Gardasil 9

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gardasil 9 suspension injectable
Gardasil 9 suspension injectable en récipient multidose
Gardasil 9 suspension injectable en seringue préremplie

Vaccin Papillomavirus Humain 9-valent (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]	30 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]	60 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain[1] de type 18[2, 3]	40 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain[1] de type 31[2, 3]	20 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain[1] de type 33[2, 3]	20 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain[1] de type 45[2, 3]	20 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain[1] de type 52[2, 3]	20 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain[1] de type 58[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 : 0,5 milligrammes) comme adjuvant.

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient 0,05 mg de polysorbate 80 dans chaque dose de 0,5 mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable (Injection).
Liquide clair avec un précipité blanc.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Gardasil 9 est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV suivantes :

- Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin.
- Verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques.

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

Gardasil 9 doit être utilisé selon les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Sujets âgés de 9 à 14 ans inclus au moment de la première injection

Gardasil 9 peut être administré selon un schéma en 2 doses (0, 6 – 12 mois) (voir rubrique 5.1).
La deuxième dose doit être administrée entre 5 et 13 mois après la première dose. Si la deuxième dose est administrée moins de 5 mois après la première dose, une troisième dose devra toujours être administrée.

Gardasil 9 peut être administré selon un schéma en 3 doses (à 0, 2, 6 mois).
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.

Sujets âgés de 15 ans et plus au moment de la première injection
Gardasil 9 doit être administré selon un schéma en 3 doses (à 0, 2, 6 mois).

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.

Gardasil 9 doit être utilisé selon les recommandations officielles.

Il est recommandé aux sujets qui ont reçu une première dose de Gardasil 9 de terminer le schéma de vaccination avec Gardasil 9 (voir rubrique 4.4).

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

Aucune étude utilisant un schéma mixte (interchangeabilité) de vaccins HPV n'a été réalisée avec Gardasil 9.

Les sujets qui ont été précédemment vaccinés selon un schéma en 3 doses avec un vaccin HPV quadrivalent types 6, 11, 16 et 18 (Gardasil), ci-après appelé vaccin qHPV, peuvent recevoir 3 doses de Gardasil 9 (voir rubrique 5.1). Le vaccin qHPV était également connu sous le nom de Silgard dans certains pays.

Population pédiatrique (enfants âgés de moins de 9 ans)
La tolérance et l'efficacité de Gardasil 9 chez les enfants âgés de moins de 9 ans n'ont pas été établies. 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 9 ne doit pas être injecté par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique.
Le vaccin ne doit pas être mélangé, dans la même seringue, avec d'autres vaccins ou solutions.

Pour les instructions concernant la manipulation du vaccin avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin listés dans la rubrique 6.1.

Les sujets ayant présenté précédemment une hypersensibilité après une administration antérieure de Gardasil 9 ou du vaccin qHPV ne doivent pas recevoir Gardasil 9.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

La décision de vacciner un sujet doit tenir compte du risque d'exposition antérieure au HPV et le bénéfice potentiel de la vaccination.

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance du sujet, 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 des membres durant la phase de récupération. Par conséquent, les personnes vaccinées doivent être suivies pendant environ 15 minutes après la vaccination. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

La vaccination 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.

Comme pour tous vaccins, la vaccination par Gardasil 9 peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés.

Le vaccin protège uniquement contre les maladies provoquées par les types d'HPV ciblés par le vaccin (voir rubrique 5.1). Par conséquent, les mesures de précaution appropriées vis-à-vis des maladies sexuellement transmissibles doivent continuer à être prises.

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

Gardasil 9 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.

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 % et que Gardasil 9 ne protège pas contre tous les types d'HPV ou contre des infections dues aux HPV déjà existantes au moment de la vaccination, le dépistage en routine du cancer du col de l'utérus reste très important et doit se faire selon les recommandations locales.

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de Gardasil 9 chez des sujets avec une réponse immunitaire altérée. La tolérance et l'immunogénicité du vaccin qHPV 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, une infection par le 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 suite à une administration par voie intramusculaire.

Des études de suivi à long terme sont actuellement en cours pour déterminer la durée de protection (voir rubrique 5.1).

Aucune donnée de tolérance, d'immunogénicité ou d'efficacité n'est disponible pour appuyer l'interchangeabilité de Gardasil 9 avec des vaccins HPV bivalent ou quadrivalent.

Excipients à effet notoire

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Polysorbate 80
Ce médicament contient 0,05 mg de polysorbate 80 par dose de 0,5 mL de suspension injectable.
Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

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

La tolérance et l'immunogénicité chez des sujets ayant reçu des immunoglobulines ou des produits dérivés du sang au cours des 3 mois précédant la vaccination n'ont pas été étudiées dans les études cliniques.

Utilisation avec d’autres vaccins

Gardasil 9 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. 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 9 (voir rubrique 4.8).

Utilisation avec des contraceptifs hormonaux

Dans les études cliniques, 60,2 % des femmes âgées de 16 à 26 ans ayant reçu Gardasil 9 utilisaient des contraceptifs hormonaux durant la période de vaccination des études cliniques. L’utilisation de contraceptifs hormonaux ne semble pas modifier la réponse immunitaire spécifique à Gardasil 9.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données collectées sur Gardasil 9 après commercialisation n'indiquent aucune malformation ni toxicité fœtale ou néonatale lorsqu’il est administré chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'indiquent pas de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Un registre de grossesse de six ans pour Gardasil 9 a suivi prospectivement 180 femmes dont 69 grossesses avec des issues connues. Les fréquences des fausses couches et des anomalies congénitales majeures étaient respectivement de 4,3 % des grossesses (3/69) et de 4,5 % des nourrissons nés vivants (3/67). Ces fréquences étaient cohérentes avec les fréquences de base estimées. Ces données appuient les résultats similaires d’un registre de grossesse de cinq ans pour le vaccin qHPV dans lequel ont été incluses 1 640 grossesses dont les résultats étaient connus.

Cependant, ces données sont considérées comme insuffisantes pour recommander l'utilisation de Gardasil 9 pendant la grossesse. La vaccination doit être reportée après le terme de la grossesse (voir rubrique 5.1).

Allaitement

Gardasil 9 peut être administré pendant l'allaitement.

Un total de 92 femmes ont allaité durant la période de vaccination des études cliniques de Gardasil 9 chez des femmes âgées de 16 à 26 ans. Dans les études, l’immunogénicité vaccinale était comparable entre les femmes allaitantes et les femmes n’allaitant pas. De plus, le profil de sécurité chez les femmes allaitantes était comparable à celui observé chez les femmes dans la population générale. Il n'y a pas eu d'évènements indésirables graves reliés au vaccin rapportés chez les nourrissons qui ont été allaités durant la période de vaccination.

