

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gardasil, suspension injectable.

Vaccin Papillomavirus Humain [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbé).

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0,5 ml) contient environ :

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

¹ Papillomavirus Humain = HPV.

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Gardasil est un vaccin indiqué à partir de 9 ans pour la prévention des :

- lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV).
- verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques.

Voir les rubriques 4.4 et 5.1 pour des informations importantes sur les données soutenant ces indications.

Gardasil doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

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

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

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

Population pédiatrique : L'efficacité et la tolérance de Gardasil n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 9 ans. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

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

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

4.3 Contre-indications

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

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La décision de vacciner un sujet doit prendre en compte son risque d'avoir été précédemment exposé aux HPV et le bénéfice potentiel de la vaccination.

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

Une syncope (évanouissement), parfois associée à des chutes, peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques durant la phase de récupération. Par conséquent, les personnes vaccinées doivent être suivies pendant environ 15 minutes après l'administration du vaccin. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

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

Gardasil doit être utilisé uniquement en prévention et n'a pas d'effet sur les infections HPV en cours ni sur des maladies cliniques préexistantes dues aux HPV. Gardasil n'a pas démontré d'effet thérapeutique. Le vaccin n'est donc pas indiqué pour le traitement du cancer du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade du col de l'utérus, de la vulve et du vagin ou des verrues génitales. De la même façon, Gardasil n'est pas destiné à prévenir la progression d'autres lésions préexistantes

associées aux HPV.

Gardasil ne prévient pas la survenue de lésions dues à un type d'HPV ciblé par le vaccin chez les sujets infectés par ce type d'HPV au moment de la vaccination (voir rubrique 5.1).

L'utilisation de Gardasil chez des femmes adultes devra prendre en compte la variabilité de la prévalence des types d'HPV dans les différentes zones géographiques.

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

La tolérance et l'immunogénicité du vaccin ont été évaluées chez des sujets âgés de 7 à 12 ans infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (voir rubrique 5.1).

Les sujets ayant une réponse immunitaire altérée suite à l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur puissant, une anomalie génétique, ou pour d'autres causes, peuvent ne pas répondre au vaccin.

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

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

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

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

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

Utilisation avec d'autres vaccins

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

Gardasil peut être administré de façon concomitante avec un vaccin combiné de rappel diphtérique (d) et tétanique (T) ainsi que coquelucheux [acellulaire] (ca) et/ou poliomyélitique [inactivé] (P) (vaccins dTca, dTP, dTPca) sans interférence significative avec la réponse en anticorps vis-à-vis des composants de chaque vaccin. Cependant, une tendance à une plus faible moyenne géométrique des titres en anticorps anti-HPV a été observée dans le groupe recevant une administration concomitante. La signification clinique de cette observation n'est pas connue. Ceci est basé sur les résultats d'une étude clinique dans laquelle un vaccin combiné dTPca a été administré de façon concomitante avec la première dose de Gardasil (voir rubrique 4.8).

L'administration concomitante de Gardasil et des vaccins autres que ceux mentionnés ci-dessus n'a pas été étudiée.

Utilisation avec des contraceptifs hormonaux

Dans les études cliniques, 57,5% des femmes de 16 à 26 ans et 31,2% des femmes de 24 à 45 ans ayant reçu Gardasil utilisaient des contraceptifs hormonaux au moment de la vaccination. L'utilisation de contraceptifs hormonaux ne semble pas modifier la réponse immunitaire à Gardasil.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude spécifique n'a été conduite chez la femme enceinte. Lors du programme de développement clinique, 3 819 femmes ont déclaré au moins une grossesse (vaccin = 1 894 vs. placebo = 1 925). Il n'y a pas eu de différence significative entre les sujets ayant reçu Gardasil et les sujets ayant reçu le placebo, sur les types d'anomalies ou la proportion de grossesses avec une issue défavorable. Ces données chez la femme enceinte (plus de 1 000 grossesses exposées) n'indiquent aucune malformation ni toxicité fœtale ou néonatale.

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

Allaitement

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

Ainsi, Gardasil peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fécondité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Aucun effet sur la fécondité n'a été observé chez les rats males (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8 Effets indésirables

A. Résumé du profil de tolérance

Dans 7 études cliniques (dont 6 contrôlées contre placebo), les sujets ont reçu Gardasil ou le placebo le jour de leur inclusion et approximativement 2 mois et 6 mois plus tard. Peu de sujets (0,2%) sont sortis d'étude en raison d'effets indésirables. La tolérance a été évaluée soit sur toute la population de l'étude (6 études) soit sur un sous-groupe prédéfini de la population de l'étude (1 étude) en utilisant des carnets de surveillance pendant 14 jours après chaque injection de Gardasil ou du placebo. 10 088 sujets ayant reçu Gardasil (6 995 femmes âgées de 9 à 45 ans et 3 093 hommes âgés de 9 à 26 ans lors de l'inclusion) et 7 995 sujets ayant reçu le placebo ont été suivis à l'aide de carnets de surveillance (5 692 femmes et 2 303 hommes).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des réactions au site d'injection (77,1% des sujets vaccinés dans les 5 jours suivant chaque dose vaccinale) et des céphalées (16,6% des vaccinés). Ces effets indésirables étaient en général d'intensité légère ou modérée.

B. Résumé tabulé des effets indésirables

Etudes cliniques

Le tableau 1 décrit les effets indésirables associés au vaccin qui ont été observés chez les sujets ayant reçu Gardasil, à une fréquence d'au moins 1%, et à une fréquence plus élevée que celle qui a été observée chez les sujets ayant reçu le placebo. Ils sont classés en fonction de leur fréquence selon la convention suivante :

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

Expérience après la mise sur le marché

Le tableau 1 décrit également d'autres événements indésirables qui ont été spontanément rapportés lors de l'utilisation après la mise sur le marché de Gardasil dans le monde entier. Comme ces événements ont été rapportés volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ni d'établir un lien de cause à effet avec la vaccination. Par conséquent, la fréquence de ces événements est classée comme "indéterminée".

Tableau 1: Evénements indésirables rapportés suite à la vaccination par Gardasil pendant les études cliniques et/ou après mise sur le marché

Classe de Système organe	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Indéterminée	Cellulite au site d'injection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Indéterminée	Purpura thrombopénique idiopathique*, adénopathie*
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes*
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Indéterminée	Sensation de vertige ¹ *, syndrome de Guillain-Barré*, syncope parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques*
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées
	Indéterminée	Vomissements*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Douleur des extrémités
	Indéterminée	Arthralgies*, myalgies*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Au site d'injection: érythème, douleur, gonflement
	Fréquent	Fièvre Au site d'injection: ecchymose, prurit
	Indéterminée	Asthénie*, frissons*, fatigue*, malaise*

*Evénements indésirables observés après la mise sur le marché (leur fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

¹ Au cours des essais cliniques, la sensation de vertige a été observée comme un effet indésirable fréquent chez les femmes. Chez les hommes, la sensation de vertige n'a pas été observée à une fréquence supérieure chez les sujets vaccinés par rapport aux sujets ayant reçu le placebo.

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Très rare : bronchospasme.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : urticaire.

Neuf cas (0,06%) d'urticaire ont été rapportés dans le groupe Gardasil et 20 cas (0,15%) dans le groupe placebo contenant l'adjuvant.

Dans les études cliniques, les sujets faisant l'objet d'un suivi de tolérance ont rapporté tous les nouveaux événements médicaux pendant la période de suivi. Parmi les 15 706 sujets ayant reçu Gardasil et les 13 617 sujets ayant reçu le placebo, 39 cas d'arthrites non spécifiques ont été rapportés, 24 dans le groupe Gardasil et 15 dans le groupe placebo.

Dans une étude clinique conduite chez 843 adolescents, filles et garçons âgés de 11 à 17 ans, l'administration concomitante de la première dose de Gardasil avec un vaccin combiné de rappel diphtérique, tétanique, coquelucheux [acellulaire] et poliomyélitique [inactivé] a montré qu'il y avait plus de gonflements au site d'injection et de céphalées rapportés suite à l'administration concomitante. Les différences observées étaient < 10% et chez la majorité des sujets, les événements indésirables étaient rapportés avec une intensité faible à modérée.

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccin Viral, code ATC : J07BM01.

Mécanisme d'action

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

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

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

L'indication est fondée sur la démonstration de l'efficacité de Gardasil chez les femmes de 16 à 45 ans et chez les hommes de 16 à 26 ans et sur la démonstration de l'immunogénicité de Gardasil chez les enfants et adolescent de 9 à 15 ans.

Etudes cliniques

Efficacité chez les femmes de 16 à 26 ans

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

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

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

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

Efficacité chez les femmes non infectées par l'un ou les type(s) de HPV contenu(s) dans le vaccin

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

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

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

Tableau 2 : Analyse de l'efficacité de Gardasil en prévention des lésions de haut grade du col de l'utérus dans la population PPE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les résultats sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Efficacité de Gardasil en prévention des lésions de haut grade du col de l'utérus dans la population ITT modifiée quel que soit leur statut HPV initial

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Impact sur les conisations

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

Efficacité due à une protection croisée

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

L'analyse principale a été réalisée chez des femmes négatives vis-à-vis du type analysé, mais qui pouvaient être positives pour d'autres types d'HPV (96% de la population totale). L'analyse principale après 3 ans n'a atteint la significativité statistique pour aucun des critères d'évaluation prédéfinis. Les résultats de fin d'étude pour l'incidence combinée des CIN 2/3 et des AIS dans cette population après un suivi médian de 3,7 ans sont présentés dans le tableau 4. Pour les critères composites, une efficacité statistiquement significative sur la prévention de la maladie a été démontrée contre les types d'HPV apparentés au HPV de type 16 (principalement HPV de type 31) alors qu'aucune efficacité statistiquement significative n'a été observée pour les types d'HPV apparentés au HPV de type 18 (incluant le HPV de type 45). Pour chacun des 10 types d'HPV, la significativité statistique individuelle n'a été atteinte que pour le HPV de type 31.

