



GARDASIL®

Vaccin Papillomavirus Humain
Types 6,11,16,18
Recombinant, adsorbé

1^{er} vaccin indiqué dans la prévention du cancer du col de l'utérus

Gardasil® est le premier vaccin Papillomavirus Humain quadrivalent pour la prévention :

- du cancer du col de l'utérus*,
- des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3),
- des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3),
et des verrues génitales externes (condylomes acuminés).

du au Papillomavirus Humain de types 6, 11, 16 et 18

Sanofi Pasteur MSD s'investit dans une stratégie globale de prévention contre le cancer du col de l'utérus et s'engage aux côtés des professionnels de santé à informer les femmes sur l'ensemble des moyens de prévention du cancer du col de l'utérus.

* lié aux types 16 et 18

Avis du Comité Technique des Vaccinations et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, Section des maladies transmissibles, relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18 (Séance du 9 mars 2007, www.sante.gouv.fr) :

Le CTV et le CSHPF recommandent :

- la vaccination des jeunes filles de 14 ans ;
- que le vaccin soit également proposé aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle.

La vaccination n'est pas efficace en prévention d'environ 30 % des cancers du col de l'utérus.

La vaccination ne se substitue pas au dépistage par frottis qui doit donc être maintenu selon les recommandations, y compris chez les femmes vaccinées.