Fertilité

Aucune donnée concernant les effets de Gardasil 9 sur la fertilité n'est disponible chez l'Homme.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Gardasil 9 n'a pas d'effet ou des effets négligeables sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains effets indésirables mentionnés dans le rubrique 4.8 "Effets indésirables" peuvent temporairement affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Dans 7 études cliniques, les sujets ont reçu Gardasil 9 le jour de leur inclusion et approximativement 2 mois et 6 mois plus tard. La tolérance a été évaluée en utilisant des carnets de surveillance pendant 14 jours après chaque injection de Gardasil 9. Un total de 15 776 sujets (10 495 sujets âgés de 16 à 26 ans et 5 281 adolescent(e)s agé(e)s de 9 à 15 ans au moment de l'inclusion) ont reçu Gardasil 9. Quelques sujets (0,1 %) ont interrompu l'étude en raison d'effets indésirables.

Dans l'une de ces études cliniques conduite chez 1 053 adolescent(e)s âgé(e)s de 11 à 15 ans en bonne santé, l'administration concomitante de la première dose de Gardasil 9 avec un vaccin combiné de rappel diphtérique, tétanique, coquelucheux [acellulaire, multicomposé] et poliomyélitique [inactivé] a montré qu'il y avait plus de réactions au site d'injection (gonflement, érythème), de céphalées et de fièvre rapportées. Les différences observées étaient < 10 % et chez la majorité des sujets, les événements indésirables étaient rapportés avec une intensité faible à modérée (voir rubrique 4.5).

Lors d'une étude clinique incluant 640 personnes âgées de 27 à 45 ans et 570 personnes âgées de 16 à 26 ans ayant reçu Gardasil 9, le profil de tolérance de Gardasil 9 était comparable entre les deux groupes d'âge.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Gardasil 9 étaient des réactions au site d'injection (rapportées chez 84,8 % des vaccinés dans les 5 jours suivant un rendez-vous vaccinal) et des céphalées (rapportées chez 13,2 % des vaccinés dans les 15 jours suivant un rendez-vous vaccinal). Ces effets indésirables étaient en général d'intensité légère ou modérée.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par fréquence selon la convention suivante :

- Très fréquent (≥ 1/10)
- Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)
- Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)
- Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Etudes cliniques
Le tableau 1 présente les effets indésirables considérés comme pouvant être liés à la vaccination et observés chez les sujets ayant reçu Gardasil 9 à une fréquence d'au moins 1,0 % lors de 7 études cliniques (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 et 009, N = 15 776 personnes) (voir rubrique 5.1 pour la description des études cliniques).

Expérience après la mise sur le marché
Le tableau 1 inclut également les événements indésirables qui ont été spontanément rapportés lors de l'utilisation après la mise sur le marché de Gardasil 9 dans le monde. Leurs fréquences ont été estimées sur la base d'études cliniques pertinentes.

Tableau 1 : Effets indésirables suivant l'administration de Gardasil 9 durant les études cliniques et événements indésirables provenant des données après la mise sur le marché

Classe de système organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Lymphadénopathie*
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité*
	Fréquence indéterminée	Réactions anaphylactiques*
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensations vertigineuses
	Peu fréquent	Syncope parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques*
Affections gastro-intéstinales	Fréquent	Nausées
	Peu fréquent	Vomissements*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Urticaire*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Arthralgie*, myalgie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Au site d'injection : douleur, gonflement, érythème
	Fréquent	Fièvre, Fatigue, au site d'injection : prurit, ecchymose
	Peu fréquent	Asthénie*, frissons*, malaise*, nodule au site d'injection*

*Événements indésirables rapportés lors de l'utilisation après la mise sur le marché de Gardasil 9. La fréquence a été estimée sur la base d'études cliniques pertinentes. Pour les événements non observés dans les études cliniques, la fréquence est indiquée comme « indéterminée ».

Vaccin qHPV

Le tableau 2 inclut les événements indésirables qui ont été spontanément rapportés lors de l'utilisation après la mise sur le marché du vaccin qHPV. L'expérience après la mise sur le marché concernant la tolérance du vaccin qHPV est pertinente pour Gardasil 9 puisque les 2 vaccins ont en commun des protéines L1 de 4 mêmes types d'HPV.

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

Tableau 2 : Effets indésirables signalés après l'experience de mise sur le marché du vaccin qHPV

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquence indéterminée	Cellulite au site d'injection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Purpura thrombopénique idiopathique
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Réactions anaphylactoïdes, bronchospasme
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	Encéphalomyélite aigüe disséminée, syndrome de Guillain-Barré

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: **en Belgique :** Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be, **au Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, Vaccins Papillomavirus, Code ATC : J07BM03.

Mécanisme d'action

Gardasil 9 est un vaccin 9-valent recombinant non-infectieux avec adjuvant. Il est préparé à partir de pseudo particules virales (VLP pour Virus Like Particles) hautement purifiées de la protéine principale L1 de la capside des 4 types d'HPV (6, 11, 16 et 18) contenus dans le vaccin qHPV et de 5 types d'HPV additionnels (31, 33, 45, 52, 58). Il utilise le même adjuvant que le vaccin qHPV : le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe. Les VLP ne peuvent pas infecter les cellules, se multiplier, ni provoquer de maladie. L'efficacité des vaccins VLP L1 résulte d'une réponse immunitaire à médiation humorale. Les génotypes pour le vaccin constitués d'HPV de type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 seront appelés types d'HPV vaccinaux.

Sur la base d'études épidémiologiques, Gardasil 9 devrait protéger contre les HPV qui sont responsables d'environ : 90 % des cancers du col de l'uterus, plus de 95 % des adénocarcinomes *in situ* (AIS), 75 à 85 % des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3), 85 à 90 % des cancers vulvaires dus aux HPV, 90 à 95 % des dysplasies de haut grade de la vulve dues aux HPV (VIN 2/3), 80 à 85 % des cancers du vagin dus aux HPV, 75 à 85 % des dysplasies de haut grade du vagin dues aux HPV (VaIN 2/3), 90 à 95 % des cancers de l'anus dus aux HPV, 85 à 90 % des dysplasies anales intraépithéliales de haut grade (AIN 2/3) dues aux HPV et 90 % des verrues génitales.

