

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

GARDASIL®9

[vaccin recombinant nonavalent contre le virus du papillome humain]

Chaque dose stérile de 0,5 mL renferme environ :

- 30 mcg de la protéine L1 du VPH 6
- 40 mcg de la protéine L1 du VPH 11
- 60 mcg de la protéine L1 du VPH 16
- 40 mcg de la protéine L1 du VPH 18
- 20 mcg de la protéine L1 du VPH 31
- 20 mcg de la protéine L1 du VPH 33
- 20 mcg de la protéine L1 du VPH 45
- 20 mcg de la protéine L1 du VPH 52
- 20 mcg de la protéine L1 du VPH 58

suspension pour injection intramusculaire

Agent pour une immunisation active

Code ATC : J07BM03

GARDASIL®9, un vaccin indiqué chez :

- les personnes âgées de 9 à 45 ans pour la prévention de l'infection par les virus du papillome humain (VPH) des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 et des maladies suivantes causées par les VPH de ces types contenus dans le vaccin :
 - cancer de l'oropharynx et autres cancers de la tête et du cou causés par les VPH des types 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58

bénéficie d'une autorisation de mise en marché **avec conditions**, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant GARDASIL®9, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

GARDASIL®9, un vaccin indiqué chez :

- les personnes âgées de 9 à 45 ans pour la prévention de l'infection par les virus du papillome humain (VPH) des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 et des maladies suivantes causées par les VPH de ces types contenus dans le vaccin :
 - cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus causés par les VPH des types 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58
 - verrues génitales (condylomes acuminés) causées par les VPH des types 6 et 11

et des lésions précancéreuses ou dysplasiques suivantes causées par les VPH des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 :

- adénocarcinome *in situ* (AIS) du col de l'utérus
- néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) de grade 2 et de grade 3

- néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) de grade 1
 - néoplasies intraépithéliales vulvaires (VIN) de grade 2 et de grade 3
 - néoplasies intraépithéliales vaginales (VaIN) de grade 2 et de grade 3
 - néoplasies intraépithéliales anales (AIN) de grade 1, de grade 2 et de grade 3
- bénéficie d'une autorisation de mise en marché **sans conditions**.

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7
www.merck.ca

Date de l'autorisation initiale :
2015-02-05

Date de révision :
2023-07-07

Numéro de contrôle de la présentation : 272406

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une approbation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données cliniques prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce vaccin à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

1 Indications	2022-04
1 Indications, 1.1 Enfants (9 ans et plus)	2022-04
4 Posologie et administration, 4.5 Dose omise	2021-11
7 Mises en garde et précautions	2022-04
7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Femmes enceintes	2023-06

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	4
TABLE DES MATIÈRES	4
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	6
1 INDICATIONS	6
1.1 Enfants (9 ans et plus).....	6
1.2 Personnes âgées (65 ans et plus).....	6
2 CONTRE-INDICATIONS	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	7
4.4 Administration	7
4.5 Dose omise.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10
7.1.2 Femmes qui allaitent	11
7.1.3 Enfants (moins de 9 ans).....	11
7.1.4 Personnes âgées (65 ans et plus).....	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques	11
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	18
8.3 Effets indésirables observés après la mise en marché	18

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	19
9.5	Interactions médicament-aliment	20
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	20
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
10.1	Mode d'action.....	20
10.2	Pharmacocinétique et pharmacodynamie	20
10.3	Fardeau de la maladie.....	20
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	21
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	21
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		22
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	22
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	23
14.1	Essais cliniques par indication	23
14.3	Immunogénicité.....	32
15	MICROBIOLOGIE	45
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	45
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....		47

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

GARDASIL[®]9 est un vaccin recombinant nonavalent contre le virus du papillome humain (VPH) indiqué chez les personnes âgées de 9 à 45 ans pour la prévention de l'infection par les VPH des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 et des maladies suivantes causées par les VPH de ces types contenus dans le vaccin :

- cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin, de l'anus, de l'oropharynx et autres cancers de la tête et du cou causés par les VPH des types 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58
- verrues génitales (condylomes acuminés) causées par les VPH des types 6 et 11

et des lésions précancéreuses ou dysplasiques suivantes causées par les VPH des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 :

- adénocarcinome *in situ* (AIS) du col de l'utérus
- néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) de grade 2 et de grade 3
- néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) de grade 1
- néoplasies intraépithéliales vulvaires (VIN) de grade 2 et de grade 3
- néoplasies intraépithéliales vaginales (VaIN) de grade 2 et de grade 3
- néoplasies intraépithéliales anales (AIN) de grade 1, de grade 2 et de grade 3

1.1 Enfants (9 ans et plus)

D'après les données reçues et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de GARDASIL[®]9 chez les enfants âgés de 9 ans et plus ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation chez cette population (voir les sections [1 INDICATIONS](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

1.2 Personnes âgées (65 ans et plus)

L'innocuité et l'efficacité de GARDASIL[®]9 n'ont pas été évaluées chez les adultes de 65 ans et plus.

2 CONTRE-INDICATIONS

- GARDASIL[®]9 est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à GARDASIL[®], à GARDASIL[®]9 ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Les personnes qui présentent des symptômes révélateurs d'une hypersensibilité après avoir reçu une dose de GARDASIL[®]9 ou de GARDASIL[®] ne devraient pas recevoir d'autres doses de GARDASIL[®]9.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Administration de GARDASIL[®]9 chez les personnes ayant déjà été vaccinées au moyen de GARDASIL[®]

Il est recommandé aux personnes qui ont reçu une première dose de GARDASIL[®]9 de terminer la série vaccinale avec GARDASIL[®]9.

Aucune étude portant sur plusieurs vaccins (étude d'interchangeabilité) contre le VPH, y compris GARDASIL®9, n'a été effectuée.

L'innocuité et l'immunogénicité de GARDASIL®9 ont été évaluées chez des personnes qui ont déjà reçu les trois doses du calendrier de vaccination de GARDASIL® (voir les sections [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

GARDASIL®9 doit être administré par voie intramusculaire en 3 doses séparées de 0,5 mL, selon le calendrier de vaccination suivant :

Première dose : à la date choisie

Deuxième dose : 2 mois après la première dose

Troisième dose : 6 mois après la première dose

Il faut encourager les personnes à respecter le calendrier de vaccination de 3 doses administrées aux mois 0, 2 et 6. La deuxième dose doit être administrée au moins 1 mois après la première dose, et la troisième au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.

Autrement, chez les personnes de 9 à 14 ans, GARDASIL®9 peut être administré selon un calendrier de vaccination de 2 doses; la deuxième dose doit être administrée 5 à 13 mois après la première dose. Si la deuxième dose de vaccin est administrée moins de 5 mois après la première dose, une troisième dose devra toujours être administrée.

GARDASIL®9 doit être utilisé selon les recommandations officielles.

4.4 Administration

Par voie intramusculaire seulement.

Bien agiter avant usage. Une agitation juste avant l'administration est nécessaire pour maintenir le vaccin en suspension homogène. GARDASIL®9 ne doit pas être dilué ou mélangé à d'autres vaccins. Après agitation, GARDASIL®9 se présente sous forme d'un liquide blanc ayant un aspect trouble. Avant l'utilisation, les produits administrés par voie parentérale doivent être examinés visuellement pour déceler une décoloration et la présence de particules étrangères. Ne pas utiliser tout produit présentant une décoloration ou des particules étrangères.

GARDASIL®9 doit être administré par voie intramusculaire dans la région deltoïde de la partie supérieure du bras ou dans la région antéro-latérale supérieure de la cuisse.

GARDASIL®9 ne doit pas être injecté par voie intravasculaire. Les voies sous-cutanée et intradermique n'ont pas été évaluées. Ces modes d'administration ne sont pas recommandés.

Directives d'utilisation

Utilisation du flacon à dose unique

Retirer 0,5 mL de vaccin du flacon à dose unique en utilisant une aiguille et une seringue stériles, et utiliser rapidement.

