles, chez celles de 16 à 26 ans.

La réduction des taux de séropositivité à l'égard du VPH-18 était supérieure à celle des VPH-6, des VPH-11 et des VPH-16. Malgré cela, l'efficacité du vaccin est demeurée élevée dans tous les groupes d'âge.

Calendrier de vaccination flexible

Tous les participants de la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité » dans les études de phase II et de phase III ont reçu les trois doses de GARDASIL® dans une période de 1 an, indépendamment de l'intervalle entre les doses. Une analyse des données concernant la réponse immunitaire laisse présumer qu'un écart de ± 1 mois pour l'administration de la deuxième dose (c.-à-d. mois 1 au mois 3 du calendrier de vaccination) et un écart de ± 2 mois pour l'administration de la troisième dose (c.-à-d. mois 4 au mois 8 du calendrier de vaccination) n'ont pas d'effet substantiel sur les réponses immunitaires déclenchées par GARDASIL® (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Études avec d'autres vaccins

Études avec RECOMBIVAX HB[®] (vaccin contre l'hépatite B [ADN recombiné])

Une étude avec répartition aléatoire menée auprès de 1 871 femmes de 16 à 24 ans au moment de l'admission à l'étude visait à évaluer l'innocuité et l'immunogénicité de l'administration concomitante de GARDASIL[®] et de RECOMBIVAX HB[®] (vaccin contre l'hépatite B [ADN recombiné]) (administrés lors de la même visite à des points d'injection différents). L'immunogénicité et le profil d'innocuité de RECOMBIVAX HB[®] (vaccin contre l'hépatite B [ADN recombiné]) et de GARDASIL[®] ont été similaires qu'ils aient été administrés lors de la même visite ou de visites différentes.

Études avec Menactra* (vaccin polysaccharidique contre le méningocoque [groupes A, C, Y et W-135] conjugué à l'anatoxine diphtérique) et avec Adacel* (anatoxine tétanique, dose réduite d'anatoxine diphtérique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés [DCaT])

L'innocuité et l'immunogénicité de l'administration concomitante de GARDASIL[®] avec Menactra* (vaccin polysaccharidique contre le méningocoque [groupes A, C, Y et W-135] conjugué à l'anatoxine diphtérique) et avec Adacel* (anatoxine tétanique, dose réduite d'anatoxine diphtérique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés [DCaT]) (lors de la même visite à des points d'injection différents) ont été évaluées dans le cadre d'une étude avec répartition aléatoire menée auprès de 1 040 garçons et filles âgés de 11 à 17 ans au moment de l'admission à l'étude. L'administration concomitante de GARDASIL[®] avec Menactra* (vaccin polysaccharidique contre le méningocoque [groupes A, C, Y et W-135] conjugué à l'anatoxine diphtérique) et avec Adacel* (anatoxine tétanique, dose réduite d'anatoxine diphtérique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés [DCaT]) n'a pas modifié la production d'anticorps à l'égard de chacun des composants de ces vaccins. En outre, le profil d'innocuité était généralement similaire (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Utilisation avec d'autres vaccins).

TOXICOLOGIE

Toxicologie chez l'animal

Toxicité aiguë et subaiguë

Des études visant à évaluer la toxicité (aiguë) d'une dose unique chez des souris et des rats n'ont montré aucun signe de toxicité. Les doses administrées étaient de 56 µg de protéines totales chez les souris, ce qui correspond à environ 1 200 fois la dose prévue chez l'humain, et de 112 µg de protéines totales chez les rats, ce qui correspond à environ 300 fois la dose prévue chez l'humain.

Dans une étude visant à évaluer la toxicité (subaiguë) reliée à l'administration de trois doses chez des souris, on a observé une réponse inflammatoire mixte au point d'injection et une hyperplasie des ganglions lymphatiques; cependant, aucune modification significative des tissus n'a été décelée aux examens histomorphologiques. La dose administrée chez les souris était de 56 µg de protéines totales, ce qui correspond à une dose environ 1 450 fois plus élevée que celle prévue chez l'humain.

Tolérance locale

Dans une étude visant à évaluer l'irritation intramusculaire (tolérance locale) chez des lapins, le vaccin a causé une irritation d'intensité variant de très légère à modérée au point d'injection. Selon les examens histomorphologiques, l'irritation était d'intensité semblable ou légèrement supérieure à celle observée chez les témoins ayant reçu le placebo contenant l'adjuvant SHAA. La dose administrée aux lapins variait de 120 à 280 µg de protéines totales, ce qui correspond à une dose environ 20 à 40 fois plus élevée que celle prévue chez l'humain.