L'indication de Gardasil 9 est fondée sur :

- la démonstration de l'efficacité du vaccin qHPV pour prévenir les infections persistantes et les maladies dues aux HPV de type 6, 11, 16 et 18 chez les femmes âgées de 16 à 45 ans et les hommes âgés de 16 à 26 ans.
- la démonstration de la non infériorité en terme d'immunogénicité entre Gardasil 9 et le vaccin qHPV pour les HPV de type 6, 11, 16 et 18 chez les filles âgées de 9 à 15 ans, les femmes et les hommes âgés de 16 à 26 ans ; en conséquence, on peut déduire que l'efficacité de Gardasil 9 contre les infections persistantes et les maladies dues aux HPV de type 6, 11, 16 ou 18 est comparable à celle du vaccin qHPV.
- la démonstration de l'efficacité contre les infections persistantes et les maladies dues aux HPV de type 31, 33, 45, 52, et 58 chez les filles et les femmes âgées de 16 à 26 ans, et
- la démonstration de la non infériorité en terme d'immunogénicité pour les 9 types d'HPV de Gardasil 9 chez les garçons et les filles âgés de 9 à 15 ans, les hommes âgés de 16 à 26 ans et les femmes âgées de 27 à 45 ans, comparés aux filles et femmes âgées de 16 à 26 ans.

Etudes cliniques pour Gardasil 9

L'efficacité et/ou l'immunogénicité de Gardasil 9 ont été évaluées au cours de dix études cliniques. Il n'aurait pas été acceptable pour évaluer l'efficacité de Gardasil 9 de conduire des études cliniques *versus* placebo car la vaccination HPV est recommandée et mise en place dans de nombreux pays pour protéger contre les infections et les maladies dues aux HPV.

En conséquence, l'étude clinique pivot (Protocole 001) a évalué l'efficacité de Gardasil 9 en utilisant le vaccin qHPV comme comparateur.

L'efficacité en prévention des infections et maladies dues aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 a été évaluée principalement en utilisant une stratégie de "bridging" qui a démontré une immunogénicité comparable (mesurée par les moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps) de Gardasil 9 comparé au vaccin qHPV (Protocole 001, GDS01C/Protocole 009 et GDS07C/Protocole 020).

Dans l'étude pivot Protocole 001, l'efficacité de Gardasil 9 en prévention des infections et maladies dues aux HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58 a été évalué *versus* le vaccin qHPV chez les femmes âgées de 16 à 26 ans (N= 14 204 : 7 099 recevant Gardasil 9; 7 105 recevant le vaccin qHPV).

Le protocole 002 a évalué l'immunogénicité de Gardasil 9 chez les filles et les garçons âgés de 9 à 15 ans et chez les femmes âgées de 16 à 26 ans

(N= 3 066 : 1 932 filles; 666 garçons et 468 femmes recevant Gardasil 9).

Le protocole 003 a évalué l'immunogénicité de Gardasil 9 chez les hommes âgés de 16 à 26 ans et chez les femmes âgées de 16 à 26 ans (N=2 515 : 1 103 hommes hétérosexuels (HH); 313 hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et 1 099 femmes recevant Gardasil 9).

Le protocole 004 a évalué l'immunogénicité de Gardasil 9 chez les femmes âgées de 16 à 45 ans (N=1 210 : 640 femmes âgées de 27 à 45 ans et 570 femmes âgées de 16 à 26 ans).

Les protocoles 005 et 007 ont évalués l'administration concomitante de Gardasil 9 avec les autres vaccins de routine recommandés chez les filles et les garçons âgés de 11 à 15 ans (N= 2 295).

Le protocole 006 a évalué l'administration de Gardasil 9 chez les filles et les femmes âgées de 12 à 26 ans et précédemment vaccinées avec le vaccin qHPV (N= 921 : 615 recevant Gardasil 9 et 306 recevant un placebo).

Le protocole GDS01C/009 a évalué l'immunogénicité de Gardasil 9 chez les filles âgées de 9 à 15 ans (N=600 : 300 recevant Gardasil 9 et 300 recevant le vaccin qHPV).

Le protocole GDS07C/020 a évalué l'immunogénicité de Gardasil 9 chez les hommes âgés de 16 à 26 ans (N=500 : 249 recevant Gardasil 9 et 251 recevant le vaccin qHPV).

Le protocole 010 a évalué l'immunogénicité de 2 doses de Gardasil 9 chez les filles et les garçons âgés de 9 à 14 ans, et de 3 doses de Gardasil 9 chez les filles âgées de 9 à 14 ans et chez les femmes âgées de 16 à 26 ans (N=1 518 : 753 filles, 451 garçons et 314 femmes).

Etudes soutenant l'efficacité de Gardasil 9 en prévention des infections et maladies dues aux HPV de types 6, 11, 16 et 18

L'efficacité du vaccin qHPV en prévention des infections et maladies dues aux HPV de types 6, 11, 16, 18

L'efficacité et le suivi de l'efficacité à long terme du vaccin qHPV contre les maladies associées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 ont été démontrés lors d'études cliniques dans la population PPE (Efficacité Per Protocol). La population PPE était composée des sujets ayant reçu les 3 doses du schéma vaccinal dans l'année suivant l'inclusion, sans déviation majeure au protocole de l'étude, séronégatifs à l'un ou plusieurs type(s) d'HPV concerné(s) (types 6, 11, 16 et 18) avant l'administration de la première dose. Ceux âgés de 16 ans et plus au moment de l'inclusion dans l'étude, devaient présenter un test PCR négatif pour le(s) type(s) d'HPV concerné(s) avant la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (7ème mois).

Chez les femmes âgées de 16 à 26 ans (N= 20 541), l'efficacité en prévention des CIN 2/3 (Cervical intraepithelial neoplasia), des AIS (Adenocarcinoma In Situ) ou des cancers du col utérin dus aux HPV de types 16 ou 18 était de 98,2 % (IC à 95 % : 93,5 ; 99,8) sur la base d'une période de suivi jusqu'à 4 ans (médiane de 3,6 ans) ; l'efficacité en prévention des maladies associées aux types 6, 11, 16 ou 18 était de 96,0 % (IC à 95 % : 92,3 ; 98,2) pour les CIN ou AIS, 100 % (IC à 95 % : 67,2 ; 100) pour les VIN 2/3 (Vulvar intraepithelial neoplasia), 100 % (IC à 95 % : 55,4 ; 100) pour les VaIN2/3 (Vaginal intraepithelial neoplais) et 99,0 % (IC à 95 % : 96,2 ; 99,9) pour les verrues génitales.