sanofi pasteur MSD
Les vaccins pour la vie

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

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : 1 dose (0,5 ml) contient environ : Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 6^{2,3} : 20 microgrammes, Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 11^{2,3} : 40 microgrammes, Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 16^{2,3} : 40 microgrammes, Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 18^{2,3} : 20 microgrammes, (1) Papillomavirus Humain = HPV, (2) Protéine L1 sous la forme de pseudo particules virales produites sur des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (souche 1895)) par la technique de l'ADN recombinant, (3) adsorbée sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al: 225 microgrammes) comme adjuvant. **Excipients** : Chlorure de sodium, L-histidine, Polysorbate 80, Borate de sodium, eau pour préparations injectables. **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. **DONNEES CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : Gardasil est un vaccin pour la prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3), des cancers du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dus aux Papillomavirus Humains (HPV) de types 6, 11, 16 et 18. L'indication est fondée sur la démonstration de l'efficacité de Gardasil chez les femmes adultes de 16 à 26 ans et sur la démonstration de l'immunogénéité de Gardasil chez les enfants et adolescents de 9 à 15 ans. L'efficacité protectrice n'a pas été évaluée chez les sujets de sexe masculin (voir Propriétés pharmacodynamiques). **Gardasil doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.** **Posologie et mode d'administration** : Le schéma de primovaccination comprend 3 doses de 0,5 ml administrées selon le schéma suivant : 0, 2, 6 mois. Si un autre schéma de vaccination s'avère nécessaire, la deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie. Population pédiatrique : Gardasil n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 9 ans en raison de l'insuffisance de données d'immunogénéité, de tolérance et d'efficacité (voir Propriétés pharmacodynamiques). 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 et par conséquent, ne sont pas recommandées (voir Précautions particulières d'élimination et manipulation). **Contre-indications** : Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin. Les sujets ayant présenté des symptômes indiquant une hypersensibilité après l'administration d'une dose de Gardasil ne doivent pas recevoir d'autres doses de Gardasil. L'administration de Gardasil doit être différée chez les individus souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère. Cependant, la présence d'une infection mineure, comme une infection modérée des voies respiratoires supérieures ou une fièvre peu élevée, n'est pas une contre-indication à la vaccination. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : Comme avec tous les vaccins injectables, un traitement médical approprié doit toujours être disponible immédiatement, en raison de rares réactions anaphylactiques survenant après l'administration du vaccin. Comme tous les vaccins, Gardasil peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés. De plus, Gardasil protège uniquement contre les maladies provoquées par les HPV de types 6, 11, 16 et 18. Par conséquent, les mesures de précaution appropriées vis-à-vis des maladies sexuellement transmissibles doivent continuer à être prises. Gardasil n'a pas démontré d'effet thérapeutique. Le vaccin n'est donc pas indiqué pour le traitement du cancer du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade du col de l'utérus, de la vulve et du vagin ou des verrues génitales. De la même façon, Gardasil n'est pas destiné à prévenir la progression de lésions préexistantes autres associées aux HPV. La vaccination ne remplace pas les tests de dépistage de routine du cancer du col de l'utérus. Etant donné qu'aucun vaccin n'est efficace à 100%, que Gardasil ne protège pas contre les types d'HPV non contenus dans le vaccin ou contre des infections déjà existantes dues aux HPV, le dépistage en routine du cancer du col de l'utérus reste très important et doit se faire selon les recommandations locales. Il n'y a pas de données sur l'utilisation de Gardasil chez les sujets qui présentent une altération de la réponse immunitaire. Les sujets ayant une réponse immunitaire altérée suite à l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur puissant, une anomalie génétique, une infection due au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), ou pour d'autres causes, peuvent ne pas répondre au vaccin. Ce vaccin doit être administré avec prudence chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou tout trouble de la coagulation en raison de l'apparition possible d'un saignement chez ces sujets lors de l'administration par voie intramusculaire. La durée de protection n'est actuellement pas connue. Une efficacité protectrice persistante a été observée pendant 4,5 ans après une vaccination complète en 3 doses. Des études de suivi à long terme sont en cours (voir Propriétés pharmacodynamiques). **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction** : Dans toutes les études cliniques, les sujets qui avaient reçu des immunoglobulines ou des produits dérivés du sang au cours des 6 mois précédant la première dose du vaccin ont été exclus. **Utilisation avec d'autres vaccins** : L'administration concomitante (mais, pour les vaccins injectables, en des sites d'injection différents) de Gardasil et d'un vaccin hépatite B (recombinant) n'a pas modifié la réponse immunitaire vis-à-vis des types d'HPV. Les taux de séroprotection (proportion de sujets atteignant un titre d'anti-HBs ≥ 10 mIU/ml) n'ont pas été modifiés (96,5% pour la vaccination concomitante et 97,5% pour le vaccin hépatite B lorsqu'il est administré seul). Les moyennes géométriques des titres d'anticorps anti-HBs étaient inférieures lors de la co-administration, mais la signification clinique de cette observation n'est pas connue. L'administration concomitante de Gardasil et d'autres vaccins que le vaccin (recombinant) de l'hépatite B n'a pas été étudiée. **Utilisation avec des contraceptifs hormonaux** : Dans les études cliniques, 57,5% des femmes (âgées de 16 à 26 ans) et ayant reçu Gardasil ont pris des contraceptifs hormonaux. L'utilisation de contraceptifs hormonaux ne semble pas modifier la réponse immunitaire à Gardasil. **Grossesse et allaitement** : Aucune étude spécifique n'a été conduite chez la femme enceinte. Cependant, lors du programme de développement clinique, 2 266 femmes ont déclaré au moins une grossesse (vaccin = 1 115 vs. placebo = 1 151). De manière générale, les grossesses avec une issue défavorable ont été comparables en proportion entre les sujets ayant reçu Gardasil et les sujets ayant reçu le placebo. Pour les grossesses avec un début estimé dans les 30 jours suivant la vaccination, 5 cas d'anomalies congénitales ont été observés dans le groupe Gardasil contre 0 cas dans le groupe placebo. Au contraire, pour les grossesses ayant débuté plus de 30 jours après la vaccination, 10 cas d'anomalies congénitales ont été observés dans le groupe Gardasil contre 16 cas dans le groupe placebo. Les anomalies congénitales observées étaient de nature similaire à celles qui sont généralement observées chez les femmes âgées de 16 à 26 ans. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir Données de sécurité précliniques). Aucun signal relatif à la sécurité du vaccin n'a été détecté lors de l'administration de Gardasil pendant la grossesse. Cependant, les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Gardasil pendant la grossesse. La vaccination doit donc être reportée après le terme de la grossesse. Au cours des essais cliniques, un total de 995 mères allaitant ont 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'immunogénéité était comparable chez les mères allaitant et les femmes n'allaitant pas pendant l'administration du vaccin. Gardasil peut être administré chez les femmes qui allaitent. **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. **Effets indésirables** : Dans 5 études cliniques (dont 4 contrôlées contre placebo), les sujets ont reçu Gardasil ou le placebo le jour de leur inclusion et approximativement 2 mois et 6 mois plus tard. Peu de sujets (0,2%) sont sortis d'étude en raison d'effets indésirables. La tolérance a été évaluée soit sur toute la population de l'étude (4 études) soit sur un sous-groupe prédéfini de la population de l'étude (1 étude) en utilisant des carnets de surveillance pendant 14 jours après chaque injection de Gardasil ou du placebo. 6 160 sujets ayant reçu Gardasil (5 088 femmes âgées de 9 à 26 ans et 1 072 garçons âgés de 9 à 15 ans lors de l'inclusion) et 4 064 sujets ayant reçu le placebo ont été suivis à l'aide de carnets de surveillance. Chez les sujets ayant reçu Gardasil, les effets indésirables liés au vaccin, mentionnés ci-dessous, ont été observés soit à une fréquence d'au moins 1%, soit à une fréquence plus importante que celle qui a été observée chez les sujets ayant reçu le placebo. Ils sont classés en fonction de leur fréquence selon la convention suivante : [Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/100$), Peu fréquent ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10 000$, $< 1/1 000$), Très rare ($< 1/10 000$), y compris cas isolés]. • **Troubles généraux et anomalies liées au site d'administration** : Très fréquent : fièvre. Très fréquent : au site d'injection : érythème, douleur, gonflement. Fréquent : au site d'injection : saignement, prurit. De plus, au cours des études cliniques, des effets indésirables qui ont été jugés par l'investigateur en relation avec le vaccin ou avec le placebo, ont été