Carcinogénèse et mutagenèse

Le pouvoir carcinogène et la génotoxicité de GARDASIL[®] n'ont pas été évalués.

Études toxicologiques sur la reproduction

Lorsqu'il a été administré à des rates à une dose de 120 µg de protéines totales, ce qui correspond à une dose environ 300 fois plus élevée que celle prévue chez l'humain, GARDASIL[®] n'a pas eu d'effet nuisible sur la capacité d'accouplement, la fertilité ni sur la survie des embryons et des fœtus.

Lorsqu'il a été administré à des rats à une dose de 120 µg de protéines totales, ce qui correspond à une dose environ 200 fois plus élevée que celle prévue chez l'humain, GARDASIL[®] n'a pas eu d'effet sur la capacité reproductrice, y compris la fertilité, le nombre de spermatozoïdes et leur motilité et n'a entraîné aucune modification macroscopique ou histomorphologique des testicules et aucun effet sur le poids des testicules.

Études toxicologiques sur le développement

Dans des études menées avec GARDASIL[®] administré à des rates à une dose de 120 µg de protéines totales, ce qui correspond à une dose environ 300 fois plus élevée que celle prévue chez l'humain, on n'a observé aucun effet nuisible sur le développement, selon l'évaluation de la survie des embryons et des fœtus, du poids corporel fœtal et des paramètres morphologiques externes, viscéraux, coronaux et squelettiques des fœtus. On n'a pas observé non plus d'effets du vaccin sur le développement, le comportement, la capacité reproductrice ni la fertilité de la progéniture.

Les anticorps contre les VPH des quatre types ont été transmis aux ratons pendant la gestation et peut-être aussi pendant la lactation. Les anticorps transmis par immunisation passive étaient toujours présents au jour 77 après la naissance des ratons, soit lors du dernier titrage des anticorps.

RÉFÉRENCES

1. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos M, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
2. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348 (6):518-27.
3. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
4. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005;23:2388-94.
5. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human Papillomaviruses, 2005;90.
6. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2005.
7. Joura E. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14: 39-43.
8. Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL, Walker RP, Morgan A. Clinical features and risk of recurrence among patients with Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;83:363-69.
9. Koutsky LA. Epidemiology of genital HPV infection. *Am J Med* 1997;102: 3-8.
10. Health Canada. It's Your Health: Human Papillomavirus (HPV). September 2004.
11. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, et al. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ* 2000;163(5):503-8.
12. Health Canada. Cervical Cancer Screening in Canada: 1998 Surveillance Report.
13. Kliewer E, Demers A, Elliott L, and Bristow RE. Poster From 24th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop. Beijing. Nov 3-9,2007. - Twenty Year Trends (1985-2004) in the Incidence and Prevalence of Anogenital Warts in Manitoba, Canada: Preliminary Results. Incidence/Prevalence.
14. National Advisory Committee on Immunization (NACI). An Advisory Committee Statement (ACS): Statement on Human Papillomavirus Vaccine. *Canada Communicable Disease Report* 2007;33(ACS-2):1-32.
15. Duarte-Franco E and Franco EL. Women's Health Surveillance Report: Cancer of the Uterine Cervix, 2003.
16. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Mosciki AB, Smith RA, Eyre HJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:342-62.