Chez les femmes âgées de 24 à 45 ans (N= 3 817) l'efficacité contre les infections persistantes, les verrues génitales, les lésions vulvaires et vaginales, les CIN de tout grade, les AIS et les cancers cervicaux, liés aux HPV des types 6, 11, 16 et 18 était de 88,7 % (IC à 95 % : 78,1 ; 94,8).

Chez les hommes âgés de 16 à 26 ans (N=4 055) l'efficacité en prévention des maladies liées aux HPV des types 6, 11, 16 ou 18 était de 74,9 % (IC à 95 % : 8,8 ; 95,4) pour les AIN 2/3(anal
intraepithelial neoplasia) (durée médiane du suivi de 2,15 ans), 100,0 % (IC à 95 % : -52,1 ; 100) pour les néoplasies intraépithéliales péniennes/périnéales/périanales (PIN) 1/2/3 et 89,3 % (IC à 95 % : 65,3 ; 97,9) pour les verrues génitales (durée médiane de suivi de 4 ans).

Dans l'étude d'extension à long terme menée chez les femmes âgées de 16 à 23 ans (n= 2 121), aucun cas de CIN de haut grade n'a été observé sur une période allant jusqu'à environ 14 ans. Dans cette étude, une protection durable a été statistiquement démontrée jusqu'à environ 12 ans.

Dans les études d'extension à long terme, aucun cas de néoplasie intraépithéliale de haut grade et aucun cas de verrues génitales n'a été observé :

- sur une période allant jusqu'à 10,7 ans chez les filles (n=369) et 10,6 ans chez les garçons (n=326) âgés de 9 à 15 ans au moment de la vaccination (suivi médian de 10,0 ans et 9,9 ans, respectivement).
- sur une période allant jusqu'à 11,5 ans chez les hommes (n=917), âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination (suivi médian de 9,5 ans)
- sur une période allant jusqu'à 10,1 ans chez les femmes (n=685), âgées de 24 à 45 ans au moment de la vaccination (suivi médian de 8,7 ans).

Bridging d'immunogénicité entre le vaccin qHPV et Gardasil 9 pour les HPV de types 6, 11, 16, 18

La comparaison en termes d'immunogénicité de Gardasil 9 et du vaccin qHPV pour les types d'HPV 6, 11, 16 et 18 a été réalisée dans une population de femmes âgées de 16 à 26 ans (protocole 001), dans une population de filles âgées de 9 à 15 ans (GDS01C/protocole 009) et dans une population d'hommes âgés de 16 à 26 ans (GDS07C/protocole 020).

Une analyse statistique de non infériorité a été menée au 7ème mois comparant les MGT des anticorps anti-HPV 6, 11, 16, et 18, établies par cLIA, entre les sujets qui ont reçu Gardasil 9 et les sujets qui ont reçu qHPV. Les réponses immunitaires, mesurées par les MGT d'anticorps, pour Gardasil 9 étaient non inférieures aux réponses immunitaires pour qHPV (Tableau 3). Dans les études cliniques 98,2 % à 100 % des sujets qui ont reçu Gardasil 9 sont devenus séropositifs pour les anticorps contre les 9 types vaccinaux au 7ème mois dans l'ensemble des groupes testés. Dans le protocole 001, les MGT pour les HPV de types 6, 11, 16 et18 étaient comparables entre les sujets ayant reçu le vaccin qHPV et ceux ayant reçu Gardasil 9 pendant au moins 3,5 ans.

Tableau 3 : Comparaison des réponses immunitaires (établies sur cLIA) entre Gardasil 9 et le vaccin qHPV pour les HPV de types 6, 11, 16 et 18 dans la population PPI (immunogénicité Per Protocol)* des filles âgées de 9 à 15 ans et des femmes et des hommes âgés de 16 à 26 ans

Population	Gardasil 9		Vaccin qHPV		Gardasil 9/Vaccin qHPV	
	N (n)	MGT (IC à 95 %) mMU§/mL	N (n)	MGT (IC à 95 %) mMU§/mL	MGT Ratio	(IC à 95 %)#
Anti-HPV 6						
Filles âgées de 9 à 15 ans	300 (273)	1 679,4 (1 518,9 ; 1 856,9)	300 (261)	1 565,9 (1 412,2 ; 1 736,3)	1,07	(0,93 ; 1,23)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	6 792 (3 993)	893,1 (871,7 ; 915,1)	6 795 (3 975)	875,2 (854,2 ; 896,8)	1,02	(0,99 ; 1,06)¶
Hommes âgés de 16 à 26 ans	249 (228)	758,3 (665,9 ; 863,4)	251 (226)	618,4 (554,0 ; 690,3)	1,23	(1,04 ; 1,45)¶
Anti-HPV 11						
Filles âgées de 9 à 15 ans	300 (273)	1 315,6 (1 183,8 ; 1 462,0)	300 (261)	1 417,3 (1 274,2 ; 1 576,5)	0,93	(0,80 ; 1,08)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	6 792 (3 995)	666,3 (649,6 ; 683,4)	6 795 (3 982)	830,0 (809,2 ; 851,4)	0,80	(0,77 ; 0,83)¶
Hommes âgés de 16 à 26 ans	249 (228)	681,7 (608,9 ; 763,4)	251 (226)	769,1 (683,5 ; 865,3)	0,89	(0,76 ; 1,04)¶
Anti-HPV 16						
Filles âgées de 9 à 15 ans	300 (276)	6 739,5 (6 134,5 ; 7 404,1)	300 (270)	6 887,4 (6 220,8 ; 7 625,5)	0,97	(0,85 ; 1,11)¶
Femmes âgées de 16 à 26 ans	6 792 (4 032)	3 131,1 (3 057,1 ; 3 206,9)	6 795 (4 062)	3 156,6 (3 082,3 ; 3 232,7)	0,99	(0,96 ; 1,03)¶
Hommes âgés de 16 à 26 ans	249 (234)	3 924,1 (3 513,8 ; 4 382,3)	251 (237)	3 787,9 (3 378,4 ; 4 247,0)	1,04	(0,89 ; 1,21)¶
Anti-HPV 18						
Filles âgées de 9 à 15 ans	300 (276)	1 956,6 (1 737,3 ; 2 203,7)	300 (269)	1 795,6 (1 567,2 ; 2 057,3)	1,08	(0,91 ; 1,29)¶
Femmes âgées de 16 à 26 ans	6 792 (4 539)	804,6 (782,7 ; 827,1)	6 795 (4 541)	678,7 (660,2 ; 697,7)	1,19	(1,14 ; 1,23)¶
Hommes âgés de 16 à 26 ans	249 (234)	884,3 (766,4 ; 1 020,4)	251 (236)	790,9 (683,0 ; 915,7)	1,12	(0,91 ; 1,37)¶