observés à des fréquences inférieures à 1% : • *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : Très rare : bronchospasme. • *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : Rare : urticaire. Sept cas (0,06%) d'urticaire ont été rapportés dans le groupe Gardasil et 17 cas (0,18%) dans le groupe placebo contenant l'adjuvant. Dans les études cliniques, les sujets faisant l'objet d'un suivi de tolérance ont rapporté tous les nouveaux événements médicaux pendant une période allant jusqu'à 4 ans. Parmi les 11 813 sujets ayant reçu Gardasil et les 9 701 sujets ayant reçu le placebo, 8 cas d'arthrites non spécifiques ont été rapportés, 6 dans le groupe Gardasil et 2 dans le groupe placebo. **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.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : Vaccin Viral, code ATC : J07BM01. **Mécanisme d'action** : Gardasil est un vaccin 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. Pour ce qui concerne les types d'HPV contenus dans le vaccin : • Les HPV de types 16 et 18 sont responsables d'environ 70% des cas de dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3) et des cas d'adénocarcinomes *in situ* (AIS), et d'environ 70% des cas de dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) chez les femmes jeunes. Les HPV de types 16 et 18 sont également responsables de la majorité des lésions malpighiennes de haut grade du vagin (VaIN 2/3). Les autres types d'HPV non contenus dans le vaccin sont responsables de 20 à 30% des autres cas de CIN 2/3, de VIN 2/3 et de VaIN 2/3. Le CIN 3 est un précurseur immédiat reconnu du cancer invasif du col de l'utérus. Le VIN 3 est un facteur de risque important pour le développement du cancer de la vulve chez les jeunes femmes infectées par des types d'HPV carcinogènes. • Les HPV de types 6 et 11 sont responsables d'environ 90% des cas de condylomes acuminés. • Les HPV de types 6, 11, 16, et 18 sont responsables de 35 à 50% des cas de CIN 1, ou de dysplasies de bas grade du col de l'utérus. **Etudes cliniques** : L'efficacité de Gardasil a été évaluée au cours de 4 études cliniques contrôlées contre placebo, en double aveugle, randomisées, de phase II et III incluant au total 20 541 femmes âgées de 16 à 26 ans qui ont été incluses et vaccinées sans dépistage préalable d'une infection aux HPV. Les critères d'évaluation d'efficacité principaux étaient les lésions de la vulve et du vagin (verruës génitales, VIN, VaIN) et les CIN de tout grade (Protocole 013 ou FUTURE I) dus aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18, les CIN 2/3 et les AIS dus aux HPV de types 16 ou 18 (Protocole 015 ou FUTURE II), les infections persistantes dues aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 (Protocole 007), et les infections persistantes dues au HPV de type 16 (Protocole 005). Les néoplasies intra-épithéliales du col de l'utérus (CIN) de grade 2/3 (dysplasie modérée à dysplasie de haut grade) ont été utilisées comme marqueurs de substitution du cancer du col de l'utérus. **Efficacité prophylactique** : Les analyses principales d'efficacité ont été conduites dans la population d'efficacité per protocole (PPE pour *Per Protocol Efficacy*) (n = 3 doses du schéma de vaccination dans l'année suivant l'inclusion, pas de déviation majeure au protocole d'étude et sujets n'ayant jamais été infectés par l'un ou les type(s) d'HPV concerné(s) avant la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (7^e mois)). L'efficacité a été mesurée à partir de la visite du 7^e mois. Au total, 73% des sujets n'avaient jamais été infectés (test PCR négatif et sujets séronégatifs) par aucun des 4 types d'HPV au moment de l'inclusion. **Efficacité chez les sujets non infectés par l'un ou les type(s) d'HPV contenu(s) dans le vaccin** : Les résultats d'efficacité selon les critères d'évaluation dans la population per-protocole sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Analyse de l'efficacité de Gardasil en prévention des CIN 2/3 et des condylomes acuminés dans la population PPE