17. Canadian Cancer Society. Canadian Cancer Statistics 2005.
18. Marrett LD. Cancer incidence in young adults in Canada: Preliminary results of a cancer surveillance project. *Chronic Dis Can* 2002;23(2):58-64.
19. Maw RD, Reitano M, Roy M. An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. *Int J STD AIDS* 1998;9:571-8.
20. Munk C, Svare EI, Poll P, Bock JE, Kjaer S. History of genital warts in 10,838 women 20 to 29 years of age from the general population: risk factors and association with Papanicolaou smear history. *Sex Transm Dis* 1997;24(10):567-72.
21. PHLS Communicable Disease Surveillance Centre. Sexually transmitted infections quarterly report: anogenital warts and HSV infection in England and Wales. *CDR Weekly* 2001;11(35).
22. Kliewer E, Demers A, Elliott L, Lotocki R, Musto G. Twenty Year Trends (1985-2004) in the Incidence and Prevalence of Anogenital Warts in Manitoba. *Cancer Care in Manitoba*, 2008.
23. Marra F, Ogilvie G, Colley L, Kliewer E, Marra CA. Epidemiology and Costs Associated with Genital Warts in Canada. www.sti.bmj.com. Consulted on 7 January 2009.
24. Butler JRG, Kliewer EV, Demers AA, Musto G, Lotocki R, et al. The Cost of Treating Anogenital Warts in Manitoba, Canada. Poster presented at the 24th International Papillomavirus Conference, Beijing, China, November 3-9, 2007.
25. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human Papillomavirus Types in Cervical Cancer Worldwide: A Meta-analysis. *Br. J Cancer* 2003 (88):63-73.
26. von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts ; *Sex Transm Inf* 2000;(76):162-68.
27. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Pathol* 2002;84:263-70.
28. Bernard HU, Bosch FX, Campo MS, Cuzick J, Gissmann L, Koutsky LA, et al. Studies of cancer in humans. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1995:87-130.
29. Moore RA, Fornika DJ, Moravan V, Amirabbasi-Biek M, Kollar A, Towers L, St. Germain L, Brisson M, Maticic J, Ogilvie G and Brooks-Wilson AR. HPV Type Distribution in North America - A Population-Based Study of 5000 British Columbia Women. [Abstract]. 23rd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop 2006;P-367.
30. Jansen KU, Rosolowsky M, Schultz LD, Markus HZ, Cook JC, Donnelly JJ, et al. Vaccination with yeast-expressed cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) virus-like particles protects rabbits from CRPV-induced papilloma formation. *Vaccine* 1995;13(16):1509-14.

31. Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ, White WI, Tamura JK, Bell JA, et al. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:11553-7.
32. Lowe RS, Brown DR, Bryan JT, Cook JC, George HA, Hofmann KJ, et al. Human papillomavirus type 11 (HPV-11) neutralizing antibodies in the serum and genital mucosal secretions of African green monkeys immunized with HPV-11 virus-like particles expressed in yeast. *J Infect Dis* 1997;176:1141-5.
33. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz APM, et al. Carcinoma of the cervix uteri. *Int J of Gynecol and Obstet* 2003;83(Suppl 1):41-78.
34. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ* 2003;168(4):421-5.
35. Public Health Agency of Canada. What Everyone Should Know About Human Papillomavirus (HPV): Questions And Answers. Accessible online. Dec 1, 2005.
36. Akom E, Venne S. Human Papillomavirus (HPV) Infection. Literature survey an expert consultation from a public health perspective – dimensions and nature of the HPV infection, prevention and public health impact. *Institut national de santé publique du Québec* 2002;374(2nd Quarter): I-152.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

GARDASIL®

[vaccin recombinant quadrivalent contre le virus du papillome humain (types 6, 11, 16 et 18)]

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de GARDASIL® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements au sujet de GARDASIL®. Pour toute question au sujet de ce vaccin, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE VACCIN

Les raisons d'utiliser ce vaccin

GARDASIL® est un vaccin (administré par injection/piqûre) qui contribue à protéger les filles et les femmes de 9 à 45 ans contre les maladies suivantes causées par une infection par les virus du papillome humain (VPH) des types 6, 11, 16 et 18 :

- Cancer du col de l'utérus (cancer de la partie inférieure de l'utérus) causé par les VPH des types 16 et 18
- Cancers de la vulve (région génitale externe chez la femme) et du vagin causés par les VPH des types 16 et 18
- Verrues génitales causées par les VPH des types 6 et 11
- Lésions cervicales anormales et précancéreuses (modifications dans les cellules du col de l'utérus qui peuvent devenir cancéreuses) observées au test Pap et causées par les VPH des types 6, 11, 16 et 18
- Lésions anormales et précancéreuses du vagin et de la vulve (région génitale externe chez la femme) causées par les VPH des types 6, 11, 16 et 18

GARDASIL® contribue à protéger les filles et les femmes de 9 à 26 ans contre les maladies suivantes :

- Cancer de l'anus causé par les VPH des types 16 et 18
- Lésions anormales et précancéreuses de l'anus causées par les VPH des types 6, 11, 16 et 18

GARDASIL® contribue à protéger les garçons et les hommes de 9 à 26 ans contre l'infection par les VPH des types 6, 11, 16 et 18 et les maladies suivantes causées par les VPH :

- Cancer de l'anus causé par les VPH des types 16 et 18
- Verrues génitales causées par les VPH des types 6 et 11
- Lésions anormales et précancéreuses de l'anus causées par les VPH des types 6, 11, 16 et 18

GARDASIL® contribue à prévenir ces maladies – mais il ne les traite pas.