Tableau 4 : résultats pour les CIN 2/3 ou les AIS chez des sujets naïfs au type d'HPV spécifique[†] (résultats à fin d'étude)

Naïves à ≥ 1 type d'HPV				
Critères composites d'évaluation	Gardasil	Placebo	Efficacité (%)	IC à 95%
	Nombre de cas	Nombre de cas		
(HPV 31/45) [‡]	34	60	43,2%	12,1 - 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25,8%	4,6 - 42,5
10 types d'HPV non ciblés par le vaccin	162	211	23,0%	5,1 - 37,7
Types apparentés au HPV de type 16 (espèce A9)	111	157	29,1%	9,1 - 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2 - 74,1 [†]
HPV 33	29	36	19,1%	<0 - 52,1 [†]
HPV 35	13	15	13,0%	<0 - 61,9 [†]
HPV 52	44	52	14,7%	<0 - 44,2 [†]
HPV 58	24	35	31,5%	<0 - 61,0 [†]
Types apparentés au HPV de type 18 (espèce A7)	34	46	25,9%	<0 - 53,9
HPV 39	15	24	37,5%	<0 - 69,5 [†]
HPV 45	11	11	0,0%	<0 - 60,7 [†]
HPV 59	9	15	39,9%	<0 - 76,8 [†]
Espèce A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	<0 - 48,5 [†]
Espèce A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0 - 32,5 [†]
[†] Les études n'avaient pas la puissance nécessaire pour évaluer séparément l'efficacité contre les maladies dues à un type d'HPV donné. [‡] L'efficacité a été basée sur les réductions de CIN 2/3 ou AIS dus au HPV de type 31 [§] L'efficacité a été basée sur les réductions de CIN 2/3 ou AIS dus aux HPV de type 31, 33, 52 et 58 Inclut les types d'HPV non ciblés par le vaccin et génotypés: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59				

Efficacité chez les femmes de 24 à 45 ans

L'efficacité de Gardasil chez les femmes de 24 à 45 ans a été évaluée dans une étude clinique de phase III contrôlée contre placebo, randomisée en double aveugle, (Protocole 019, FUTURE III), incluant un total de 3 817 femmes, qui ont été incluses et vaccinées sans dépistage préalable d'une infection HPV.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité incluaient l'incidence combinée d'infection persistante (définie comme persistante à 6 mois), de verrues génitales, de lésions de la vulve et du vagin, de CIN de tout grade, d'AIS ou de cancers du col de l'utérus associés à HPV de types 6, 11, 16 ou 18 d'une part et associés à HPV de types 16 ou 18 d'autre part. La durée médiane de suivi de cette étude a été de 4,0 ans.

Efficacité chez les femmes non infectées par l'un ou les type(s) de HPV contenu(s) dans le vaccin

Les analyses principales d'efficacité du vaccin ont été conduites dans la population d'efficacité per protocole (PPE pour *Per Protocol Efficacy*) (i.e. 3 doses de vaccin dans l'année de l'inclusion, pas de déviation majeure au protocole d'étude et sujets non infectés par l'un ou les type(s) d'HPV concerné(s) avant la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (7^{ème} mois)). L'efficacité a été mesurée à partir de la visite du 7^{ème} mois. Au total à l'inclusion, 67% des sujets étaient non infectés (test PCR négatif et sujets séronégatifs) à l'un des 4 types de HPV.

L'efficacité de Gardasil en prévention de l'incidence combinée d'infections persistantes, de verrues génitales, de lésions de la vulve et du vagin, de CIN de tout grade, d'AIS et de cancers du col de l'utérus, associés à HPV de types 6, 11, 16 ou 18 était de 88,7% (IC à 95%: 78,1 – 94,8).

L'efficacité de Gardasil en prévention de l'incidence combinée d'infections persistantes, de verrues génitales, de lésions de la vulve et du vagin, de CIN de tout grade, d'AIS et de cancers du col de l'utérus associés à HPV de types 16 ou 18 était de 84,7% (IC à 95%: 67,5 – 93,7).

Efficacité chez les femmes avec ou sans infection ou maladie préexistantes liées aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18

L'analyse de l'ensemble de la population (également appelée population en intention de traiter (ITT)) regroupait l'ensemble des femmes sans tenir compte de leur statut HPV au moment de la vaccination, ayant reçu au moins une dose de vaccin ; les cas étaient comptés à partir du premier jour. Cette population est un reflet de la population générale des femmes quant à la prévalence des infections ou des maladies à HPV à l'inclusion.

L'efficacité de Gardasil en prévention de l'incidence combinée des infections persistantes, des verrues génitales, des lésions de la vulve et du vagin, des CIN de tout grade, d'AIS et de cancers du col de l'utérus associés à HPV de types 6, 11, 16 ou 18 était de 47,2% (IC à 95%: 33,5 – 58,2).

L'efficacité de Gardasil en prévention de l'incidence combinée d'infections persistantes, de verrues génitales, de lésions de la vulve et du vagin, de CIN de tout grade, d'AIS et de cancers du col de l'utérus associés à HPV de types 16 ou 18 était de 41,6% (IC à 95%: 24,3 – 55,2).

Efficacité chez les femmes (de 16 à 45 ans) avec preuve d'infection antérieure par l'un des types d'HPV contenus dans le vaccin (femmes séropositives) qui n'était plus détectable au moment de la vaccination (test PCR négatif)

Lors d'analyses *a posteriori* chez des sujets (ayant reçu au moins une dose de vaccin) avec preuve d'infection antérieure par l'un des types de HPV contenus dans le vaccin (sujets séropositifs) qui n'était plus détectable (test PCR négatif) au moment de la vaccination, l'efficacité de Gardasil en prévention de maladies dues à une récurrence avec le même type d'HPV a été de 100% (IC à 95%: 62,8-100,0; 0 vs 12 cas [n = 2572 issues des études chez les jeunes femmes]) contre les CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 ou verrues génitales associés aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 chez des femmes de 16 à 26 ans. L'efficacité a été de 68,2% (IC à 95%: 17,9-89,5; 6 vs 20 cas [n = 832 issues d'études chez des femmes jeunes et adultes combinées]) contre l'infection persistante aux HPV 16 ou 18, chez des femmes de 16 à 45 ans.

Efficacité chez les hommes de 16 à 26 ans

L'efficacité a été évaluée contre les verrues génitales externes, les néoplasies intra-épithéliales péniennes/ périnéales/ périanales (PIN) de grade 1/2/3 et les infections persistantes, associées aux HPV de types 6, 11, 16, 18.

L'efficacité de Gardasil chez les hommes de 16 à 26 ans a été évaluée au cours d'une étude clinique de phase III, contrôlée contre placebo, randomisée en double aveugle, (protocole 020) sur un total de 4 055 hommes qui ont été inclus et vaccinés sans dépistage préalable d'infection à HPV. La durée médiane de suivi a été de 2,9 ans.

L'efficacité contre les néoplasies intra-épithéliales anales (AIN grades 1/2/3), le cancer anal, et l'infection persistante anale a été évaluée, dans le protocole 020, dans un sous-groupe de 598 hommes (GARDASIL = 299 ; placebo = 299), qui se sont identifiés comme ayant des rapports sexuels avec des hommes (population HSH).

La population HSH est à risque d'infection anale HPV plus élevé que la population générale ; le bénéfice absolu de la vaccination en terme de prévention du cancer anal dans la population générale est attendu être très bas.

L'infection à HIV était un critère d'exclusion (voir aussi rubrique 4.4).

Efficacité chez les hommes non infectés par l'un ou les types de HPV contenu(s) dans le vaccin

Les analyses principales d'efficacité, en ce qui concerne les types de HPV contenus dans le vaccin (HPV 6, 11, 16, 18), ont été conduites dans la population d'efficacité per protocole (PPE pour Per Protocol Efficacy) (c'est-à-dire 3 doses de vaccin dans l'année de l'inclusion, pas de déviation majeure au protocole d'étude et sujets non infectés au(x) type(s) d'HPV évalué(s) avant la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (Mois 7)). L'efficacité a été mesurée à partir de la visite du 7^{ème} mois. Au total, 83% des hommes (87% de sujets hétérosexuels et 61% de sujets HSH) étaient non infectés (test PCR négatif et sujets séronégatifs) par l'un des 4 types de HPV.

Les néoplasies anales intra-épithéliales (AIN) de grade 2/3 (dysplasie modérée à sévère) ont été utilisées dans les essais cliniques comme marqueur de substitution du cancer anal.

Les résultats d'efficacité selon les critères d'évaluation pertinents dans la population per-protocole en fin d'étude (durée médiane de suivi = 2,4 ans), sont présentés dans le Tableau 5. L'efficacité en prévention des PIN grades 1/2/3 n'a pas été démontrée.

Tableau 5 : Efficacité de Gardasil en prévention des lésions génitales externes dans la population PPE* des hommes de 16-26 ans

Critère d'évaluation	Gardasil		Placebo		% Efficacité (IC à 95%)
	N	Nombre de cas	N	Nombre de cas	
Lésions génitales externes associées aux HPV 6/11/16/18					
Lésions génitales externes	1394	3	1404	32	90,6 (70,1- 98,2)
Verrues génitales	1394	3	1404	28	89,3 (65,3 - 97,9)
PIN1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1 -100,0)

*Les sujets de la population PPE ont reçu les 3 doses de vaccin dans l'année de l'inclusion, n'ont pas eu de déviation majeure au protocole d'étude et étaient non infectés au(x) type(s) d'HPV évalué(s) avant la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (Mois 7).

Lors de l'analyse de fin d'étude des lésions anales dans la population HSH (durée médiane de suivi de 2,15 ans), l'effet préventif contre les AIN 2/3 associées aux HPV 6, 11, 16 et 18 était de 74,9% (IC à 95% : 8,8- 95,4; 3/194 versus 13/208) et contre les AIN 2/3 associés aux HPV 16 et 18 de 86,6% (IC à 95% : 0,0- 99,7; 1/194 versus 8/208).

Efficacité chez les hommes avec ou sans infection ou maladie préexistante liée aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18

L'Analyse de l'Ensemble de la Population (FAS, pour Full Set Analysis) regroupait l'ensemble des hommes sans tenir compte de leur statut HPV au moment de la vaccination, ayant reçu au moins une dose de vaccin, pour lesquels les cas étaient comptés à partir du premier jour. Cette population est un reflet de la population générale des hommes quant à la prévalence des infections et des maladies à HPV à l'inclusion.

L'efficacité de GARDASIL en prévention des verrues génitales externes associées aux HPV 6, 11, 16, 18 était de 68,1% (IC à 95% : 48,8- 79,3).

L'efficacité de GARDASIL en prévention des AIN 2/3 associés aux HPV 6, 11, 16, et 18, et des AIN 2/3 associés aux HPV 16 et 18, dans la population HSH, était respectivement de 54,2% (IC à 95%: 18,0-75,3; 18/275 versus 39/276) et de 57,5% (IC à 95%: -1,8-83,9; 8/275 versus 19/276).

Protection contre le poids global des maladies associées aux HPV chez les hommes de 16 à 26 ans

L'impact de Gardasil sur le risque global de lésions génitales externes (EGL) été évaluée après l'administration de la première dose chez 2 545 sujets inclus dans l'étude d'efficacité de phase III (Protocole 020). Parmi les hommes qui étaient non infectés par 14 types de HPV courants,

l'administration de Gardasil a réduit l'incidence des lésions génitales externes causées par les types HPV vaccinaux ou non de 81,5% (IC à 95% : 58,0 - 93,0). Dans l'Analyse de l'Ensemble de la Population (FAS, pour Full Set Analysis), le bénéfice du vaccin sur l'incidence globale d'EGL était plus faible, avec une réduction de 59,3% (IC à 95% : 40,0 - 72,9), étant donné que Gardasil n'a pas d'effet sur l'évolution des infections ou des maladies en cours au moment de la vaccination.