	Gardasil		Placebo		% Efficacité (IC à 95%)
	n	Nombre de cas	n	Nombre de cas	
CIN 2/3 ou AIS dus aux HPV de types 16 ou 18					
Protocole 005*	755	0	750	12	100,0 (65,1 - 100,0)
Protocole 007	231	0	230	1	100,0 (<0,0 - 100,0)
Protocole 013	2200	0	2222	19	100,0 (78,5 - 100,0)
Protocole 015	5301	0	5258	21	100,0 (80,9 - 100,0)
<i>Protocoles combinés</i>	8487	0	8460	53	100,0 (92,9 - 100,0)
Condylomes acuminés dus aux HPV de types 6/11/16/18					
Protocole 007	235	0	233	3	100,0 (<0 - 100,0)
Protocole 013	2261	0	2279	29	100,0 (86,4 - 100,0)
Protocole 015	5401	1	5387	59	98,3 (90,2 - 100,0)
<i>Protocoles combinés</i>	7897	1	7899	91	98,9 (93,7 - 100,0)

* Composant VLP L1 du HPV de type 16 de Gardasil seul évalué

L'efficacité de Gardasil en prévention des CIN (1, 2, 3) ou des AIS dus aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 (critère principal d'évaluation) était de 100% (IC à 95% : 87,4 - 100,0) dans le Protocole 013, et de 95,2% (IC à 95% : 87,2 - 98,7) dans les protocoles combinés. L'efficacité de Gardasil en prévention des CIN 1 dus aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 était de 100% (IC à 95% : 84,1 - 100,0) dans le Protocole 013 et de 93,1% (IC à 95% : 81,4 - 98,2) dans les protocoles combinés. Dans l'analyse combinée (Protocoles 007, 013, 015), l'efficacité de Gardasil en prévention des lésions de haut grade de la vulve (VIN 2/3) dues aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 était de 100% (IC à 95% : 41,4 - 100,0). L'efficacité du vaccin en prévention des lésions de haut grade du vagin (VaIN 2/3) n'était pas statistiquement significative. Au total, il y a eu 8 cas de VIN 2/3 et 5 cas de VaIN 2/3, tous sont survenus dans le groupe placebo. Sur la base de la définition d'une infection persistante égale à 12