Vous ou votre enfant ne pouvez contracter le VPH ou l'une des maladies énumérées ci-dessus en recevant GARDASIL®.

Les effets de ce vaccin

- Comme pour tout vaccin, GARDASIL® peut ne pas conférer une protection complète à toutes les personnes vaccinées. Continuez à suivre les directives de votre professionnel de la santé concernant le test Pap.
- Il existe plus de 100 types de VPH; GARDASIL® ne protégera pas contre tous les types de VPH. GARDASIL® aide à protéger contre 4 types de VPH (6, 11, 16 et 18). Ces 4 types ont été choisis pour fabriquer GARDASIL®, car ils causent plus de 70 % des cancers du col de l'utérus, 90 % des verrues génitales et de 80 % à 90 % des cancers de l'anus reliés au VPH à l'échelle mondiale.
- GARDASIL® ne protégera pas non plus contre des maladies qui ne sont pas causées par le VPH.
- GARDASIL® agira mieux s'il est administré avant que vous ou votre enfant soyez en contact avec certains types de VPH.

Qu'est-ce que le cancer du col de l'utérus, les lésions précancéreuses et les verrues génitales?

Le cancer du col de l'utérus est une maladie grave qui peut, dans certains cas, mettre la vie en danger. Ce cancer peut se développer chez les femmes infectées par des VPH de certains types. Les VPH de ces types peuvent provoquer des changements dans les cellules de la muqueuse qui tapisse le col de l'utérus et entraîner la formation de lésions anormales ou précancéreuses. Ces lésions sont habituellement décelées au test Pap. En l'absence de traitement, ces lésions peuvent devenir cancéreuses. Vous ou votre enfant ne pouvez être atteints d'un cancer du col de l'utérus sans avoir contracté auparavant une infection par le VPH.

Les verrues génitales sont causées par des VPH de certains types. Elles ont souvent l'apparence d'excroissances de la même couleur que la peau. On peut les déceler sur les organes génitaux internes et externes chez l'homme et la femme. Elles peuvent causer de la douleur, des démangeaisons, des saignements et un malaise. Elles peuvent aussi réapparaître après un traitement.

Qu'est-ce que les cancers de la vulve et du vagin et les lésions précancéreuses?

Environ 40 % à 50 % des cancers de la vulve et 65 % à 80 % des cancers du vagin sont reliés au VPH. Les VPH des types 16 et 18 ont été associés à 60 % à 95 % de tous les cancers de la vulve et du vagin reliés au VPH. Le taux de ces cancers augmente. Il n'existe aucun test de dépistage systématique pour ces cancers.

Qu'est-ce que le cancer et les lésions précancéreuses de l'anus?

L'infection par le virus du papillome humain (VPH) est étroitement associée au cancer de l'anus et aux lésions qui le précèdent. Le carcinome spinocellulaire forme la grande majorité des cancers de l'anus, et dans 80 % à 90 % des cas, les patients sont infectés par le VPH. Les VPH des types 16 et 18 sont les types les plus couramment associés. On estime à 100 000 le nombre annuel de nouveaux cas de cancer de l'anus à l'échelle mondiale, et le taux de ce cancer continue d'augmenter. Il n'existe aucun test de dépistage systématique pour ce cancer chez les personnes en santé.

Qu'est-ce que le virus du papillome humain (VPH)?

Le VPH est un virus répandu. On estime entre 20 % et 33 % la fréquence des infections par le VPH chez les femmes au Canada³⁴. Les taux les plus élevés d'infections par le VPH responsables d'un cancer (16 % à 24 %) ont été observés chez les jeunes femmes de 15 à 29 ans³⁵. Il existe de nombreux types de VPH; certains types ne sont pas nuisibles. D'autres, cependant, peuvent causer des maladies génitales.

Le VPH est éliminé chez la plupart des personnes infectées, mais lorsque le VPH persiste, l'infection peut évoluer vers un cancer du col de l'utérus, des lésions précancéreuses ou des verrues génitales.

On estime à 4 millions le nombre de tests Pap réalisés annuellement au Canada, et 350 000 de ces tests montrent des anomalies dont la majorité sont causées par le VPH. Le test Pap est une intervention au cours de laquelle des cellules du col de l'utérus sont prélevées par un professionnel de la santé, puis examinées³⁶.

Qui présente un risque d'infection par le VPH?