Impact sur les biopsies et sur les exérèses

L'impact de Gardasil sur les taux de biopsie et de traitements des EGL quels que soient les types d'HPV en cause, a été évalué chez 2 545 sujets inclus dans le protocole 020. Dans la population qui n'était pas infectée par HPV (hommes naïfs à 14 types d'HPV courants), Gardasil en fin d'étude a réduit de 54,2% (IC à 95% : 28,3-71,4) la proportion d'hommes ayant subi une biopsie et de 47,7% (IC à 95% : 18,4-67,1) celle des hommes ayant été traités. Dans la population FAS, la réduction correspondante était de 45,7% (IC à 95% : 29,0-58,7) et 38,1% (IC à 95% : 19,4-52,6).

Immunogénicité

Mesures de la réponse immunitaire

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

L'immunogénicité de Gardasil a été évaluée chez 20 132 filles et femmes âgées de 9 à 26 ans (Gardasil n = 10 723 ; placebo n = 9 409), chez 5 417 garçons et hommes âgés de 9 à 26 ans (Gardasil n = 3 109 ; placebo n = 2 308) et chez 3 819 femmes de 24 à 45 ans (Gardasil n = 1 911, placebo n = 1 908).

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

Réponses immunitaires à Gardasil un mois après la troisième dose

Dans les études cliniques chez les femmes de 16 à 26 ans, respectivement 99,8%, 99,8%, 99,8%, et 99,5% des sujets ayant reçu Gardasil ont développé des anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 un mois après la troisième dose. Dans l'étude clinique chez les femmes de 24 à 45 ans, respectivement 98,4%, 98,1%, 98,8% et 97,4% des sujets ayant reçu Gardasil ont développé des anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 un mois après la troisième dose. Dans l'étude clinique conduite chez les hommes de 16 à 26 ans, respectivement 98,9%, 99,2%, 98,8% et 97,4% des sujets ayant reçu Gardasil ont développé des anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18, respectivement, un mois après l'administration de la troisième dose. Gardasil a induit, un mois après la troisième dose, une moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps anti-HPV élevée dans tous les groupes d'âge étudiés.

Comme attendu, pour les femmes de 24 à 45 ans (Protocole 019), les titres d'anticorps étaient plus bas que ceux observés chez les femmes de 16 à 26 ans.

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

Extrapolation des données d'efficacité de Gardasil des femmes aux adolescentes

Une étude clinique (Protocole 016) a comparé l'immunogénicité de Gardasil chez des filles de 10 à 15 ans à celle des femmes âgées de 16 à 23 ans. Un mois après la troisième dose, 99,1 à 100% des

vaccinés sont devenus séropositifs à tous les sérotypes du vaccin.

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

Tableau 6 : Comparaison des titres mesurés par cLIA chez filles âgés de 9 à 15 ans et chez les femmes âgées de 16-26 ans (population per protocol)

	Filles âgées de 9 à 15 ans (Protocoles 016 et 018)		Femmes âgées de 16 à 26 ans (Protocoles 013 et 015)	
	n	MGT (IC à 95%)	N	MGT (IC à 95%)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

MGT- Moyenne géométrique des titres en mMU/ml (mMU= milli-Merck units)

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

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

Extrapolation de l'efficacité de Gardasil des hommes aux adolescents

Trois études cliniques (protocoles 016, 018 et 020) ont été utilisées pour comparer l'immunogénicité de Gardasil observée chez les garçons de 9 à 15 ans à celle observée chez les hommes de 16 à 26 ans. Dans le groupe vacciné, 97,4 à 99,9% des sujets ont développé des anticorps à tous les sérotypes du vaccin un mois après l'administration de la troisième dose.

Le tableau 7 compare les Moyennes Géométriques des titres (MGT) d'anticorps anti-HPV 6, 11, 16 et 18 observées chez les garçons de 9 à 15 ans à celles observées chez les hommes de 16 à 26 ans un mois après la troisième dose.

Tableau 7: Comparaisons des titres d'anticorps mesurés par test cLIA chez les garçons âgés de 9 à 15 ans et les hommes âgés de 16 à 26 ans (population per protocole)

	Garçons âgés de 9 à 15-ans		Hommes âgés de 16-à 26 ans	
	n	GMT (IC à 95%)	n	GMT (IC à 95%)
HPV 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243, 2575)
HPV 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)

MGT- Moyenne Géométrique des titres en mMU/ml (mMU = milli-Merck units)

Les réponses en anticorps anti-HPV observées au 7^{ème} mois chez les garçons de 9 à 15 ans n'étaient pas inférieures aux réponses anti-HPV observées chez les hommes de 16 à 26 ans pour lesquels une efficacité a été établie dans les études de phase III. L'immunogénicité était corrélée à l'âge et, au septième mois le niveau d'anticorps anti-HPV était significativement plus élevé chez les sujets jeunes.

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

Persistance de la réponse immunitaire à Gardasil dans les études cliniques

Chez les femmes de 16 à 26 ans, le plus long suivi de la réponse immunitaire était celui du Protocole 007, où un pic de MGT d'anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 a été observé au 7^{ème} mois. Les MGT ont diminué jusqu'au 24^{ème} mois puis se sont stabilisées jusqu'au 60^{ème} mois au moins. La durée exacte de l'immunité après les 3 doses du schéma vaccinal n'a pas été établie.

A la fin des études cliniques de phase III chez les femmes de 16 à 26 ans, respectivement 90%, 95%, 98% et 60% des sujets ayant reçu Gardasil, dans la population d'immunogénicité per protocole, étaient séropositifs aux anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 mesurés par test cLIA.

Dans l'étude de phase III chez les femmes de 24 à 45 ans, après un suivi médian de 4,0 ans, respectivement 91,5%, 92,0%, 97,4% et 47,9% des sujets ayant reçu Gardasil, dans la population d'immunogénicité per protocole, étaient séropositifs aux anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 mesurés par test cLIA.

Dans l'étude de phase III conduite chez les hommes de 16 à 26 ans, après un suivi médian de 2,9 ans, respectivement 88,9%, 94,0%, 97,9% et 57,1% des sujets ayant reçu Gardasil dans la population d'immunogénicité per protocole, avaient développé des anticorps, anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 mesurés par test cLIA.

Lors du suivi à long terme chez les femmes de 16 à 45 ans et chez les hommes de 16 à 26 ans, les sujets qui étaient séronégatifs en fin d'étude aux HPV 6, HPV 11, HPV 16 et HPV 18 mesurés par test cLIA, étaient toujours protégés contre les maladies cliniques.

Existence d'une réponse anamnétique (mémoire immunitaire)

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

Sujet infectés par VIH

Une étude académique visant à documenter la tolérance et l'immunogénicité de Gardasil a été réalisée chez 126 sujets âgés de 7 à 12 ans infectés par le VIH (dont 96 ont reçu Gardasil). La séroconversion pour les quatre antigènes est survenue chez plus de 96 % des sujets. Les MGT étaient un peu plus faibles que celles rapportées dans d'autres études chez des sujets du même âge non infectés par le VIH. La signification clinique de cette réponse plus faible est inconnue. Le profil de tolérance était comparable à celui observé dans d'autres études chez des sujets non infectés par le VIH. La vaccination n'a pas eu d'impact sur le pourcentage des CD4 ou la charge virale VIH.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Non applicable.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

Gardasil, administré à des rats mâles avec la dose complète utilisée chez l'homme (120 mcg de protéines totales) n'a eu aucun effet sur la capacité de reproduction, incluant fécondité, nombre de spermatozoïdes et motilité des spermatozoïdes, et il n'y a pas eu des changements globaux ou histomorphologiques, liés au vaccin, sur les testicules, ainsi qu' aucun effet sur le poids des testicules.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

Pour l'adjuvant, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml de suspension en flacon (verre) muni d'un bouchon (élastomère chlorobutyl recouvert de FluoroTec ou recouvert de Teflon) et capuchon flipp-off en plastique (bague en aluminium sertie), boîtes de 1, 10 ou 20.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le vaccin doit être utilisé comme il est fourni; aucune dilution ni reconstitution n'est nécessaire. La dose entière recommandée du vaccin doit être utilisée.

Bien agiter avant utilisation. Une agitation minutieuse immédiatement avant l'administration est nécessaire pour maintenir le vaccin en suspension.

Les médicaments par voie parentérale doivent être inspectés visuellement pour mettre en évidence la présence de particules et d'une décoloration avant l'administration. Le vaccin ne doit pas être utilisé si des particules étrangères sont présentes ou s'il apparaît décoloré.

Utilisation du flacon unidose

Récupérer la dose de 0,5 ml de vaccin du flacon unidose en utilisant une aiguille stérile et une seringue

sans conservateurs, antiseptiques, et détergents. Une fois que le flacon unidose a été percé, le vaccin doit être utilisé rapidement, et le flacon doit être jeté.

Elimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

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

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

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

EU/1/06/357/001

EU/1/06/357/002

EU/1/06/357/018

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

Date de première autorisation: 20 septembre 2006

Date du dernier renouvellement: 22 septembre 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0,5 ml) contient environ:

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

¹ Papillomavirus Humain = HPV.

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable en seringue préremplie.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Gardasil est un vaccin indiqué à partir de 9 ans pour la prévention des :

- lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV).
- verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques.

Voir les rubriques 4.4 et 5.1 pour des informations importantes sur les données soutenant ces indications.

Gardasil doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

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

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

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

Population pédiatrique : L'efficacité et la tolérance de Gardasil n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 9 ans. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

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

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

4.3 Contre-indications

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

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La décision de vacciner un sujet doit prendre en compte son risque d'avoir été précédemment exposé aux HPV et le bénéfice potentiel de la vaccination.

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

Une syncope (évanouissement), parfois associée à des chutes, peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques durant la phase de récupération. Par conséquent, les personnes vaccinées doivent être suivies pendant environ 15 minutes après l'administration du vaccin. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

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

Gardasil doit être utilisé uniquement en prévention et n'a pas d'effet sur les infections HPV en cours ni sur des maladies cliniques préexistantes dues aux HPV. Gardasil n'a pas démontré d'effet thérapeutique. Le vaccin n'est donc pas indiqué pour le traitement du cancer du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade du col de l'utérus, de la vulve et du vagin ou des verrues génitales. De la même façon, Gardasil n'est pas destiné à prévenir la progression d'autres lésions préexistantes

associées aux HPV.

Gardasil ne prévient pas la survenue de lésions dues à un type d' HPV ciblé par le vaccin chez les sujets infectés par ce type d'HPV au moment de la vaccination (voir rubrique 5.1).