*La population PPI incluait les sujets ayant reçu les 3 doses du schéma de vaccination dans le temps définis, sans déviation majeure au protocole d'étude , répondant aux critères prédéfinis durant l'intervalle de temps entre la visite du 6ème mois et celle du 7ème mois, étant séronégatifs aux type(s) d'HPV concerné(s) (Types 6, 11, 16 et 18) avant la première dose, et pour les femmes âgées de 16 à 26 ans étant PCR-négatives aux types d'HPV concernés avant la première dose jusqu'à 1 mois après la troisième dose (7ème mois).
§mMU = milli-Merck unités.
¶valeur p < 0,001.
#La démonstration de non infériorité nécessitait que la limite inférieure de l'IC à 95 % du ratio des MGT soit supérieure à 0,67.
IC=Intervalle de confiance.
MGT=Moyenne géométrique des titres.
cLIA=Competitive Luminex Immunoassay.
N=Nombre de sujets inclus dans chaque groupe de vaccination qui ont reçu au moins une injection.
n=Nombre de sujets contribuant à l'analyse.

Etudes soutenant l'efficacité de Gardasil 9 en prévention des infections et maladies dues aux HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58

L'efficacité de Gardasil 9 chez les femmes âgées de 16 à 26 ans a été évaluée dans une étude contrôlée contre comparateur actif, en double aveugle, randomisée (Protocole 001) qui a inclus un total de 14 204 femmes (Gardasil 9 = 7 099, vaccin qHPV = 7 105). Les sujets ont été suivis jusqu'à 67 mois après la 3ème dose avec une durée médiane de 43 mois après la 3ème dose.

Gardasil 9 a été efficace en prévention des infections persistantes et des maladies dues aux HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58 (Tableau 4). Gardasil 9 a aussi réduit l'incidence des frottis cervicaux anormaux dus aux HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58, des interventions concernant le col de l'utérus et des lésions génitales externes (par exemple les biopsies), des conisations du col de l'utérus (Tableau 4).

Tableau 4 : Analyse de l'efficacité de Gardasil 9 en prévention des infections et maladies dues aux HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58 dans la population PPE‡ des femmes âgées de 16 à 26 ans**Critères cliniques d'évaluation**	**Gardasil 9 N=7 099**		**Vaccin qHPV N=7 105**		**%efficacité** (IC à 95 %)**
	n	Nombre de cas*	N	Nombre de cas*	
CIN 2/3, AIS, cancer du col de l'utérus, VIN 2/3, ValN 2/3, cancer de la vulve, et cancer du vagin dus aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58α	6 016	1	6 017	38	97,4 (85,0 ; 99,9)
CIN 2/3 ou AIS dus aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-α	5 949	1	5 943	35	97, 1 (83,5 ; 99,9)
CIN2 dues aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-	5 949	1	5 943	32	96,9 (81,5 ; 99,8)
CIN3 dues HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-	5 949	0	5 943	7	100 (39,4 ; 100)
VIN 2/3, ValN 2/3 dues aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-	6 009	0	6 012	3	100,0 (-71,5 ; 100,0)
Infection persistante ≥ 6 mois due aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58§	5 941	41	5 955	946	96,0 (94,6 ; 97,1)
Infection persistante ≥ 12 mois due aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58¶	5 941	23	5 955	657	96,7 (95,1 ; 97,9)
Frottis anormal de type ASC US avec test HPV HR positif ou frottis anormal de grade supérieur, dus aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58#	5 883	37	5 882	506	92,9 (90,2 ; 95,1)
Conisation du col de l'utérus due aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58†	6 013	4	6 014	41	90,2 (75,0 ; 96,8)

‡La population PPE incluait les sujets ayant reçu les 3 doses du schéma de vaccination dans l'année suivant l'inclusion, n'ayant pas de déviation majeure au protocole d'étude et étant naïfs (PCR -négatifs et séronégatifs) à l'un ou les type(s) d'HPV concerné(s) (types 31, 33, 45, 52 et 58) avant la première dose, et qui sont restés PCR- négatifs au(x) types(s) d'HPV concerné(s) jusqu'à 1 mois après la troisième dose (7ème mois).
N =nombre de sujets inclus dans chaque groupe de vaccination qui a reçu au moins une injection.
n =nombre de sujets contribuant à l'analyse.
§Infection persistante détectée dans les échantillons lors de 2 visites consécutives ou plus à 6 mois d'intervalle (±1 mois).
¶Infection persistante détectée dans les échantillons lors de 3 visites consécutives ou plus à 6 mois d'intervalle (±1 mois).
#test de Papanicolaou.
IC= Intervalle de Confiance.
ASC-US= Atypies cytologiques des cellules malpighiennes de signification indéterminée (Atypical squamous cells of undetermined significance).
HR=Haut Risque.
*Nombre de sujets ayant eu au moins une visite de suivi après le 7ème mois.
**Les sujets étaient suivis jusqu'à 67 mois après la troisième dose (médiane de 43 mois après la 3ème dose).
αAucun cas de cancer du col de l'utérus, VIN 2/3, cancer vulvaire ou vaginal n'a été diagnostiqué dans la population PPE.
†Conisation à froid ou à l'anse diathermique.

Evaluation additionnelle de l'efficacité de Gardasil 9 en prévention des infections et maladies dues aux types d'HPV vaccinaux

Comme l'efficacité de Gardasil 9 ne pouvait pas être évaluée *versus* placebo, les analyses exploratoires suivantes ont été menées.

Evaluation de l'efficacité de Gardasil 9 en prévention des dysplasies cervicales de haut grade causées par les types d'HPV vaccinaux dans la population PPE
L'efficacité de Gardasil 9 en prévention des CIN 2 et CIN 2+ dues aux types d'HPV vaccinaux comparée à celle du vaccin qHPV était de 94,4 % (IC à 95 % : 78,8 ; 99,0) avec 2/5 952 *versus* 36/5 947 cas. L'efficacité de Gardasil 9 en prévention des CIN 3 dues aux types d'HPV vaccinaux comparée à celle du vaccin qHPV était de 100 % (IC à 95 % : 46,3 ; 100,0) avec 0/5 952 *versus* 8/5 947 cas.