En l'absence de vaccination, on estime que 75 % des Canadiens ayant une vie sexuelle active seront infectés par le VPH au cours de leur vie. Toutes les personnes, quel que soit leur âge, qui ont des activités sexuelles avec contact des organes génitaux présentent un risque d'infection par le VPH. La seule façon de se protéger totalement contre l'infection par le VPH est d'éviter ce genre d'activité sexuelle.

De nombreuses personnes infectées par le VPH ne présentent aucun signe ni symptôme de sorte qu'elles risquent de transmettre le virus sans le savoir.

GARDASIL® peut-il m'être utile si je suis déjà infectée par le VPH?

GARDASIL® contribue à prévenir les maladies causées par les VPH de certains types, mais il ne traite pas ces maladies. Si vous présentez une infection par le VPH d'un type contenu dans le vaccin, GARDASIL® contribuera à vous protéger contre les infections par les VPH des trois autres types. Votre professionnel de la santé peut vous donner plus d'information sur ce sujet.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce vaccin

Vous ne devez pas recevoir ce vaccin si :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients du vaccin; vous trouverez une liste des ingrédients ci-dessous;
- vous avez eu une réaction allergique après avoir reçu une dose de ce vaccin.

L'ingrédient médicinal

Les principaux ingrédients de ce vaccin sont des protéines (L1) inactives hautement purifiées provenant des VPH des types 6, 11, 16 et 18.

Les ingrédients non médicinaux importants

GARDASIL® renferme aussi du sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (adjuvant SHAA), du chlorure de sodium, de la L-histidine, du polysorbate 80, du borate de sodium et de l'eau pour injection.

Les formes posologiques

GARDASIL® est offert en :

- flacons à dose unique de 0,5 mL;
- seringues à dose unique de 0,5 mL déjà remplies.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Il est très important d'informer votre professionnel de la santé si vous ou votre enfant :

- avez eu une réaction allergique au vaccin;
- avez un trouble de saignement et ne pouvez pas recevoir une injection dans le bras;
- avez un système immunitaire affaibli, par exemple à cause d'une anomalie génétique ou d'une infection par le VIH, ou si vous prenez un médicament qui altère votre système immunitaire;
- êtes enceinte ou planifiez de le devenir;
- avez une maladie accompagnée de fièvre (température supérieure à 37,8 °C);
- prenez ou avez l'intention de prendre des médicaments, même ceux vendus sans ordonnance.

Votre professionnel de la santé décidera si vous ou votre enfant devez recevoir ce vaccin.

Enfants

GARDASIL® peut être administré aux enfants dès l'âge de 9 ans.

Femmes enceintes

On ne sait pas si le vaccin peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. L'utilisation de ce vaccin n'est pas recommandée durant la grossesse.

Les femmes qui deviennent enceintes avant d'avoir reçu les trois doses du vaccin devraient recevoir les doses manquantes après la naissance du bébé.

Les femmes qui ont reçu GARDASIL® pendant la grossesse sont invitées à communiquer avec Merck Canada Inc., au 1-800-567-2594, ou avec la Section de l'innocuité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada, au 1-866-844-0018 ou au www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php, pour rapporter toute exposition à GARDASIL® ou tout effet indésirable soupçonné.

Femmes qui allaitent

GARDASIL® peut être administré aux femmes qui allaitent ou qui ont l'intention de le faire.

Est-ce que je peux conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine après avoir reçu une dose de GARDASIL®?

Il n'existe aucune donnée permettant de croire que GARDASIL® affecte votre capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

INTERACTIONS AVEC CE VACCIN

Peut-on administrer d'autres vaccins et médicaments en même temps que GARDASIL®?

GARDASIL® peut être administré en même temps que RECOMBIVAX HB® (vaccin contre l'hépatite B [ADN recombiné]), Menactra* (vaccin polysaccharidique contre le méningocoque [groupes A, C, Y et W-135] conjugué à l'anatoxine diphtérique) et Adacel* (anatoxine tétanique, dose réduite d'anatoxine diphtérique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés [DCaT]); cependant, GARDASIL® ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou solutions dans une même seringue.

Veillez informer votre médecin ou tout autre professionnel de la santé si vous ou votre enfant prenez ou avez pris récemment un médicament, même ceux vendus sans ordonnance.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN

Dose habituelle

GARDASIL® est administré par injection, habituellement dans le muscle d'un bras.

Vous ou votre enfant recevrez 3 doses de ce vaccin. Idéalement, les doses sont administrées selon le calendrier suivant :

- première dose : à une date choisie par vous et votre professionnel de la santé;
- deuxième dose : 2 mois après la première dose;
- troisième dose : 6 mois après la première dose.