L'utilisation de Gardasil chez des femmes adultes devra prendre en compte la variabilité de la prévalence des types d'HPV dans les différentes zones géographiques. La vaccination ne remplace pas le dépistage en routine du cancer du col de l'utérus. Etant donné qu'aucun vaccin n'est efficace à 100%, que Gardasil ne protège pas contre tous les types d'HPV ou contre des infections déjà existantes dues aux HPV, le dépistage en routine du cancer du col de l'utérus reste très important et doit se faire selon les recommandations locales.

La tolérance et l'immunogénicité du vaccin ont été évaluées chez des sujets âgés de 7 à 12 ans infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (voir rubrique 5.1).

Les sujets ayant une réponse immunitaire altérée suite à l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur puissant, une anomalie génétique, ou pour d'autres causes, peuvent ne pas répondre au vaccin.

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

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

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

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

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

Utilisation avec d'autres vaccins

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

Gardasil peut être administré de façon concomitante avec un vaccin combiné de rappel diphtérique (d) et tétanique (T) ainsi que coquelucheux [acellulaire] (ca) et/ou poliomyélitique [inactivé] (P) (vaccins dTca, dTP, dTPca) sans interférence significative avec la réponse en anticorps vis-à-vis des composants de chaque vaccin. Cependant, une tendance à une plus faible moyenne géométrique des titres en anticorps anti-HPV a été observée dans le groupe recevant une administration concomitante. La signification clinique de cette observation n'est pas connue. Ceci est basé sur les résultats d'une étude clinique dans laquelle un vaccin combiné dTPca a été administré de façon concomitante avec la première dose de Gardasil (voir rubrique 4.8)

L'administration concomitante de Gardasil et des vaccins autres que ceux mentionnés ci-dessus n'a pas été étudiée.

Utilisation avec des contraceptifs hormonaux

Dans les études cliniques, 57,5% des femmes de 16 à 26 ans et 31,2% des femmes de 24 à 45 ans ayant reçu Gardasil utilisaient des contraceptifs hormonaux au moment de la vaccination. L'utilisation de contraceptifs hormonaux ne semble pas modifier la réponse immunitaire à Gardasil.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude spécifique n'a été conduite chez la femme enceinte. Lors du programme de développement clinique, 3 819 femmes ont déclaré au moins une grossesse (vaccin = 1 894 vs. placebo = 1 925). Il n'y a pas eu de différence significative entre les sujets ayant reçu Gardasil et les sujets ayant reçu le placebo, sur les types d'anomalies ou la proportion de grossesses avec une issue défavorable. Ces données chez la femme enceinte (plus de 1 000 grossesses exposées) n'indiquent aucune malformation ni toxicité fœtale ou néonatale.

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

Allaitement

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

Ainsi, Gardasil peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fécondité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Aucun effet sur la fécondité n'a été observé chez les rats males (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8 Effets indésirables

A. Résumé du profil de tolérance

Dans 7 études cliniques (dont 6 contrôlées contre placebo), les sujets ont reçu Gardasil ou le placebo le jour de leur inclusion et approximativement 2 mois et 6 mois plus tard. Peu de sujets (0,2%) sont sortis d'étude en raison d'effets indésirables. La tolérance a été évaluée soit sur toute la population de l'étude (6 études) soit sur un sous-groupe prédéfini de la population de l'étude (1 étude) en utilisant des carnets de surveillance pendant 14 jours après chaque injection de Gardasil ou du placebo. 10 088 sujets ayant reçu Gardasil (6 995 femmes âgées de 9 à 45 ans et 3 093 hommes âgés de 9 à 26 ans lors de l'inclusion) et 7 995 sujets ayant reçu le placebo ont été suivis à l'aide de carnets de surveillance (5 692 femmes et 2 303 hommes).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des réactions au site d'injection (77,1% des sujets vaccinés dans les 5 jours suivant chaque dose vaccinale) et des céphalées (16,6% des vaccinés). Ces effets indésirables étaient en général d'intensité légère ou modérée.

B. Résumé tabulé des effets indésirables

Etudes cliniques

Le tableau 1 décrit les effets indésirables associés au vaccin qui ont été observés chez les sujets ayant

reçu Gardasil, à une fréquence d'au moins 1%, et à une fréquence plus élevée que celle qui a été observée chez les sujets ayant reçu le placebo. Ils sont classés en fonction de leur fréquence selon la convention suivante :

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

Expérience après la mise sur le marché

Le tableau 1 décrit également d'autres événements indésirables qui ont été spontanément rapportés lors de l'utilisation après la mise sur le marché de Gardasil dans le monde entier. Comme ces événements ont été rapportés volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ni d'établir un lien de cause à effet avec la vaccination. Par conséquent, la fréquence de ces événements est classée comme "indéterminée".

Tableau 1: Evénements indésirables rapportés suite à la vaccination par Gardasil pendant les études cliniques et/ou après mise sur le marché

Classe de Système organe	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Indéterminée	Cellulite au site d'injection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Indéterminée	Purpura thrombopénique idiopathique*, adénopathie*
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes*
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Indéterminée	Sensation de vertige ¹ *, syndrome de Guillain-Barré*, syncope parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques*
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées
	Indéterminée	Vomissements*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Douleur des extrémités
	Indéterminée	Arthralgies*, myalgies*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Au site d'injection: érythème, douleur, gonflement
	Fréquent	Fièvre Au site d'injection: ecchymose, prurit
	Indéterminée	Asthénie*, frissons*, fatigue*, malaise*

*Evénements indésirables observés après la mise sur le marché (leur fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

¹ Au cours des essais cliniques, la sensation de vertige a été observée comme un effet indésirable fréquent chez les femmes. Chez les hommes, la sensation de vertige n'a pas été observée à une fréquence supérieure chez les sujets vaccinés par rapport aux sujets ayant reçu le placebo

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Très rare : bronchospasme.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : urticaire.

Neuf cas (0,06%) d'urticaire ont été rapportés dans le groupe Gardasil et 20 cas (0,15%) dans le

groupe placebo contenant l'adjuvant.

Dans les études cliniques, les sujets faisant l'objet d'un suivi de tolérance ont rapporté tous les nouveaux événements médicaux pendant la période de suivi. Parmi les 15 706 sujets ayant reçu Gardasil et les 13 617 sujets ayant reçu le placebo, 39 cas d'arthrites non spécifiques ont été rapportés, 24 dans le groupe Gardasil et 15 dans le groupe placebo.

Dans une étude clinique conduite chez 843 adolescents, filles et garçons âgés de 11 à 17 ans, l'administration concomitante de la première dose de Gardasil avec un vaccin combiné de rappel diphtérique, tétanique, coquelucheux [acellulaire] et poliomyélitique [inactivé] a montré qu'il y avait plus de gonflements au site d'injection et de céphalées rapportés suite à l'administration concomitante. Les différences observées étaient < 10% et chez la majorité des sujets, les événements indésirables étaient rapportés avec une intensité faible à modérée.

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccin Viral, code ATC : J07BM01

Mécanisme d'action

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

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

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

L'indication est fondée sur la démonstration de l'efficacité de Gardasil chez les femmes de 16 à 45 ans et chez les hommes de 16 à 26 ans et sur la démonstration de l'immunogénicité de Gardasil chez les enfants et adolescent de 9 à 15 ans.

Etudes cliniques

Efficacité chez les femmes de 16 à 26 ans

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

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

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

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

Efficacité chez les femmes non infectées par l'un ou les type(s) de HPV contenu(s) dans le vaccin

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

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

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

Tableau 2 : Analyse de l'efficacité de Gardasil en prévention des lésions de haut grade du col de l'utérus dans la population PPE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les résultats sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Efficacité de Gardasil en prévention des lésions de haut grade du col de l'utérus dans la population ITT modifiée quel que soit leur statut HPV initial

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Impact sur les conisations

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

Efficacité due à une protection croisée

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

L'analyse principale a été réalisée chez des femmes négatives vis-à-vis du type analysé, mais qui pouvaient être positives pour d'autres types d'HPV (96% de la population totale). L'analyse principale après 3 ans n'a atteint la significativité statistique pour aucun des critères d'évaluation prédéfinis. Les résultats de fin d'étude pour l'incidence combinée des CIN 2/3 et des AIS dans cette population après un suivi médian de 3,7 ans sont présentés dans le tableau 4. Pour les critères composites, une efficacité statistiquement significative sur la prévention de la maladie a été démontrée contre les types d'HPV apparentés au HPV de type 16 (principalement HPV de type 31) alors qu'aucune efficacité statistiquement significative n'a été observée pour les types d'HPV apparentés au HPV de type 18 (incluant le HPV de type 45). Pour chacun des 10 types d'HPV, la significativité statistique individuelle n'a été atteinte que pour le HPV de type 31.

Tableau 4 : résultats pour les CIN 2/3 ou les AIS chez des sujets naïfs au type d'HPV spécifique[†] (résultats à fin d'étude)

Naïves à ≥ 1 type d'HPV				
Critères composites d'évaluation	Gardasil	Placebo	Efficacité (%)	IC à 95%
	Nombre de cas	Nombre de cas		
(HPV 31/45) [‡]	34	60	43,2%	12,1 - 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25,8%	4,6 - 42,5
10 types d'HPV non ciblés par le vaccin	162	211	23,0%	5,1 - 37,7
Types apparentés au HPV de type 16 (espèce A9)	111	157	29,1%	9,1 - 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2 - 74,1 [†]
HPV 33	29	36	19,1%	<0 - 52,1 [†]
HPV 35	13	15	13,0%	<0 - 61,9 [†]
HPV 52	44	52	14,7%	<0 - 44,2 [†]
HPV 58	24	35	31,5%	<0 - 61,0 [†]
Types apparentés au HPV de type 18 (espèce A7)	34	46	25,9%	<0 - 53,9
HPV 39	15	24	37,5%	<0 - 69,5 [†]
HPV 45	11	11	0,0%	<0 - 60,7 [†]
HPV 59	9	15	39,9%	<0 - 76,8 [†]
Espèce A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	<0 - 48,5 [†]
Espèce A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0 - 32,5 [†]
[†] Les études n'avaient pas la puissance nécessaire pour évaluer séparément l'efficacité contre les maladies dues à un type d'HPV donné. [‡] L'efficacité a été basée sur les réductions de CIN 2/3 ou AIS dus au HPV de type 31 [§] L'efficacité a été basée sur les réductions de CIN 2/3 ou AIS dus aux HPV de type 31, 33, 52 et 58 Inclut les types d'HPV non ciblés par le vaccin et géotypés: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59				

Efficacité chez les femmes de 24 à 45 ans

L'efficacité de Gardasil chez les femmes de 24 à 45 ans a été évaluée dans une étude clinique de phase III contrôlée contre placebo, randomisée en double aveugle, (Protocole 019, FUTURE III), incluant un total de 3 817 femmes, qui ont été incluses et vaccinées sans dépistage préalable d'une infection HPV.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité incluaient l'incidence combinée d'infection persistante (définie comme persistante à 6 mois), de verrues génitales, de lésions de la vulve et du vagin, de CIN de tout grade, d'AIS ou de cancers du col de l'utérus associés à HPV de types 6, 11, 16 ou 18 d'une part et associés à HPV de types 16 ou 18 d'autre part. La durée médiane de suivi de cette étude a été de 4,0 ans.