Impact de Gardasil 9 sur les biopsies et les conisations du col de l'utérus dues aux types d'HPV vaccinaux dans la population PPE
L'efficacité de Gardasil 9 en prévention des biopsies du col de l'utérus dues aux types d'HPV vaccinaux comparée à celle du vaccin qHPV était de 95,9 % (IC à 95 % : 92,7 ; 97,9) avec 11/6 016 *versus* 262/6 018 cas. L'efficacité de Gardasil 9 en prévention des conisations du col de l'utérus (à froid et à l'anse diathermique) dues aux types d'HPV vaccinaux comparée à celle du vaccin qHPV était de 90,7 % (IC à 95 % : 76,3 ; 97,0) 4/6 016 *versus* 43/6 018 cas.

Etudes d'efficacité à long terme
Un sous-groupe de sujets fait actuellement l'objet d'un suivi allant jusqu'à 10 à 14 ans après vaccination par Gardasil 9 afin d'évaluer la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité clinique de Gardasil 9 en prévention des maladies liées aux types d'HPV présents dans le vaccin.

Dans les extensions à long terme des études cliniques des Protocoles 001 et 002, l'efficacité a été observée dans la population PPE. La population PPE était composée d'individus :
- ayant reçu les 3 doses du vaccin dans l'année suivant l'inclusion, sans déviation majeure par rapport au protocole de l'étude,
- qui étaient séronégatifs pour les types d'HPV vaccinaux avant la 1ère dose et pour les femmes âgées de 16 à 26 ans, qui étaient PCR-négatives pour les types d'HPV concernés avant la 1ère dose et jusqu'à un mois après la 3ème dose (mois 7).

Dans l'étude de suivi à long-terme du Protocole 001, parmi les femmes (n=1 628) qui étaient âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination avec Gardasil 9, aucun cas de CIN de haut grade associé à des types d'HPV vaccinaux n'a été observé au cours d'un suivi allant jusqu'à 13,6 ans après la 3ème dose (suivi médian de 10,4 ans).

Dans l'étude d'extension du Protocole 002, aucun cas de néoplasie intraépithéliale de haut grade ou de verrues génitales n'a été observé au cours d'un suivi allant jusqu'à 11,0 ans après la 3ème dose (suivi médian de 10,0 ans) parmi les filles (n=872) et jusqu'à 10,6 ans après la 3ème dose (suivi médian de 9,9 ans) chez les garçons (n=262) qui étaient âgés de 9 à 15 ans au moment de la vaccination avec Gardasil 9. Les taux d'incidence des infections persistantes à 6 mois dues aux types d'HPV vaccinaux chez les filles et les garçons observés au cours de l'étude étaient de 52,4 et 54,6 pour 10 000 personnes-années, respectivement, et dans les intervalles des taux d'incidence attendus dans les cohortes vaccinées d'âge similaire (sur la base des résultats des études d'efficacité précédentes de Gardasil 9 et du vaccin qHPV).

Immunogénicité

Le taux minimum d'anticorps anti-HPV protecteur n'a pas été défini.

Des tests immunologiques spécifiques utilisant des références spécifiques à chaque type ont été utilisés pour évaluer l'immunogénicité de chaque type d'HPV du vaccin. Ces tests mesurent les anticorps dirigés contre un unique épitope neutralisant pour chacun des types d'HPV. Les échelles pour ces tests sont propres à chaque type d'HPV, en conséquence les comparaisons entre les types et avec d'autres essais ne sont pas appropriées.

Réponse immunitaire de Gardasil 9 au 7ème mois

L'immunogénicité a été mesurée par (1) le pourcentage de sujets qui étaient séropositifs aux anticorps pour le type HPV spécifique considéré, et (2) la moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps.

Gardasil 9 a induit une réponse immunitaire robuste d'anticorps anti-HPV de type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, et 58 mesurée au 7ème mois, dans les protocoles 001, 002, 004, 005, 007 et le protocole GDS01C/009. Dans les études cliniques 99,2 % à 100 % des sujets qui ont reçu Gardasil 9 sont devenus séropositifs pour les anticorps contre les 9 types d'HPV vaccinaux au 7ème mois dans tous les groupes testés. Les MGT étaient plus élevées chez les filles et les garçons que chez les femmes âgées de 16 à 26 ans, et plus élevées chez les garçons que chez les filles et les femmes. Comme attendu, chez les femmes âgées de 27 à 45 ans (Protocole 004), les MGT observées étaient inférieures à celles observées chez les femmes âgées de 16 à 26 ans.

Les réponses en anticorps anti-HPV au 7ème mois parmi les filles/garçons âgés de 9 à 15 ans étaient comparables aux réponses en anticorps anti-HPV chez les femmes âgées de 16 à 26 ans dans la base de données regroupant l'ensemble des études d'immunogénicité de Gardasil 9.

Sur la base du principe de "bridging" de l'immunogénicité, l'efficacité de Gardasil 9 a été déduite chez les filles et les garçons âgés de 9 à 15 ans.

Dans le Protocole 003, les MGT des anticorps anti-HPV au 7ème mois chez les garçons et les hommes HH âgés de 16 à 26 ans étaient comparables aux MGT des anticorps anti-HPV chez les filles et les femmes âgées de 16 à 26 ans pour les types d'HPV vaccinaux. Une immunogénicité élevée a été observée chez les HSH âgés de 16 à 26 ans bien que plus faible que chez les HH comme pour le vaccin qHPV. Dans le protocole 020/GDS07C, les MGT des anticorps anti-HPV au 7ème mois chez les garçons et les hommes (HH) âgés de 16 à 26 ans étaient comparables aux MGT des anticorps anti-HPV chez les garçons et les hommes (HH) âgés de 16 à 26 ans ayant reçu le vaccin qHPV pour les HPV de types 6, 11, 16 et 18. Ces résultats appuient l'efficacité de Gardasil 9 dans la population masculine.

Dans le Protocole 004, les MGT des anticorps anti-HPV au 7ème mois chez des femmes âgées de 27 à 45 ans étaient non inférieures aux MGT des anticorps anti-HPV chez des filles et des femmes âgées de 16 à 26 ans pour les HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 avec des ratios de MGT compris entre 0,66 et 0,73. Dans une analyse post-hoc pour les HPV 6 et 11, les ratios de MGT étaient respectivement de 0,81 et 0,76. Ces résultats appuient l'efficacité de Gardasil 9 chez les femmes âgées de 27 à 45 ans.