mois (c'est-à-dire au moins 2 échantillons positifs prélevés dans un intervalle de 12 mois minimum), l'efficacité en prévention des infections persistantes dues au HPV de type 16 était de 93,3% (IC à 95% : 79,1 - 98,7) dans le Protocole 005. Dans le Protocole 007, l'efficacité de Gardasil en prévention des infections persistantes dues aux HPV de types 16 ou 18 était de 100% (IC à 95% : 43,3 - 100,0). Il y a eu 6 cas d'infection persistante à HPV 16 et 2 cas d'infection persistante à HPV 18, tous dans le groupe placebo. Efficacité chez les sujets avec une infection antérieure ou en cours : Il n'a pas été démontré de protection contre la maladie due aux types d'HPV pour lesquels les sujets étaient PCR positif et/ou séropositifs à l'inclusion. Cependant, les sujets qui étaient déjà infectés avant la vaccination par un ou plusieurs types d'HPV du vaccin ont été protégés des manifestations cliniques dues aux autres types vaccinaux. Pour ce qui concerne la population en intention de traiter (ITT) modifiée, définie comme les femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin quel que soit leur statut HPV au Jour 1 et en comptant les cas à partir du mois suivant la première dose, les résultats sont résumés dans le Tableau 2. Cette population est un reflet à l'inclusion de la population générale des femmes quant à la prévalence des infections et des maladies dues aux HPV.

Tableau 2 : Efficacité de Gardasil dans la population ITT modifiée quel que soit leur statut HPV initial

Critères d'évaluation	Gardasil ou vaccin HPV 16 L1 VLP		Placebo		% Réduction (IC à 95%)
	N	Cas	N	Cas	
CIN 2/3 ou AIS dus aux HPV de types 16 /18 #	9831	122	9896	201	39,0 (23,3 - 51,7)
VIN 2/3 dus aux HPV de types 16/18 *	8954	7	8962	18	61,0 (2,1 - 86,2)
Condylomes acuminés dus aux HPV de types 6/11/16/18 *	8954	58	8962	184	68,5 (57,5 - 77,0)

Protocoles combinés 005, 007, 013 et 015

* Protocoles combinés 007, 013 et 015

L'efficacité de Gardasil en prévention des CIN (1, 2, 3) ou des AIS dus aux HPV de types 6, 11, 16, 18 était de 46,4% (IC à 95% : 35,2 - 55,7) dans la population ITT modifiée. 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. Immunogénicité : Mesures de la réponse immunitaire : Le taux minimum d'anticorps protecteur n'a pas été défini pour les vaccins HPV. L'immunogénicité de Gardasil a été évaluée chez 8 915 femmes âgées de 18 à 26 ans (Gardasil n = 4 666 ; placebo n = 4 249), et 3 400 filles (Gardasil n = 1 471 ; placebo n = 583) et garçons (Gardasil n = 1 071 ; placebo n = 275) âgés de 9 à 17 ans. Des tests immunologiques spécifiques, de type cLIA (pour competitive Luminex-based Immunoassay), utilisant des références spécifiques à chaque type ont été utilisés pour évaluer l'immunogénicité de chaque type d'HPV du vaccin. Ce test mesure les anticorps dirigés contre les épitopes neutralisants de chaque type d'HPV. Réponses immunitaires à Gardasil : Au total, respectivement 99,9%, 99,8%, 99,8%, et 99,6% des sujets ayant reçu Gardasil ont développé des anticorps anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 un mois après la troisième dose dans tous les groupes d'âge étudiés. Gardasil a induit, un mois après la troisième dose, une moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps anti-HPV élevée dans tous les groupes d'âge étudiés. Les titres d'anticorps anti-HPV chez les sujets du groupe placebo qui ont éliminé une infection à HPV (sujets séropositifs et test PCR négatif) étaient beaucoup plus faibles que ceux qui ont été induits par le vaccin. De plus, les titres d'anticorps anti-HPV observés chez les vaccinés sont restés élevés lors du suivi à long terme des études de phase III. Extrapolation des données de l'efficacité de Gardasil des jeunes femmes adultes aux jeunes adolescents : Une étude clinique (Protocole 016) a comparé l'immunogénicité de Gardasil chez des garçons et des filles de 10 à 15 ans à celle des jeunes femmes âgées de 16 à 23 ans. Un mois après la troisième dose, 99,1 à 100% des vaccinés sont devenus séropositifs à tous les sérotypes du vaccin. Le tableau 3 compare les MGT d'anticorps anti-HPV 6, 11, 16 et 18 un mois après la troisième dose chez les garçons et les filles âgés de 9 à 15 ans à ceux des jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans.