Efficacité chez les femmes non infectées par l'un ou les type(s) de HPV contenu(s) dans le vaccin

Les analyses principales d'efficacité du vaccin ont été conduites dans la population d'efficacité per protocole (PPE pour *Per Protocol Efficacy*) (i.e. 3 doses de vaccin dans l'année de l'inclusion, pas de déviation majeure au protocole d'étude et sujets non infectés par l'un ou les type(s) d'HPV concerné(s) avant la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (7^{ème} mois)). L'efficacité a été mesurée à partir de la visite du 7^{ème} mois. Au total à l'inclusion, 67% des sujets étaient non infectés (test PCR négatif et sujets séronégatifs) à l'un des 4 types de HPV.

L'efficacité de Gardasil en prévention de l'incidence combinée d'infections persistantes, de verrues génitales, de lésions de la vulve et du vagin, de CIN de tout grade, d'AIS et de cancers du col de l'utérus, associés à HPV de types 6, 11, 16 ou 18 était de 88,7% (IC à 95%: 78,1 – 94,8).

L'efficacité de Gardasil en prévention de l'incidence combinée d'infections persistantes, de verrues génitales, de lésions de la vulve et du vagin, de CIN de tout grade, d'AIS et de cancers du col de l'utérus associés à HPV de types 16 ou 18 était de 84,7% (IC à 95%: 67,5 – 93,7).

Efficacité chez les femmes avec ou sans infection ou maladie préexistantes liées aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18

L'analyse de l'ensemble de la population (également appelée population en intention de traiter (ITT)) regroupait l'ensemble des femmes sans tenir compte de leur statut HPV au moment de la vaccination, ayant reçu au moins une dose de vaccin ; les cas étaient comptés à partir du premier jour. Cette population est un reflet de la population générale des femmes quant à la prévalence des infections ou des maladies à HPV à l'inclusion.

L'efficacité de Gardasil en prévention de l'incidence combinée des infections persistantes, des verrues génitales, des lésions de la vulve et du vagin, des CIN de tout grade, d'AIS et de cancers du col de l'utérus associés à HPV de types 6, 11, 16 ou 18 était de 47,2% (IC à 95%: 33,5 – 58,2).

L'efficacité de Gardasil en prévention de l'incidence combinée d'infections persistantes, de verrues génitales, de lésions de la vulve et du vagin, de CIN de tout grade, d'AIS et de cancers du col de l'utérus associés à HPV de types 16 ou 18 était de 41,6% (IC à 95%: 24,3 – 55,2).

Efficacité chez les femmes (de 16 à 45 ans) avec preuve d'infection antérieure par l'un des types d'HPV contenus dans le vaccin (femmes séropositives) qui n'était plus détectable au moment de la vaccination (test PCR négatif)

Lors d'analyses *a posteriori* chez des sujets (ayant reçu au moins une dose de vaccin) avec preuve d'infection antérieure par l'un des types de HPV contenus dans le vaccin (sujets séropositifs) qui n'était plus détectable (test PCR négatif) au moment de la vaccination, l'efficacité de Gardasil en prévention de maladies dues à une récurrence avec le même type d'HPV a été de 100% (IC à 95%: 62,8-100,0; 0 vs 12 cas [n = 2572 issues des études chez les jeunes femmes]) contre les CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 ou verrues génitales associés aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 chez des femmes de 16 à 26 ans. L'efficacité a été de 68,2% (IC à 95%: 17,9-89,5; 6 vs 20 cas [n = 832 issues d'études chez des femmes jeunes et adultes combinées]) contre l'infection persistante aux HPV 16 ou 18, chez des femmes de 16 à 45 ans.

Efficacité chez les hommes de 16 à 26 ans

L'efficacité a été évaluée contre les verrues génitales externes, les néoplasies intra-épithéliales péniennes/ périnéales/ périanales (PIN) de grade 1/2/3 et les infections persistantes, associées aux HPV de types 6, 11, 16, 18.

L'efficacité de Gardasil chez les hommes de 16 à 26 ans a été évaluée au cours d'une étude clinique de phase III, contrôlée contre placebo, randomisée en double aveugle, (protocole 020) sur un total de 4 055 hommes qui ont été inclus et vaccinés sans dépistage préalable d'infection à HPV. La durée médiane de suivi a été de 2,9 ans.

L'efficacité contre les néoplasies intra-épithéliales anales (AIN grades 1/2/3), le cancer anal, et l'infection persistante anale a été évaluée, dans le protocole 020, dans un sous-groupe de 598 hommes (GARDASIL = 299 ; placebo = 299), qui se sont identifiés comme ayant des rapports sexuels avec des hommes (population HSH).

La population HSH est à risque d'infection anale HPV plus élevé que la population générale ; le bénéfice absolu de la vaccination en terme de prévention du cancer anal dans la population générale est attendu être très bas.

L'infection à HIV était un critère d'exclusion (voir aussi rubrique 4.4).

Efficacité chez les hommes non infectés par l'un ou les types de HPV contenu(s) dans le vaccin

Les analyses principales d'efficacité, en ce qui concerne les types de HPV contenus dans le vaccin (HPV 6, 11, 16, 18), ont été conduites dans la population d'efficacité per protocole (PPE pour Per Protocol Efficacy) (c'est-à-dire 3 doses de vaccin dans l'année de l'inclusion, pas de déviation majeure au protocole d'étude et sujets non infectés au(x) type(s) d'HPV évalué(s) avant la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (Mois 7)). L'efficacité a été mesurée à partir de la visite du 7^{ème} mois. Au total, 83% des hommes (87% de sujets hétérosexuels et 61% de sujets HSH) étaient non infectés (test PCR négatif et sujets séronégatifs) par l'un des 4 types de HPV.

Les néoplasies anales intra-épithéliales (AIN) de grade 2/3 (dysplasie modérée à sévère) ont été utilisées dans les essais cliniques comme marqueur de substitution du cancer anal.

Les résultats d'efficacité selon les critères d'évaluation pertinents dans la population per-protocole en fin d'étude (durée médiane de suivi = 2,4 ans), sont présentés dans le Tableau 5. L'efficacité en prévention des PIN grades 1/2/3 n'a pas été démontrée.

Tableau 5 : Efficacité de Gardasil en prévention des lésions génitales externes dans la population PPE* des hommes de 16-26 ans

Critère d'évaluation	Gardasil		Placebo		% Efficacité (IC à 95%)
	N	Nombre de cas	N	Nombre de cas	
Lésions génitales externes associées aux HPV 6/11/16/18					
Lésions génitales externes	1394	3	1404	32	90,6 (70,1- 98,2)
Verrues génitales	1394	3	1404	28	89,3 (65,3 - 97,9)
PIN1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1 -100,0)

*Les sujets de la population PPE ont reçu les 3 doses de vaccin dans l'année de l'inclusion, n'ont pas eu de déviation majeure au protocole d'étude et étaient non infectés au(x) type(s) d'HPV évalué(s) avant la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (Mois 7).

Lors de l'analyse de fin d'étude des lésions anales dans la population HSH (durée médiane de suivi de 2,15 ans), l'effet préventif contre les AIN 2/3 associées aux HPV 6, 11, 16 et 18 était de 74,9% (IC à 95% : 8,8- 95,4; 3/194 versus 13/208) et contre les AIN 2/3 associés aux HPV 16 et 18 de 86,6% (IC à 95% : 0,0- 99,7; 1/194 versus 8/208).

Efficacité chez les hommes avec ou sans infection ou maladie préexistante liée aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18

L'Analyse de l'Ensemble de la Population (FAS, pour Full Set Analysis) regroupait l'ensemble des hommes sans tenir compte de leur statut HPV au moment de la vaccination, ayant reçu au moins une dose de vaccin, pour lesquels les cas étaient comptés à partir du premier jour. Cette population est un reflet de la population générale des hommes quant à la prévalence des infections et des maladies à HPV à l'inclusion.

L'efficacité de GARDASIL en prévention des verrues génitales externes associées aux HPV 6, 11, 16, 18 était de 68,1% (IC à 95% : 48,8- 79,3).

L'efficacité de GARDASIL en prévention des AIN 2/3 associés aux HPV 6, 11, 16, et 18, et des AIN 2/3 associés aux HPV 16 et 18, dans la population HSH, était respectivement de 54,2% (IC à 95%: 18,0-75,3; 18/275 versus 39/276) et de 57,5% (IC à 95%: -1,8-83,9; 8/275 versus 19/276).

Protection contre le poids global des maladies associées aux HPV chez les hommes de 16 à 26 ans

L'impact de Gardasil sur le risque global de lésions génitales externes (EGL) été évaluée après l'administration de la première dose chez 2 545 sujets inclus dans l'étude d'efficacité de phase III (Protocole 020). Parmi les hommes qui étaient non infectés par 14 types de HPV courants,

l'administration de Gardasil a réduit l'incidence des lésions génitales externes causées par les types HPV vaccinaux ou non de 81,5% (IC à 95% : 58,0 - 93,0). Dans l'Analyse de l'Ensemble de la Population (FAS, pour Full Set Analysis), le bénéfice du vaccin sur l'incidence globale d'EGL était plus faible, avec une réduction de 59,3% (IC à 95% : 40,0 - 72,9), étant donné que Gardasil n'a pas d'effet sur l'évolution des infections ou des maladies en cours au moment de la vaccination.

Impact sur les biopsies et sur les exérèses

L'impact de Gardasil sur les taux de biopsie et de traitements des EGL quels que soient les types d'HPV en cause, a été évalué chez 2 545 sujets inclus dans le protocole 020. Dans la population qui n'était pas infectée par HPV (hommes naïfs à 14 types d'HPV courants), Gardasil en fin d'étude a réduit de 54,2% (IC à 95% : 28,3-71,4) la proportion d'hommes ayant subi une biopsie et de 47,7% (IC à 95% : 18,4-67,1) celle des hommes ayant été traités. Dans la population FAS, la réduction correspondante était de 45,7% (IC à 95% : 29,0-58,7) et 38,1% (IC à 95% : 19,4-52,6).

Immunogénicité

Mesures de la réponse immunitaire

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

L'immunogénicité de Gardasil a été évaluée chez 20 132 filles et femmes âgées de 9 à 26 ans (Gardasil n = 10 723 ; placebo n = 9 409), chez 5 417 garçons et hommes âgés de 9 à 26 ans (Gardasil n = 3 109 ; placebo n = 2 308) et chez 3 819 femmes de 24 à 45 ans (Gardasil n = 1 911, placebo n = 1 908).