Afin d'obtenir tous les effets bénéfiques de GARDASIL®, assurez-vous que vous ou votre enfant recevez les 3 doses.

Dose oubliée

Si une dose est oubliée, votre professionnel de la santé décidera du moment opportun pour l'administrer.

Dose excessive

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme pour tout autre vaccin, on peut observer certains effets secondaires avec GARDASIL®. Il a été démontré que GARDASIL® est généralement bien toléré chez les adultes et les enfants de 9 ans et plus.

Les effets secondaires les plus souvent rapportés ont été, entre autres :

- douleur, enflure, démangeaisons, ecchymose (bleu) et rougeur au point d'injection;
- fièvre, nausées, étourdissements, maux de tête, vomissements et douleur aux extrémités.

Des évanouissements ont été rapportés. Les évanouissements peuvent survenir après la vaccination, plus particulièrement chez les adolescentes et les jeunes adultes. Bien que les évanouissements soient peu fréquents, on doit garder les patientes sous surveillance pendant 15 minutes après l'injection du vaccin contre le VPH.

On a aussi rapporté des réactions allergiques, notamment une difficulté à respirer, une respiration sifflante (bronchospasme), de l'urticaire et une éruption cutanée. Ces réactions allergiques étaient graves dans certains cas.

On n'a pas observé une fréquence accrue d'effets indésirables lorsque GARDASIL® a été administré en même temps que le vaccin recombinant contre l'hépatite B.

On a observé un taux plus élevé d'enflure au point d'injection lorsque GARDASIL® a été administré en même temps que le vaccin polysaccharidique contre le méningocoque (groupes A, C, Y et W-135) conjugué à l'anatoxine diphtérique et que le vaccin DCaT (anatoxine tétanique, dose réduite d'anatoxine diphtérique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés).

Comme c'est le cas avec d'autres vaccins, des effets secondaires ont été rapportés après la commercialisation du produit comprenant : gonflement des ganglions (cou, aisselle ou aine), syndrome de Guillain-Barré, maux de tête, douleurs articulaires, douleurs musculaires, fatigue inhabituelle, faiblesse ou confusion, frissons, douleur à l'estomac, faiblesse musculaire, essoufflement, malaise général, tendance plus élevée que la normale aux saignements et aux ecchymoses et infection de la peau.

Avisez immédiatement votre professionnel de la santé si vous ou votre enfant présentez des symptômes inhabituels ou graves après avoir reçu GARDASIL®.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors de la vaccination avec GARDASIL®.

COMMENT CONSERVER LE VACCIN

Entreposer le vaccin au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

Garder le vaccin hors de la portée des enfants.

**SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUPÇONNÉS**

L'Agence de la santé publique du Canada recueille les déclarations d'effets indésirables suivant l'immunisation afin d'assurer l'innocuité des vaccins.

Pour les professionnels de la santé :

Si un patient souffre d'un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de **votre province ou territoire**.

Pour la population en général :

Si vous souffrez d'un effet secondaire suivant l'immunisation, demandez à votre médecin, à une infirmière ou à un pharmacien de remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI).

Si vous avez des questions ou de la difficulté à joindre votre centre local de services de santé, veuillez communiquer avec la Section de l'innocuité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada :

par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-844-0018

par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-844-5931

par courriel : CAEFI@phac-aspc.gc.ca

par le site Web :

<http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php>

par courrier : Agence de la santé publique du Canada
Section de l'innocuité des vaccins
130, chemin Colonnade
IA 6502A
Ottawa, ON K1A 0K9

ou Merck Canada Inc. par l'un des deux moyens suivants :

- par téléphone (numéro sans frais) : 1-800-567-2594
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
par télécopieur (numéro sans frais) : 1-800-369-3090, ou
par courrier : Merck Canada Inc.
Pharmacovigilance
C.P. 1005
Pointe-Claire–Dorval, QC H9R 4P8

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'aviser l'Agence de la santé publique du Canada. L'Agence de la santé publique du Canada et Merck ne fournissent pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé à l'adresse :

<http://www.merck.ca>

ou en communiquant avec Merck Canada Inc. au : 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 7 mai 2013

® Marques déposées de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de **Merck & Co., Inc.**, utilisées sous licence.

* Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

© 2011, 2013, Merck Canada Inc., filiale de **Merck & Co., Inc.** Tous droits réservés.