Persistance de la réponse immunitaire à Gardasil 9

Dans les études cliniques d'extension à long terme (Protocoles 001 et 002), une persistance de la réponse immunitaire a été observée :

- pendant au moins 5 ans chez les femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination avec Gardasil 9, 78 à 100 % des sujets étaient séropositifs en fonction du type d'HPV ; cependant l'efficacité a été maintenue chez tous les sujets quel que soit leur statut sérologique pour les types d'HPV vaccinaux jusqu'à la fin de l'étude (jusqu'à 67 mois après la dose 3, durée médiane de suivi de 43 mois après la dose 3).
- pendant au moins 10 ans chez les filles et les garçons âgés de 9 à 15 ans au moment de la vaccination avec Gardasil 9, 81 à 98% des sujets étaient séropositifs en fonction du type d'HPV.

Existence d'une réponse anamnestique (mémoire immunitaire)

L'existence d'une réponse anamnestique a été observée chez des femmes vaccinées qui étaient séropositives au(x) type(s) d'HPV concernés avant la vaccination. De plus, les femmes (n=150) ayant reçu 3 doses de Gardasil 9 dans le Protocole 001 et une dose 5 ans après ont développé une réponse anamnestique rapide et élevée, avec des MGT d'anticorps anti-HPV supérieures aux MGT observées 1 mois après l'administration de la 3ème dose.

Administration de Gardasil 9 chez les sujets précédemment vaccinés avec le vaccin qHPV

Le protocole 006 a évalué l'immunogénicité de Gardasil 9 chez 921 filles et femmes (âgées de 12 à 26 ans) qui avaient été précédemment vaccinées avec le vaccin qHPV. Chez les sujets recevant un schéma en 3 doses de Gardasil 9 après avoir reçu 3 doses de vaccin qHPV, l'administration de Gardasil 9 a été effectuée avec un intervalle d'au moins 12 mois entre la fin du schéma de vaccination avec le vaccin qHPV et le début de la vaccination Gardasil 9 (l'intervalle de temps a varié approximativement de 12 à 36 mois).

La séropositivité aux types d'HPV vaccinaux dans la population per protocol était comprise entre 98,3 et 100 % au 7ème mois chez les sujets qui ont reçu Gardasil 9. Les MGT des anticorps anti-HPV de types 6, 11, 16 et 18 étaient plus élevées que dans la population qui n'avait pas précédemment reçu le vaccin qHPV dans d'autres études, alors que les MGT des titres des anti-HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58 étaient plus basses. La signification clinique de ces observations n'est pas connue.

Immunogénicité chez les sujets infectés par le VIH

Aucune étude clinique n'a été conduite avec Gardasil 9 chez des sujets infectés par le VIH.

Une étude visant à documenter la tolérance et l'immunogénicité du vaccin qHPV a été réalisée chez 126 sujets âgés de 7 à 12 ans infectés par le VIH dont le pourcentage de CD4 était ≥ 15 à l'inclusion et, pour les sujets dont le pourcentage de CD4 < 25 à l'inclusion, ayant reçu au minimum 3 mois de traitement antirétroviral hautement actif (HAART) (96 ont reçu le vaccin qHPV). La séroconversion pour les quatre antigènes est survenue chez plus de 96 % des sujets. Les MGT d'anticorps étaient légèrement plus faibles que celles rapportées dans des études menées 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 des études menées chez des sujets non infectés par le VIH. La vaccination n'a pas eu d'impact sur le pourcentage des CD4 ou sur la charge virale VIH.

Réponses immunitaires de Gardasil 9 avec un schéma 2 doses chez les individus âgés de 9 à 14 ans

Le Protocole 010 a mesuré les réponses en anticorps aux 9 types d'HPV après une vaccination par Gardasil9 dans les cohortes suivantes : filles et garçons âgés de 9 à 14 ans recevant 2 doses à 6 ou 12 mois d'intervalle (+/- 1 mois); filles âgées de 9 ans à 14 ans recevant 3 doses (à 0, 2, 6 mois); et femmes âgées de 16 à 26 ans recevant 3 doses (à 0, 2, 6 mois).

Un mois après la dernière dose du schéma concerné, entre 97, 9 % et 100 % des sujets de tous les groupes sont devenus séropositifs pour les anticorps contre les 9 types d'HPV vaccinaux. Les MGT étaient plus élevées chez les filles et les garçons qui avaient reçu 2 doses de Gardasil 9 (à 0, 6 mois ou 0, 12 mois) que chez les filles et les femmes âgées de 16 à 26 ans qui avaient reçu 3 doses de Gardasil 9 (à 0, 2, 6 mois) pour chacun des 9 types d'HPV vaccinaux. L'efficacité chez les garçons et les filles âgés de 9 à 14 ans d'un schéma en 2 doses de Gardasil 9 a été déduite, par extrapolation, de ces données d'immunogénicité.

Dans la même étude, chez les filles et les garçons âgés de 9 à 14 ans, les MGT un mois après la dernière dose de vaccin étaient de valeurs plus faibles pour certains types vaccinaux après un schéma en 2 doses qu'après un schéma 3 doses (les types HPV concernés étaient les types HPV 18, 31, 45 et 52 après un schéma 0, 6 mois et le type HPV 45 après un schéma 0, 12 mois). La signification clinique de ces observations n'est pas connue.

Chez les filles et les garçons ayant reçu 2 doses à 6 ou 12 mois d'intervalle (+/- 1 mois), la persistance de la réponse en anticorps a été démontrée jusqu'au mois 36 ; selon le type HPV considéré, 81 % à 99 % des filles et des garçons ayant reçu 2 doses à 6 mois d'intervalle et 88 % à 100 % des filles et des garçons ayant reçu 2 doses à 12 mois d'intervalle étaient séropositifs. Au mois 36, les MGT d'anticorps anti-HPV des filles et des garçons âgés de 9 à 14 ans ayant reçu 2 doses à 6 mois d'intervalle (+/- 1 mois) restaient non inférieures aux MGT des femmes de 16 à 26 ans ayant reçu 3 doses de Gardasil 9.

Dans une étude clinique, la persistance de la réponse en anticorps a été démontrée pendant au moins 10 ans chez des filles âgées de 9 à 13 ans qui avaient reçu 2 doses de vaccin anti-qHPV.

La durée de protection d'un schéma en 2 doses n'a pas été établie.

Grossesse

Aucune étude spécifique avec Gardasil 9 n'a été conduite chez la femme enceinte. Le vaccin qHPV a été utilisé comme comparateur pendant le programme de développement clinique de Gardasil 9.

Lors du programme de développement clinique de Gardasil 9, 2 586 femmes (1 347 dans le groupe Gardasil 9 *versus* 1 239 dans le groupe qHPV) ont déclaré au moins une grossesse.
Les types d'anomalies ou la proportion de grossesses avec une issue défavorable chez les sujets ayant reçu Gardasil 9 ou un vaccin qHPV étaient comparables et concordants avec la population générale (voir rubrique 4.6).