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

Réponses immunitaires à Gardasil un mois après la troisième dose

Dans les études cliniques chez les femmes de 16 à 26 ans, respectivement 99,8%, 99,8%, 99,8%, et 99,5% des sujets ayant reçu Gardasil ont développé des anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 un mois après la troisième dose. Dans l'étude clinique chez les femmes de 24 à 45 ans, respectivement 98,4%, 98,1%, 98,8% et 97,4% des sujets ayant reçu Gardasil ont développé des anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 un mois après la troisième dose. Dans l'étude clinique conduite chez les hommes de 16 à 26 ans, respectivement 98,9%, 99,2%, 98,8% et 97,4% des sujets ayant reçu Gardasil ont développé des anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18, respectivement, un mois après l'administration de la troisième dose. Gardasil a induit, un mois après la troisième dose, une moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps anti-HPV élevée dans tous les groupes d'âge étudiés.

Comme attendu, pour les femmes de 24 à 45 ans (Protocole 019), les titres d'anticorps étaient plus bas que ceux observés chez les femmes de 16 à 26 ans.

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

Extrapolation des données d'efficacité de Gardasil des femmes aux adolescentes

Une étude clinique (Protocole 016) a comparé l'immunogénicité de Gardasil chez des filles de 10 à 15 ans à celle des femmes âgées de 16 à 23 ans. Un mois après la troisième dose, 99,1 à 100% des

vaccinés sont devenus séropositifs à tous les sérotypes du vaccin.

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

Tableau 6 : Comparaison des titres mesurés par cLIA chez filles âgés de 9 à 15 ans et chez les femmes âgées de 16-26 ans (population per protocol)

	Filles âgées de 9 à 15 ans (Protocoles 016 et 018)		Femmes âgées de 16 à 26 ans (Protocoles 013 et 015)	
	n	MGT (IC à 95%)	N	MGT (IC à 95%)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

MGT- Moyenne géométrique des titres en mMU/ml (mMU= milli-Merck units)

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

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

Extrapolation de l'efficacité de Gardasil des hommes aux adolescents

Trois études cliniques (protocoles 016, 018 et 020) ont été utilisées pour comparer l'immunogénicité de Gardasil observée chez les garçons de 9 à 15 ans à celle observée chez les hommes de 16 à 26 ans. Dans le groupe vacciné, 97,4 à 99,9% des sujets ont développé des anticorps à tous les sérotypes du vaccin un mois après l'administration de la troisième dose.

Le tableau 7 compare les Moyennes Géométriques des titres (MGT) d'anticorps anti-HPV 6, 11, 16 et 18 observées chez les garçons de 9 à 15 ans à celle observées chez les hommes de 16 à 26 ans un mois après la troisième dose.

Tableau 7: Comparaisons des titres d'anticorps mesurés par test cLIA chez les garçons âgés de 9 à 15 ans et les hommes âgés de 16 à 26 ans (population per protocole)

	Garçons âgés de 9 à 15-ans		Hommes âgés de 16-à 26 ans	
	n	GMT (IC à 95%)	n	GMT (IC à 95%)
HPV 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243, 2575)
HPV 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)

MGT- Moyenne Géométrique des titres en mMU/ml (mMU = milli-Merck units)

Les réponses en anticorps anti-HPV observées au 7^{ème} mois chez les garçons de 9 à 15 ans n'étaient pas inférieures aux réponses anti-HPV observées chez les hommes de 16 à 26 ans pour lesquels une efficacité a été établie dans les études de phase III. L'immunogénicité était corrélée à l'âge et, au septième mois le niveau d'anticorps anti-HPV était significativement plus élevé chez les sujets jeunes.

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

Persistance de la réponse immunitaire à Gardasil dans les études cliniques

Chez les femmes de 16 à 26 ans, le plus long suivi de la réponse immunitaire était celui du Protocole 007, où un pic de MGT d'anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 a été observé au 7^{ème} mois. Les MGT ont diminué jusqu'au 24^{ème} mois puis se sont stabilisées jusqu'au 60^{ème} mois au moins. La durée exacte de l'immunité après les 3 doses du schéma vaccinal n'a pas été établie.

A la fin des études cliniques de phase III chez les femmes de 16 à 26 ans, respectivement 90%, 95%, 98% et 60% des sujets ayant reçu Gardasil, dans la population d'immunogénicité per protocole, étaient séropositifs aux anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 mesurés par test cLIA.

Dans l'étude de phase III chez les femmes de 24 à 45 ans, après un suivi médian de 4,0 ans, respectivement 91,5%, 92,0%, 97,4% et 47,9% des sujets ayant reçu Gardasil, dans la population d'immunogénicité per protocole, étaient séropositifs aux anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 mesurés par test cLIA.

Dans l'étude de phase III conduite chez les hommes de 16 à 26 ans, après un suivi médian de 2,9 ans, respectivement 88,9%, 94,0%, 97,9% et 57,1% des sujets ayant reçu Gardasil dans la population d'immunogénicité per protocole, avaient développé des anticorps, anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 mesurés par test cLIA.

Lors du suivi à long terme chez les femmes de 16 à 45 ans et chez les hommes de 16 à 26 ans, les sujets qui étaient séronégatifs en fin d'étude aux HPV 6, HPV 11, HPV 16 et HPV 18 mesurés par test cLIA, étaient toujours protégés contre les maladies cliniques.

Existence d'une réponse anamnétique (mémoire immunitaire)

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

Sujet infectés par VIH

Une étude académique visant à documenter la tolérance et l'immunogénicité de Gardasil a été réalisée chez 126 sujets âgés de 7 à 12 ans infectés par le VIH (dont 96 ont reçu Gardasil). La séroconversion pour les quatre antigènes est survenue chez plus de 96 % des sujets. Les MGT étaient un peu plus faibles que celles rapportées dans d'autres études chez des sujets du même âge non infectés par le VIH. La signification clinique de cette réponse plus faible est inconnue. Le profil de tolérance était comparable à celui observé dans d'autres études chez des sujets non infectés par le VIH. La vaccination n'a pas eu d'impact sur le pourcentage des CD4 ou la charge virale VIH.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Non applicable.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

Gardasil, administré à des rats mâles avec la dose complète utilisée chez l'homme (120 mcg de protéines totales) n'a eu aucun effet sur la capacité de reproduction, incluant fécondité, nombre de spermatozoïdes et motilité des spermatozoïdes, et il n'y a pas eu des changements globaux ou histomorphologiques, liés au vaccin, sur les testicules, ainsi qu' aucun effet sur le poids des testicules.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

Pour l'adjuvant, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Utilisation des seringues préremplies

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

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

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

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

EU/1/06/357/003

EU/1/06/357/004

EU/1/06/357/005

EU/1/06/357/006

EU/1/06/357/007

EU/1/06/357/008

EU/1/06/357/019

EU/1/06/357/020

EU/1/06/357/021

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

Date de première autorisation: 20 septembre 2006

Date du dernier renouvellement: 22 septembre 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

A. FABRICANT(S) DU (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) d'origine biologique

Merck Sharp & Dohme Corp.
Sumneytown Pike
PO Box 4
West Point
Pennsylvania 19486
USA

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
Postbus 581
NL-2031 Haarlem
The Netherlands

La notice imprimée du médicament doit énoncer le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné.

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Systeme de pharmacovigilance

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présentée dans le module 1.8.1. de l'Autorisation de Mise sur le Marché, est en place et opérationnel avant que le produit ne soit placé sur le marché et pendant sa commercialisation.

Plan de Gestion du risque

Le titulaire de l'AMM s'engage à effectuer les études et les activités de pharmacovigilance supplémentaires détaillées dans le Plan de Pharmacovigilance, comme approuvé dans la version 7 du Plan de Gestion du Risque (PGR) présenté dans le module 1.8.2. du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché et en accord avec toute autre mise à jour ultérieure du PGR approuvée par le CHMP.

Conformément à la ligne directrice du CHMP sur les systèmes de gestion du risque pour les médicaments à usage humain, la mise à jour du PGR doit être soumise au même moment que le rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR). De plus, la mise à jour d'un PGR doit être soumise:

- quand une nouvelle information reçue peut avoir un impact sur l'actuel profil de sécurité, le

- plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation du risque
- dans les 60 jours suivant une étape-clé (de pharmacovigilance ou de minimisation du risque)
 - à la demande de l'Agence Européenne du Médicament

PSURs

Le titulaire de l'AMM devra soumettre des PSURs annuellement.

Libération officielle des lots : conformément à l'article 114 de la directive 2001/83/EC modifiée, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'état ou un laboratoire désigné à cet effet.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
TEXTE DE L'ETUI
Gardasil, suspension injectable – flacon unidose, boîte de 1, 10, 20**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 dose (0,5 ml) contient :

Protéine L1 d'HPV de type 6	20 µg
Protéine L1 d'HPV de type 11	40 µg
Protéine L1 d'HPV de type 16	40 µg
Protéine L1 d'HPV de type 18	20 µg

adsorbée sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (225 µg Al).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, L-histidine, polysorbate 80, borate de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable.
1 flacon unidose de 0,5 ml.
10 flacons unidoses de 0.5 ml chacun.
20 flacons unidoses de 0.5 ml chacun.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire (IM).
Bien agiter avant emploi.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/06/357/001 – boîte de 1
EU/1/06/357/002 – boîte de 10
EU/1/06/357/018 – boîte de 20

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
TEXTE SUR L'ETIQUETTE DU FLACON**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Gardasil, suspension injectable.
Voie IM.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose, 0,5 ml.

6. AUTRES

Sanofi Pasteur MSD SNC

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**TEXTE DE L'ETUI****Gardasil, suspension injectable – seringue préremplie sans aiguille, boîte de 1, 10, 20****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Gardasil, suspension injectable en seringue préremplie.

Vaccin Papillomavirus Humain [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbé).

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 dose (0,5 ml) contient :

Protéine L1 d'HPV de type 6 20 µg

Protéine L1 d'HPV de type 11 40 µg

Protéine L1 d'HPV de type 16 40 µg

Protéine L1 d'HPV de type 18 20 µg

adsorbée sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (225 µg Al).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, L-histidine, polysorbate 80, borate de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable en seringue préremplie.

1 seringue préremplie unidoses de 0,5 ml sans aiguille.

10 seringues préremplies unidoses de 0,5 ml sans aiguille.

20 seringues préremplies unidoses de 0,5 ml sans aiguille.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire (IM).

Bien agiter avant emploi.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Sanofi Pasteur MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

France

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

EU/1/06/357/003 – boîte de 1

EU/1/06/357/004 – boîte de 10

EU/1/06/357/019 – boîte de 20

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**TEXTE DE L'ETUI****Gardasil, suspension injectable – seringue préremplie avec 1 aiguille, boîte de 1, 10, 20****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Gardasil, suspension injectable en seringue préremplie.