Utilisation de la seringue préremplie

Bien agiter avant usage. Fixer l'aiguille en la tournant dans le sens horaire jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée à la seringue. Administrer la dose entière selon le protocole standard.

Aiguilles

Il faut utiliser une aiguille stérile de calibre 22 à 25 et longue de 2,5 à 3,8 cm (1 à 1½ po) pour injection intramusculaire. Il est important d'utiliser différentes seringues et aiguilles stériles pour chaque patient afin d'empêcher la transmission d'agents infectieux d'une personne à l'autre.

4.5 Dose omise

Si une dose prévue de GARDASIL®9 est oubliée, elle doit être administrée le plus tôt possible. Le calendrier d'administration doit être ajusté de manière à maintenir l'intervalle posologique prescrit.

5 SURDOSAGE

Il n'y a pas eu de rapports d'administration de doses plus élevées que la dose recommandée de GARDASIL®9.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des vaccins pour la tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que le contrôle de la sécurité, les professionnels de la santé doivent enregistrer l'heure et la date d'administration, la quantité de dose administrée (le cas échéant), le site anatomique et la voie d'administration, la marque et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date d'expiration.

Flacons

GARDASIL®9 est offert dans un flacon de verre de type I renfermant une dose de 0,5 mL du vaccin en suspension.

Offert en boîte de 10 flacons à dose unique.

Seringues

GARDASIL®9 est offert dans une seringue de verre de type I Luer-Lock préremplie renfermant une dose de 0,5 mL du vaccin en suspension.

Offert en paquets de 1 ou de 10 seringues à usage unique.

Les flacons et les seringues préremplies ne contiennent pas de latex.

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Suspension injectable/Chaque dose stérile de 0,5 mL du vaccin renferme environ : 30 mcg de la protéine L1 du VPH-6, 40 mcg de la protéine L1 du VPH-11, 60 mcg de la protéine L1 du VPH-16, 40 mcg de la protéine L1 du VPH-18, 20 mcg de la protéine L1 du VPH-31, 20 mcg de la protéine L1 du VPH-33, 20 mcg de la protéine L1 du VPH-45, 20 mcg de la protéine L1 du VPH-52, 20 mcg de la protéine L1 du VPH-58.	Chaque dose stérile de 0,5 mL du vaccin renferme environ 500 mcg d'aluminium (sous forme de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe [SHAA] comme adjuvant), 35 mcg de borate de sodium, 9,56 mg de chlorure de sodium, de l'eau pour injection, 0,78 mg de L-histidine et 50 mcg de polysorbate 80. Le vaccin ne contient ni conservateur ni antibiotique.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme pour tout vaccin, il se peut que la vaccination au moyen de GARDASIL®9 ne confère pas de protection chez toutes les personnes vaccinées.

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

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

Il n'a pas été montré que GARDASIL®9 protège contre des maladies causées par les types de VPH qui ne sont pas contenus dans le vaccin.

Comme pour tout autre vaccin injectable, un traitement médical adéquat devrait toujours se trouver à portée de main en cas de rares réactions anaphylactiques après l'administration du vaccin.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute administration d'un vaccin, surtout chez les adolescents et les jeunes adultes. Une syncope, parfois associée à une chute, est survenue après l'administration d'un vaccin contre le VPH. Par conséquent, on doit surveiller attentivement les personnes vaccinées pendant environ 15 minutes après l'administration de GARDASIL®9.

Le suivi systématique et le test Pap doivent continuer à être effectués tel qu'il est indiqué, même chez les femmes qui ont reçu GARDASIL®9. Chez les personnes vaccinées au moyen de GARDASIL®9, le dépistage des cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin, de l'anus, de l'oropharynx et des autres cancers de la tête et du cou, s'il est recommandé par un professionnel de la santé, ne doit pas être interrompu. Des précautions adéquates doivent toujours être prises pour éviter les maladies transmissibles sexuellement.

Maladie fébrile

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

Hématologique

Ce vaccin doit être administré avec précaution aux personnes présentant une thrombopénie ou tout autre trouble de la coagulation, car des saignements peuvent survenir à la suite de l'administration intramusculaire du vaccin chez ces personnes.