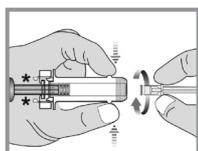
Tableau 3 : Comparaison des titres d'anticorps mesurés par cLIA chez les garçons et les filles âgés de 9 à 15 ans et chez les femmes âgées de 16-26 ans (population per protocol)

	Garçons âgés de 9 à 15 ans (Protocoles 016 et 018)		Filles âgées de 9 à 15 ans (Protocoles 016 et 018)		Femmes âgées de 16 à 26 ans (Protocoles 013 et 015)	
	n	MGT (IC à 95%)	n	MGT (IC à 95%)	n	MGT (IC à 95%)
HPV 6	901	1038 (975, 1105)	927	931 (877, 989)	2827	542 (527, 559)
HPV 11	901	1392 (1304, 1485)	927	1306 (1226, 1390)	2827	766 (741, 793)
HPV 16	900	6091 (5640, 6579)	929	4945 (4584, 5335)	2707	2314 (2206, 2427)
HPV 18	905	1359 (1256, 1470)	932	1046 (971, 1127)	3040	461 (444, 478)

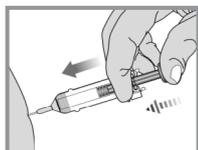
MGT: Moyenne géométrique des titres en mMU/ml (mMU= milli-Merck units)

Les réponses anticorps anti-HPV observées au cours du 7^e mois chez les garçons et les filles âgés de 9 à 15 ans n'étaient pas inférieures à celles qui étaient observées chez les femmes âgées de 16 à 26 ans pour lesquelles l'efficacité a été établie au cours des études de phase III. L'immunogénicité était liée à l'âge : les titres d'anticorps anti-HPV au 7^e mois étaient significativement plus élevés chez les sujets âgés de moins de 12 ans que les titres chez les sujets plus âgés. L'efficacité de Gardasil chez les filles âgées de 9 à 15 ans a été déduite de ces données d'immunogénicité. L'immunogénicité et la tolérance de Gardasil ont été démontrées chez les garçons âgés de 9 à 15 ans. L'efficacité protectrice n'a pas été évaluée chez les sujets de sexe masculin. Persistance : Dans le Protocole 007, un pic de MGT d'anticorps anti-HPV pour les types 6, 11, 16 et 18 a été observé au 7^e mois. Les MGT ont diminué jusqu'au 24^e mois puis se sont stabilisées jusqu'au 60^e mois au moins. La période d'observation est actuellement limitée à 2 ans dans les études de phase III chez les jeunes femmes et à 18 mois dans les études chez les adolescents. La durée exacte de l'immunité après les 3 doses du schéma vaccinal n'a pas été établie. Existence d'une réponse anamnastique (mémoire immunitaire) : L'existence d'une réponse anamnastique a été montrée chez les individus vaccinés qui, avant la vaccination, étaient séropositifs vis-à-vis du (des) type(s) d'HPV concerné(s). De plus, un sous-groupe de vaccinés a reçu une dose supplémentaire de Gardasil 5