Vaccin Papillomavirus Humain [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbé).

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 dose (0,5 ml) contient :

Protéine L1 d'HPV de type 6 20 µg

Protéine L1 d'HPV de type 11 40 µg

Protéine L1 d'HPV de type 16 40 µg

Protéine L1 d'HPV de type 18 20 µg

adsorbée sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (225 µg Al).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, L-histidine, polysorbate 80, borate de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable en seringue préremplie.

1 seringue préremplie unidoses de 0,5 ml avec 1 aiguille.

10 seringues préremplies unidoses de 0,5 ml avec 1 aiguille chacune.

20 seringues préremplies unidoses de 0,5 ml avec 1 aiguille chacune.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire (IM).

Bien agiter avant emploi.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Sanofi Pasteur MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

France

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

EU/1/06/357/005 – boîte de 1

EU/1/06/357/006 – boîte de 10

EU/1/06/357/020 – boîte de 20

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**TEXTE DE L'ETUI****Gardasil, suspension injectable – seringue préremplie avec 2 aiguilles, boîte de 1, 10, 20****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Gardasil, suspension injectable en seringue préremplie.

Vaccin Papillomavirus Humain [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbé).

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 dose (0,5 ml) contient :

Protéine L1 d'HPV de type 6 20 µg

Protéine L1 d'HPV de type 11 40 µg

Protéine L1 d'HPV de type 16 40 µg

Protéine L1 d'HPV de type 18 20 µg

adsorbée sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (225 µg Al).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, L-histidine, polysorbate 80, borate de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable en seringue préremplie.

1 seringue préremplie unidoses de 0,5 ml avec 2 aiguilles.

10 seringues préremplies unidoses de 0,5 ml avec 2 aiguilles chacune.

20 seringues préremplies unidoses de 0,5 ml avec 2 aiguilles chacune.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire (IM).

Bien agiter avant emploi.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

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

EU/1/06/357/007 – boîte de 1
EU/1/06/357/008 – boîte de 10
EU/1/06/357/021 – boîte de 20

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
TEXTE SUR L'ETIQUETTE DE LA SERINGUE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Gardasil, suspension injectable en seringue préremplie.

Voie IM.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP MM/AAAA

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose, 0,5 ml.

6. AUTRES

Sanofi Pasteur MSD SNC

**B. NOTICE
(flacon)**

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Gardasil, suspension injectable

Vaccin Papillomavirus Humain [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbé)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de vous faire vacciner ou de faire vacciner votre enfant.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Gardasil et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Gardasil
3. Comment Gardasil est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Gardasil
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE GARDASIL ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Gardasil est un vaccin. La vaccination par Gardasil a pour but de protéger contre les maladies provoquées par les Papillomavirus Humains (HPV) de types 6, 11, 16 et 18.

Ces maladies sont des cancers du col de l'utérus, des lésions précancéreuses de l'appareil génital féminin (col de l'utérus, vulve et vagin), et des verrues génitales chez les hommes et les femmes. Les HPV de types 16 et 18 sont responsables d'environ 70% des cancers du col de l'utérus et de 70% des lésions précancéreuses de la vulve et du vagin. Les HPV de types 6, 11, sont responsables d'environ 90% des verrues génitales.

Gardasil est destiné à prévenir ces maladies. Ce vaccin ne traite pas les maladies dues aux HPV. Gardasil n'a aucun effet chez les sujets qui ont déjà une infection persistante ou une maladie due à l'un des types HPV ciblé par le vaccin. Toutefois, chez les sujets qui sont déjà infectés par un ou plusieurs des types HPV ciblé par le vaccin, Gardasil peut toujours protéger contre les maladies dues aux autres types HPV du vaccin.

Gardasil ne peut pas provoquer les maladies contre lesquelles il protège.

Gardasil induit la production d'anticorps spécifiques et a montré, au cours des études cliniques, prévenir les maladies dues aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 chez les femmes de 16 à 45 ans et chez les hommes de 16 à 26 ans. Il induit aussi la production d'anticorps spécifiques chez les enfants et chez les adolescents âgés de 9 à 15 ans.

Gardasil doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE RECEVOIR GARDASIL

Ne recevez jamais Gardasil si :

- vous ou votre enfant êtes allergique (hypersensible) à l'une des substances actives ou à l'un des

autres composants contenus dans Gardasil (listés sous "les autres composants" – voir rubrique 6).

- vous ou votre enfant avez développé une réaction allergique suite à l'administration d'une dose de Gardasil.
- vous ou votre enfant souffrez d'une maladie avec fièvre élevée. Cependant une fièvre modérée ou une infection des voies respiratoires supérieures (par exemple un rhume) ne suffit pas à elle seule à retarder la vaccination.

Faites attention avec Gardasil

Informez votre médecin si vous ou votre enfant :

- présentez des troubles du saignement (une maladie faisant saigner plus que la normale), par exemple l'hémophilie,
- présentez un système immunitaire affaibli, par exemple dû à une anomalie génétique, à une infection par le VIH ou à des médicaments affaiblissant le système immunitaire.

Un évanouissement, parfois accompagné de chutes, peut survenir (surtout chez les adolescents) à la suite de toute injection avec une aiguille. Par conséquent, parlez-en à votre médecin ou infirmier(ère) si vous vous êtes évanoui lors d'une précédente injection.

Comme tout vaccin, Gardasil peut ne pas protéger 100% des personnes vaccinées.

Gardasil ne protège pas contre tous les types de Papillomavirus Humains. Par conséquent, des précautions appropriées doivent continuer à être prises contre les maladies sexuellement transmissibles.

Gardasil ne protège pas contre d'autres maladies non causées par le Papillomavirus Humain.

La vaccination ne remplace pas la nécessité de faire les frottis cervicaux de routine. Vous devez continuer à suivre les conseils de votre médecin concernant les frottis cervicaux et les mesures de prévention et de protection.

Autres informations importantes que vous ou votre enfant devez connaître sur Gardasil

La durée de protection n'est actuellement pas connue. Des études de suivi sur le long terme sont en cours pour déterminer si une dose de rappel sera nécessaire.

Prise d'autres médicaments

Gardasil peut être administré en même temps qu'un vaccin hépatite B ou un vaccin combiné de rappel diphtérique (d) et tétanique (T) ainsi que coquelucheux [acellulaire] (ca) et/ou poliomyélitique [inactivé] (P) (vaccins dTca, dTP, dTPca) à un site d'injection différent (une autre partie de votre corps, par exemple l'autre bras ou jambe) pendant la même visite.

Gardasil peut ne pas avoir un effet optimal si :

- il est utilisé avec des médicaments qui affaiblissent le système immunitaire.

Au cours d'études cliniques, les contraceptifs oraux (la pilule) ou d'autres types de contraceptifs n'ont pas réduit la protection conférée par Gardasil.

Si vous ou votre enfant avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance, parlez en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse et allaitement

Si la personne à vacciner est enceinte, souhaite être enceinte ou découvre qu'elle est enceinte au cours du schéma de vaccination, parlez-en à votre médecin.

Gardasil peut être administré à des femmes qui allaitent ou qui en ont l'intention.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

3. COMMENT GARDASIL EST ADMINISTRÉ

Gardasil est administré par voie injectable par votre médecin. Gardasil est destiné aux adolescent(e)s et aux adultes à partir de 9 ans. La personne à vacciner recevra trois doses du vaccin :

Première injection: à une date donnée

Deuxième injection: idéalement, 2 mois après la première injection

Troisième injection: idéalement, 6 mois après la première injection

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

La personne à vacciner doit recevoir les trois doses du schéma vaccinal sinon elle pourrait ne pas être totalement protégée.

Gardasil est injecté à travers la peau, dans le muscle (préférentiellement dans le muscle de la partie supérieure du bras ou de la cuisse).

Le vaccin ne doit pas être mélangé avec un autre vaccin ou solution dans la même seringue.

Si vous oubliez de prendre Gardasil

Si vous manquez une injection, votre médecin décidera quand administrer la dose manquante. Il est important que vous suiviez les instructions de votre médecin ou infirmier(ère) à propos des visites pour les doses suivantes. Si vous oubliez ou qu'il ne vous est pas possible de vous rendre chez votre médecin dans le temps imparti, demandez conseil à votre médecin. Lorsque vous avez reçu une première dose de Gardasil, les deux doses suivantes pour compléter le schéma de vaccination devront aussi être faites avec Gardasil, et non pas avec un autre vaccin HPV.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce vaccin, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les vaccins et les médicaments, Gardasil peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Les effets indésirables suivants peuvent être observés après l'administration de Gardasil :

Très fréquemment (plus de 1 patient sur 10), des effets indésirables au site d'injection incluant : douleur, gonflement et rougeur. Des maux de tête ont également été observés.

Fréquemment (plus de 1 patient sur 100), des effets indésirables au site d'injection incluant : ecchymose, démangeaisons, douleur des membres. De la fièvre et des nausées ont aussi été rapportées.

Rarement (moins de 1 patient sur 1000), urticaire.

Très rarement (moins de 1 patient sur 10 000), des difficultés à respirer (bronchospasme) ont été rapportées.

Lors de l'administration concomitante de Gardasil avec un vaccin combiné de rappel diphtérique, tétanique, coquelucheux [acellulaire] et poliomyélitique [inactivé] pendant la même visite, il y a eu plus de maux de tête et de gonflements au site d'injection.

Les effets indésirables rapportés durant la commercialisation incluent :

Des évanouissements, parfois accompagnés de tremblements ou raideurs importantes, ont été rapportés. Bien que les cas d'évanouissement soient peu fréquents, les patients devraient rester en observation durant les 15 minutes suivant l'injection du vaccin HPV.

Des réactions allergiques pouvant inclure des difficultés respiratoires, une respiration sifflante (bronchospasme), de l'urticaire et des éruptions cutanées ont été rapportées. Certaines de ces réactions ont été sévères.

Comme avec d'autres vaccins, les effets indésirables qui ont été rapportés en utilisation courante incluent : gonflement des ganglions (cou, aisselle ou aine), syndrome de Guillain-Barré (faiblesse musculaire, sensations anormales, picotements dans les bras, les jambes et le haut du corps), vertiges, vomissements, douleur des articulations, muscles endoloris, fatigue ou faiblesse inhabituelle, frissons, sensation générale de malaise, saignements ou ecchymoses plus facilement qu'en temps normal, et infection de la peau au site d'injection.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si des effets deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER GARDASIL

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Gardasil après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette du flacon et de l'emballage extérieur (après EXP). La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Si vous avez des questions supplémentaires sur Gardasil après lecture de cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Que contient Gardasil

Les substances actives sont : des protéines non infectieuses hautement purifiées de chaque type du Papillomavirus Humain (6, 11, 16 et 18).

1 dose (0,5 ml) contient environ :

Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 6^{2,3} 20 microgrammes

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

¹ Papillomavirus Humain = HPV.