Immunitaire

Chez les personnes présentant une réponse immunitaire altérée en raison d'un traitement immunosuppresseur, d'une anomalie génétique, d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou d'autres causes, la production d'anticorps en réponse à une immunisation active peut être diminuée (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

• Fertilité

Des études de reproduction ont été effectuées chez la rate à une dose égale à environ 240 fois la dose humaine (en mg/kg) et n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou de dommages au fœtus après l'administration de GARDASIL®9 (voir les sections [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1 Populations particulières

L'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité de GARDASIL®9 n'ont pas été évaluées chez les personnes infectées par le VIH.

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas eu d'études adéquates bien contrôlées chez les femmes enceintes. Les études sur la reproduction menées chez l'animal ne permettent pas toujours de prévoir quel sera l'effet d'un traitement chez l'humain (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Par mesure de précaution, il faut éviter l'administration de GARDASIL®9 chez les femmes enceintes. Il est recommandé d'interrompre la vaccination ou de la reporter à la fin de la grossesse dans le cas des femmes qui deviennent enceintes ou qui prévoient le devenir pendant la période de vaccination.

Au cours d'une période de six ans, 185 femmes ayant été exposées par inadvertance à GARDASIL®9 au cours du mois précédant leurs dernières règles ou à n'importe quel moment pendant la grossesse ont été inscrites à un registre des grossesses, et 180 d'entre elles ont fait l'objet d'un suivi prospectif. Une fois les interruptions volontaires de grossesse (n = 1), les grossesses extra-utérines (n = 0) et les participantes perdues de vue lors du suivi (n = 110) exclues, le nombre de grossesses dont l'issue était connue s'élevait à 69. La fréquence des avortements spontanés et des anomalies congénitales majeures était de 4,3 % chez les femmes enceintes (3/69) et de 4,5 % (3/67) chez les enfants nés vivants, respectivement. Les fréquences des issues évaluées dans la population prospective concordaient avec les fréquences de base estimées (voir la section [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques, Études cliniques sur l'administration de GARDASIL®9 chez les femmes enceintes](#)).

Les femmes qui ont reçu GARDASIL[®]9 pendant leur grossesse sont invitées à déclarer toute exposition ou tout effet indésirable soupçonné à Merck Canada Inc. au 1-800-567-2594.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne sait pas si les antigènes contenus dans le vaccin sont excrétés dans le lait maternel humain.

En tout, 92 femmes allaitaient pendant la période de vaccination des études cliniques sur GARDASIL[®]9 menées auprès de filles et de femmes âgées de 16 à 26 ans. Aucun effet indésirable grave lié au vaccin n'a été signalé chez les nourrissons allaités pendant la période de vaccination.

7.1.3 Enfants (moins de 9 ans)

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

7.1.4 Personnes âgées (65 ans et plus)

L'innocuité et l'efficacité de GARDASIL[®]9 n'ont pas été évaluées chez les personnes de 65 ans et plus.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Des céphalées, de la fièvre, des nausées, des étourdissements, de la fatigue, une diarrhée, une douleur oropharyngée, une douleur dans le haut de l'abdomen et des réactions locales au point d'injection (douleur, œdème, érythème, prurit, ecchymose, hématome, masse, hémorragie, induration) ont eu lieu après l'administration de GARDASIL[®]9.

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité de GARDASIL[®]9 a été évaluée lors de sept études cliniques (protocoles 001, 002, 003, 005, 006, 007 et 009) au cours desquelles 15 776 personnes ont reçu au moins une dose de GARDASIL[®]9 et fait l'objet d'un suivi relatif à son innocuité. Dans le cadre des protocoles 001 et 009, 7 378 personnes ont reçu au moins une dose de GARDASIL[®] et fait l'objet d'un suivi relatif à son innocuité. Les vaccins ont été administrés le jour de l'admission à l'étude et les doses subséquentes ont été administrées environ 2 et 6 mois plus tard. L'innocuité a été évaluée à l'aide d'un carnet de vaccination pendant 14 jours après chaque injection de GARDASIL[®]9 ou de GARDASIL[®].