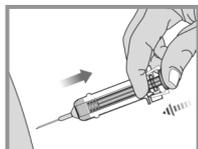
ans après le début de la vaccination et a développé une réponse anamnesticque rapide et élevée, avec des MGT d'anticorps anti-HPV supérieures aux MGT observées un mois après la troisième dose. **Propriétés pharmacocinétiques** : L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins. **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. **DONNEES PHARMACEUTIQUES : Incompatibilités** : En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **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. **Précautions particulières d'élimination et manipulation** : • Gardasil se présente sous la forme d'une seringue préremplie prête à l'emploi pour une utilisation en injection intramusculaire (IM), de préférence dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras. • Si 2 aiguilles de longueurs différentes sont fournies dans la boîte, choisir l'aiguille appropriée afin d'assurer une administration IM en accord avec la taille et le poids du patient. • Les médicaments injectés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement pour mettre en évidence la présence de particules et d'une décoloration avant administration. Le vaccin ne doit pas être utilisé si des particules étrangères sont présentes ou s'il apparaît décoloré. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur. **Utilisation des seringues préremplies avec dispositif de protection de l'aiguille** : Le dispositif de protection de l'aiguille se compose d'un cylindre en plastique qui, avant injection, recouvre le corps de la seringue. Le dispositif de protection de l'aiguille recouvre l'aiguille après injection afin de prévenir une blessure par piqure d'aiguille. Lorsque toute la dose est injectée et que le piston est complètement enfoncé, le piston va enclencher les clips d'activation. Par relâchement du piston, le cylindre de plastique va rapidement recouvrir l'aiguille. Si aucune aiguille n'est fournie dans la boîte, utiliser une aiguille d'une longueur maximale de 25 mm afin de permettre au dispositif de protection de l'aiguille de recouvrir l'aiguille entièrement. **Attention** : Avant injection complète du vaccin, éviter le contact avec les clips d'activation (indiqués par les astérisques * dans la première illustration) sur le dispositif pour éviter tout recouvrement prématuré de l'aiguille par le dispositif de protection de l'aiguille. **Note** : Assurez-vous que les bulles d'air sont éliminées de la seringue avant l'injection. Les étiquettes ne peuvent être retirées qu'après l'administration du vaccin, lorsque le dispositif de protection recouvre l'aiguille.



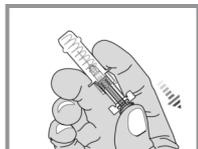
Bien agiter avant utilisation. Enlever l'embout protecteur de la seringue et le capuchon de l'aiguille. Visser l'aiguille sur le corps de la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre tout en appuyant sur les 2 billes de plastique afin de verrouiller solidement l'aiguille sur la seringue.



Enlever le protège aiguille. Injecter la dose entière en poussant doucement le piston jusqu'à ce qu'il ne puisse plus être enfoncé davantage.
Note : Ne pas relâcher la pression sur le piston.



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



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



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

Utilisation des seringues préremplies sans dispositif de protection de l'aiguille : Bien agiter avant utilisation. Fixer l'aiguille en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre, jusqu'à ce que l'aiguille soit solidement fixée à la seringue. Administrer la dose entière selon le protocole standard. **AMM : EU/1/06/357/015 – CIP 377 133-0** : suspension injectable (0,5 ml) en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (élastomère bromobutyl recouvert de FluoroTec siliconé ou élastomère chlorobutyl) et d'un capuchon (bromobutyl) avec dispositif de protection de l'aiguille, avec deux aiguilles – boîte de 1 – Non Remb. Séc. Soc. / Non agréé Coll. à la date du 18/06/2007 (demande d'admission à l'étude). **SANOFI PASTEUR MSD, SNC** – 8 rue Jonas Salk – 69007 Lyon. **Information médicale et pharmacovigilance** : Tél. 0825 VACCIN (822246). 06/07B.

RÉFÉRENCES :

- 1 - RCP Gardasil®
- 2 - Avis du Comité Technique des Vaccinations et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, Section des maladies transmissibles, relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18 (Séances du 9 mars 2007), www.sante.gouv.fr (accédé le 29/03/2007).
- 3 - Ferley J et al. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer base n°5, version 2.0 (Lyon, France: IARC, 2004).