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

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

Les autres composants sont :

Chlorure de sodium, L-histidine, polysorbate 80, borate de sodium et eau pour préparations injectables.

Qu'est ce que Gardasil et contenu de l'emballage extérieur

1 dose de Gardasil, suspension injectable, contient 0,5 ml.

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

Gardasil est disponible en boîtes de 1, 10 ou 20 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, France

Fabricant : Merck Sharp and Dohme, B. V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32.2.726.95.84	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
България, Česká republika, Eesti, France, Hrvatska, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	Nederland Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00
Danmark Sanofi Pasteur MSD Tlf: +45 23 32 69 29	Norge Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.67.50.50.20
Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940	Österreich Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.890.34.91.14
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	Portugal Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50

Ελλάδα BIANEE A.E., Τηλ: +30.210.8009111	Suomi/Finland Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600	Sverige Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60
Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	United Kingdom Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44 1628 785 291
Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11	

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Le vaccin doit être utilisé comme il est fourni ; aucune dilution ni reconstitution n'est nécessaire. La dose entière recommandée du vaccin doit être utilisée.

Bien agiter avant utilisation. Une agitation minutieuse immédiatement avant l'administration est nécessaire pour maintenir le vaccin en suspension.

Les médicaments injectés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement pour mettre en évidence la présence de particules et d'une décoloration avant administration. Le vaccin ne doit pas être utilisé si des particules étrangères sont présentes ou s'il apparaît décoloré.

B2. NOTICE
(seringue pré-remplie)

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

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

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de vous faire vacciner ou de faire vacciner votre enfant.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Gardasil et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Gardasil
3. Comment Gardasil est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Gardasil
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE GARDASIL ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Gardasil est un vaccin. La vaccination par Gardasil a pour but de protéger contre les maladies provoquées par les Papillomavirus Humains (HPV) de types 6, 11, 16 et 18.

Ces maladies sont des cancers du col de l'utérus, des lésions précancéreuses de l'appareil génital féminin (col de l'utérus, vulve et vagin), et des verrues génitales chez les hommes et les femmes. Les HPV de types 16 et 18 sont responsables d'environ 70% des cancers du col de l'utérus et de 70% des lésions précancéreuses de la vulve et du vagin. Les HPV de types 6, 11, sont responsables d'environ 90% des verrues génitales.

Gardasil est destiné à prévenir ces maladies. Ce vaccin ne traite pas les maladies dues aux HPV. Gardasil n'a aucun effet chez les sujets qui ont déjà une infection persistante ou une maladie due à l'un des types HPV ciblé par le vaccin. Toutefois, chez les sujets qui sont déjà infectés par un ou plusieurs des types HPV ciblé par le vaccin, Gardasil peut toujours protéger contre les maladies dues aux autres types HPV du vaccin.

Gardasil ne peut pas provoquer les maladies contre lesquelles il protège.

Gardasil induit la production d'anticorps spécifiques et a montré, au cours des études cliniques, prévenir les maladies dues aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 chez les femmes de 16 à 45 ans et chez les hommes de 16 à 26 ans. Il induit aussi la production d'anticorps spécifiques chez les enfants et chez les adolescents âgés de 9 à 15 ans.

Gardasil doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE RECEVOIR GARDASIL

Ne recevez jamais Gardasil si

- vous ou votre enfant êtes allergique (hypersensible) à l'une des substances actives ou à l'un des

autres composants contenus dans Gardasil (listés sous "les autres composants" – voir rubrique 6).

- vous ou votre enfant avez développé une réaction allergique suite à l'administration d'une dose de Gardasil.
- vous ou votre enfant souffrez d'une maladie avec fièvre élevée. Cependant une fièvre modérée ou une infection des voies respiratoires supérieures (par exemple un rhume) ne suffit pas à elle seule à retarder la vaccination.

Faites attention avec Gardasil

Informez votre médecin si vous ou votre enfant :

- présentez des troubles du saignement (une maladie faisant saigner plus que la normale), par exemple l'hémophilie,
- présentez un système immunitaire affaibli, par exemple dû à une anomalie génétique, à une infection par le VIH ou à des médicaments affaiblissant le système immunitaire.

Un évanouissement, parfois accompagné de chutes, peut survenir (surtout chez les adolescents) à la suite de toute injection avec une aiguille. Par conséquent, parlez-en à votre médecin ou infirmier(ère) si vous vous êtes évanoui lors d'une précédente injection.

Comme tout vaccin, Gardasil peut ne pas protéger 100% des personnes vaccinées.

Gardasil ne protège pas contre tous les types de Papillomavirus Humains. Par conséquent, des précautions appropriées doivent continuer à être prises contre les maladies sexuellement transmissibles.

Gardasil ne protège pas contre d'autres maladies non causées par le Papillomavirus Humain.

La vaccination ne remplace pas la nécessité de faire les frottis cervicaux de routine. Vous devez continuer à suivre les conseils de votre médecin concernant les frottis cervicaux et les mesures de prévention et de protection.

Autres informations importantes que vous ou votre enfant devez connaître sur Gardasil

La durée de protection n'est actuellement pas connue. Des études de suivi sur le long terme sont en cours pour déterminer si une dose de rappel sera nécessaire.

Prise d'autres médicaments

Gardasil peut être administré en même temps qu'un vaccin hépatite B ou un vaccin combiné de rappel diphtérique (d) et tétanique (T) ainsi que coquelucheux [acellulaire] (ca) et/ou poliomyélitique [inactivé] (P) (vaccins dTca, dTP, dTPca) à un site d'injection différent (une autre partie de votre corps, par exemple l'autre bras ou jambe) pendant la même visite.

Gardasil peut ne pas avoir un effet optimal si :

- il est utilisé avec des médicaments qui affaiblissent le système immunitaire.

Au cours d'études cliniques, les contraceptifs oraux (la pilule) ou d'autres types de contraceptifs n'ont pas réduit la protection conférée par Gardasil.

Si vous ou votre enfant avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance, parlez en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse et allaitement

Si la personne à vacciner est enceinte, souhaite être enceinte ou découvre qu'elle est enceinte au cours du schéma de vaccination, parlez-en à votre médecin.

Gardasil peut être administré à des femmes qui allaitent ou qui en ont l'intention.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

3. COMMENT GARDASIL EST ADMINISTRÉ

Gardasil est administré par voie injectable par votre médecin. Gardasil est destiné aux adolescent(e)s et aux adultes à partir de 9 ans. La personne à vacciner recevra trois doses du vaccin :

Première injection: à une date donnée

Deuxième injection: idéalement, 2 mois après la première injection

Troisième injection: idéalement, 6 mois après la première injection

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

La personne à vacciner doit recevoir les trois doses du schéma vaccinal sinon elle pourrait ne pas être totalement protégée.

Gardasil est injecté à travers la peau, dans le muscle (préférentiellement dans le muscle de la partie supérieure du bras ou de la cuisse).

Le vaccin ne doit pas être mélangé avec un autre vaccin ou solution dans la même seringue.

Si vous oubliez de prendre Gardasil

Si vous manquez une injection, votre médecin décidera quand administrer la dose manquante. Il est important que vous suiviez les instructions de votre médecin ou infirmier(ère) à propos des visites pour les doses suivantes. Si vous oubliez ou qu'il ne vous est pas possible de vous rendre chez votre médecin dans le temps imparti, demandez conseil à votre médecin. Lorsque vous avez reçu une première dose de Gardasil, les deux doses suivantes pour compléter le schéma de vaccination devront aussi être faites avec Gardasil, et non pas avec un autre vaccin HPV.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce vaccin, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les vaccins et les médicaments, Gardasil peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Les effets indésirables suivants peuvent être observés après l'administration de Gardasil :

Très fréquemment (plus de 1 patient sur 10), des effets indésirables au site d'injection incluant : douleur, gonflement et rougeur. Des maux de tête ont également été observés.

Fréquemment (plus de 1 patient sur 100), des effets indésirables au site d'injection incluant : ecchymose, démangeaisons, douleur des membres. De la fièvre et des nausées ont aussi été rapportées.

Rarement (moins de 1 patient sur 1000), urticaire.

Très rarement (moins de 1 patient sur 10 000), des difficultés à respirer (bronchospasme) ont été rapportées.

Lors de l'administration concomitante de Gardasil avec un vaccin combiné de rappel diphtérique, tétanique, coquelucheux [acellulaire] et poliomyélitique [inactivé] pendant la même visite, il y a eu plus de maux de tête et de gonflements au site d'injection.

Les effets indésirables rapportés durant la commercialisation incluent :

Des évanouissements, parfois accompagnés de tremblements ou raideurs importantes, ont été rapportés. Bien que les cas d'évanouissement soient peu fréquents, les patients devraient rester en observation durant les 15 minutes suivant l'injection du vaccin HPV.

Des réactions allergiques pouvant inclure des difficultés respiratoires, une respiration sifflante (bronchospasme), de l'urticaire et des éruptions cutanées ont été rapportées. Certaines de ces réactions ont été sévères.

Comme avec d'autres vaccins, les effets indésirables qui ont été rapportés en utilisation courante incluent : gonflement des ganglions (cou, aisselle ou aine), syndrome de Guillain-Barré (faiblesse musculaire, sensations anormales, picotements dans les bras, les jambes et le haut du corps), vertiges, vomissements, douleur des articulations, muscles endoloris, fatigue ou faiblesse inhabituelle, frissons, sensation générale de malaise, saignements ou ecchymoses plus facilement qu'en temps normal et infection de la peau au site d'injection.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si des effets deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER GARDASIL

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Gardasil après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette de la seringue et de l'emballage extérieur (après EXP). La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Si vous avez des questions supplémentaires sur Gardasil après lecture de cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Que contient Gardasil

Les substances actives sont : des protéines non infectieuses hautement purifiées de chaque type du Papillomavirus Humain (6, 11, 16 et 18).

1 dose (0,5 ml) contient environ :

Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 6^{2,3} 20 microgrammes

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

¹ Papillomavirus Humain = HPV.

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

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

Les autres composants sont :

Chlorure de sodium, L-histidine, polysorbate 80, borate de sodium et eau pour préparations injectables.

Qu'est ce que Gardasil et contenu de l'emballage extérieur

1 dose de Gardasil contient 0,5 ml de suspension injectable.

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

Gardasil est disponible en boîtes de 1, 10 ou 20 seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, France

Fabricant : Merck Sharp and Dohme, B. V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32.2.726.95.84	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
България , Česká republika, Eesti, France, Hrvatska, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	Nederland Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00
Danmark Sanofi Pasteur MSD Tlf: +45 23 32 69 29	Norge Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.67.50.50.20
Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940	Österreich Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.890.34.91.14
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	Portugal Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50

Ελλάδα BIANEE A.E., Τηλ: +30.210.8009111	Suomi/Finland Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600	Sverige Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60
Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	United Kingdom Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44 1628 785 291
Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11	

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

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

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