Les participants suivis au moyen d'un carnet de vaccination comprenaient 9 102 filles et femmes de 16 à 26 ans, 1 394 garçons et hommes de 16 à 26 ans et 5 280 filles et garçons de 9 à 15 ans au moment de leur admission (3 481 filles et 1 799 garçons) qui ont reçu GARDASIL[®]9 et 7 078 filles et femmes de 16 à 26 ans ainsi que 300 filles de 9 à 15 ans au moment de leur admission à l'étude qui ont reçu GARDASIL[®]. La répartition des races dans la population ayant participé à toutes les études sur l'innocuité (protocoles 001, 002, 005, 006, 007 et 009) de GARDASIL[®]9 était similaire chez les femmes (56,2 % de race blanche; 25,4 % autres races ou multi-ethnique; 14,7 % asiatique; 3,7 % noire) ainsi qu'entre les filles et les garçons (61,2 % de race blanche; 18,9 % autres races ou multi-ethnique; 14,6 % asiatique; 5,3 % noire). Dans le protocole 003, la répartition des races chez les garçons et les hommes était la

suivante : 61,9 % de race blanche; 22,7 % autres races ou multi-ethnique; 9,8 % asiatique; 5,5 % noire. La répartition des races dans la population ayant participé aux études sur l'innocuité de GARDASIL® a été établie dans deux études (protocoles 001 et 009), et elle était différente. Dans le protocole 001, la répartition des races était semblable à celle de la base de données intégrée de GARDASIL®9 : 55,3 % de race blanche; 26,9 % multi-ethnique; 14,2 % asiatique; 3,3 % noire; 0,2 % inconnue; 0,1 % amérindienne ou autochtone de l'Alaska et 0,1 % autochtone d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique. Dans le protocole 009, la répartition des races était la suivante : 98,0 % de race blanche; 1,3 % multi-ethnique; 0,3 % asiatique et 0,3 % noire.

L'innocuité de GARDASIL®9 chez les femmes de 27 à 45 ans a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique ayant permis de comparer entre elles 640 femmes de 27 à 45 ans et 570 filles et femmes de 16 à 26 ans. La répartition des races était semblable pour le groupe des femmes de 27 à 45 ans (97,7 % de race blanche; 1,6 % asiatique; 0,3 % autres races ou multi-ethnique; 0,5 % noire) et le groupe des filles et des femmes de 16 à 26 ans (94,6 % de race blanche; 3,0 % asiatique; 1,6 % autres races ou multi-ethnique; 0,9 % noire).

L'innocuité de GARDASIL®9 chez les hommes de 27 à 45 ans a été mise en évidence à partir des données d'innocuité concernant GARDASIL® et GARDASIL®9 chez les garçons et les hommes de 9 à 26 ans et chez les filles et les femmes de 9 à 45 ans.

Effets indésirables au point d'injection et généraux chez les filles et les femmes

Les effets indésirables liés au vaccin observés à une fréquence d'au moins 1 % chez les participants ayant reçu GARDASIL®9 ou GARDASIL® sont indiqués dans le tableau 2. Peu de participants (GARDASIL®9 = 0,1 % vs GARDASIL® < 0,1 %) ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables après avoir reçu l'un ou l'autre des vaccins.

Tableau 2 – Effets indésirables au point d'injection et généraux liés au vaccin et signalés à une fréquence ≥ 1 % pour GARDASIL®9 ou GARDASIL® lors de deux études cliniques*

Effet indésirable	Femmes de 16 à 26 ans		Filles de 9 à 15 ans	
	GARDASIL®9 (N = 7 071) %	GARDASIL® (N = 7 078) %	GARDASIL®9 (N = 299) %	GARDASIL® (N = 300) %
Effets indésirables au point d'injection (1 à 5 jours après la vaccination)				
Douleur [†]	89,9	83,5	89,3	88,3
Œdème [†]	40,0	28,8	47,8	36,0
Érythème [†]	34,0	25,6	34,1	29,3
Prurit	5,5	4,0	4,0	2,7
Ecchymose	1,9	1,9	‡	‡
Masse	1,3	0,6	‡	‡
Hémorragie	1,0	0,7	1,0	2,0
Hématome	0,9	0,6	3,7	4,7
Chaleur	0,8	0,5	0,7	1,7
Induration	0,8	0,2	2,0	1,0
Réaction	0,6	0,6	0,3	1,0
Effets indésirables généraux (1 à 15 jours après la vaccination)				
Céphalées	14,6	13,7	11,4	11,3