Prévention de la papillomatose respiratoire récurrente (PRR) juvénile par la vaccination des filles et des femmes en âge de procréer

La PRR juvénile est causée par une infection des voies respiratoires supérieures principalement par les HPV de types 6 et 11, acquis verticalement (de la mère à l'enfant) lors de l'accouchement. Des études observationnelles aux Etats-Unis et en Australie ont montré que l'introduction du vaccin qHPV depuis 2006 a entraîné une baisse de l'incidence de la PRR juvénile au niveau de la population.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Non applicable.

5.3 Données de sécurité précliniques

Une étude de toxicité avec des doses répétées chez les rats, qui a inclus une évaluation avec une dose unique toxique et une évaluation de la tolérance locale, n'a révélé aucun risque particulier pour l'homme.

Gardasil 9 administré à des rats femelles n'a eu aucun effet sur la capacité de reproduction, la fertilité ou sur le développement embryonnaire/fœtal.

Gardasil 9 administré à des rats femelles n'a eu aucun effet sur le développement, le comportement, la capacité de reproduction ou la fertilité de la progéniture. Les anticorps contre les 9 types d'HPV ont été transmis à la descendance durant la grossesse et l'allaitement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Histidine
Polysorbate 80 (E 433)
Borax (E 285)
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

Gardasil 9 suspension injectable
Gardasil 9 suspension injectable en récipient multidose
Gardasil 9 suspension injectable en seringue préremplie

3 ans.

Gardasil 9 suspension injectable en récipient multidose

Après première ouverture

Après première ouverture, une utilisation immédiate est recommandée. Si le vaccin n'est pas utilisé immédiatement, il doit être conservé au réfrigérateur (2 °C – 8 °C). S'il n'est pas utilisé dans un délai de 6 heures, il doit être éliminé.

6.4 Précautions particulières de conservation

Gardasil 9 suspension injectable
Gardasil 9 suspension injectable en récipient multidose
Gardasil 9 suspension injectable en seringue préremplie

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

Ne pas congeler. Conserver le flacon, le récipient multidose ou la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Gardasil 9 doit être administré le plus tôt possible après la sortie du réfrigirateur.

Les données de stabilité montrent que les composants du vaccin sont stables jusqu'à 96 heures quand le vaccin est conservé à des températures entre 8 °C et 40 °C ou jusqu'à 72 heures quand le vaccin est conservé à des temperatures entre 0 °C et 2 °C. A l'issue de cette période Gardasil 9 doit être utilisé ou jeté. Ces données sont destinées uniquement à orienter les professionnels de santé dans le cas d'une excursion temporaire de température.

Gardasil 9 suspension injectable en récipient multidose

Pour les conditions de conservation après première ouverture du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Gardasil 9 suspension injectable :

0,5 mL de suspension en flacon unidose (verre) (0,5 mL/dose) muni d'un bouchon (halobutyl) et d'un capuchon flip-off en plastique (serti avec une collerette aluminium) – boîte de 1.

Gardasil 9 suspension injectable en récipient multidose

1 mL de suspension en récipient multidose (verre) pour deux doses (0,5 mL/dose) muni d'un bouchon (halobutyl) et d'un capuchon flip-off en plastique (serti avec une collerette aluminium) – boîte de 10.

Gardasil 9 suspension injectable en seringue préremplie

0,5 mL de suspension en seringue préremplie (verre) (0,5 mL/dose) muni d'un bouchon piston (élastomère bromobutyl recouvert de FluoroTec siliconé) et d'un capuchon (mélange synthétique d'isoprène et de bromobutyl) en boîtes de 1 ou 10 avec aiguilles ou dans une boîte de 10 sans aiguilles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation

Gardasil 9 suspension injectable :

- Gardasil 9 peut apparaître comme un liquide clair avec un précipité blanc avant agitation.
- Bien agiter avant emploi, jusqu'à l'obtention d'une suspension. Après une agitation minutieuse, le liquide est blanc, trouble.
- Inspecter visuellement la suspension pour mettre en évidence la présence de particules et d'une décoloration avant administration. Jeter le vaccin si des particules sont présentes ou s'il apparaît décoloré.
- Lors de l’utilisation d’un flacon unidose, prélever la dose de 0,5 mL de vaccin du flacon unidose en utilisant une aiguille et une seringue stériles.
- Lors de l’utilisation d’un récipient multidose, prélever la dose de 0,5 mL de vaccin du récipient multidose en utilisant une aiguille et une seringue stériles. Chaque dose de 0,5 mL doit être prélevée à l’aide d’une aiguille et d’une seringue stériles ; des précautions doivent être prises afin d’éviter toute contamination du contenu.
- Injecter immédiatement par voie intramusculaire (IM), préférablement dans la région deltoïde de la partie supérieure du bras ou dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse.
- Le vaccin doit être utilisé tel que fourni. La dose totale recommandée doit être utilisée.

Gardasil 9 suspension injectable en seringue préremplie

- Gardasil 9 peut apparaître comme un liquide clair avec un précipité blanc avant agitation.
- Bien agiter avant emploi, jusqu'à l'obtention d'une suspension. Après une agitation minutieuse, le liquide est blanc, trouble.
- Inspecter visuellement la suspension pour mettre en évidence la présence de particules et/ou une décoloration avant administration. Jeter le vaccin si des particules sont présentes ou s'il apparaît décoloré.
- Choisir une aiguille appropriée pour s'assurer d'une administration intramusculaire (IM) en fonction de la taille et du poids du patient.
- Dans les emballages contenant des aiguilles, 2 aiguilles de tailles différentes sont fournies pour chaque seringue.
- Fixer l'aiguille en exerçant une pression et en la faisant pivoter dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que l'aiguille soit bien adaptée à la seringue. Administrer la dose entière conformément au protocole standard.
- Injecter immédiatement par voie intramusculaire (IM), de préférence dans la région deltoïde de la partie supérieure du bras ou dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse.
- Le vaccin doit être utilisé tel que fourni. La dose totale recommandée doit être utilisée.

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

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

Gardasil 9 suspension injectable

EU/1/15/1007/001

Gardasil 9 suspension injectable en récipient multidose

EU/1/15/1007/005

Gardasil 9 suspension injectable en seringue préremplie

EU/1/15/1007/002
EU/1/15/1007/003
EU/1/15/1007/004

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

Date de première autorisation : 10 juin 2015
Date du dernier renouvellement : 16 janvier 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne des Médicaments : https://www.ema.europa.eu.

1