Effet indésirable	Femmes de 16 à 26 ans		Filles de 9 à 15 ans	
	GARDASIL®9 (N = 7 071) %	GARDASIL® (N = 7 078) %	GARDASIL®9 (N = 299) %	GARDASIL® (N = 300) %
Fièvre	5,0	4,3	5,0	2,7
Nausées	4,4	3,7	3,0	3,7
Étourdissements	3,0	2,8	0,7	0,7
Fatigue	2,3	2,1	0,0	2,7
Diarrhée	1,2	1,0	0,3	0,0
Myalgie	1,0	0,7	0,7	0,7
Douleur oropharyngée	1,0	0,6	2,7	0,7
Douleur dans le haut de l'abdomen	0,7	0,8	1,7	1,3
Infection des voies respiratoires supérieures	0,1	0,1	0,3	1,0

* Les données concernant les femmes proviennent du protocole 001 et celles concernant les filles proviennent du protocole 009.
† Désigne un effet indésirable mentionné sur demande.
‡ Il n'y a pas de rapports d'ecchymoses ou de masse au point d'injection pour les filles.
N = nombre de sujets vaccinés ayant fait l'objet d'un suivi relatif à l'innocuité du vaccin

Lors des études cliniques, les données sur la température ainsi que la douleur, l'œdème et l'érythème au point d'injection ont été obtenues à l'aide d'un carnet de vaccination dans les 5 jours suivant chaque injection de GARDASIL®9. L'incidence et la sévérité des effets indésirables mentionnés sur demande observés dans les 5 jours suivant chaque dose de GARDASIL®9 sont présentées au tableau 3.

Tableau 3 – Incidence (%) et sévérité des effets indésirables au point d'injection et généraux mentionnés sur demande et observés dans les 5 jours suivant chaque dose de GARDASIL®9, en comparaison avec GARDASIL® (protocoles 001 et 009)

	GARDASIL®9				GARDASIL®			
	Après dose 1	Après dose 2	Après dose 3	Après toute dose	Après dose 1	Après dose 2	Après dose 3	Après toute dose
Filles et femmes de 16 à 26 ans								
Effets indésirables au point d'injection	N = 7 069	N = 6 997	N = 6 909	N = 7 071	N = 7 076	N = 6 992	N = 6 909	N = 7 078
Douleur (tous les cas)	70,7	73,5	71,6	89,9	58,2	62,2	62,6	83,5
Douleur forte	0,7	1,7	2,6	4,3	0,4	1,0	1,7	2,6
Œdème (tous les cas)	12,5	23,3	28,3	40,0	9,3	14,6	18,7	28,8
Œdème grave	0,6	1,5	2,5	3,8	0,3	0,5	1,0	1,5
Érythème (tous les cas)	10,6	18,0	22,6	34,0	8,1	12,9	15,6	25,6
Érythème grave	0,2	0,5	1,1	1,6	0,2	0,2	0,4	0,8
Effets indésirables généraux	n = 6 995	n = 6 913	n = 6 743	n = 7 022	n = 7 003	n = 6 914	n = 6 725	n = 7 024
Température ≥ 37,8 °C	1,7	2,6	2,7	6,0	1,7	2,4	2,5	5,9
Température ≥ 38,9 °C	0,3	0,3	0,4	1,0	0,2	0,3	0,3	0,8
Filles de 9 à 15 ans								

	GARDASIL®9				GARDASIL®			
	Après dose 1	Après dose 2	Après dose 3	Après toute dose	Après dose 1	Après dose 2	Après dose 3	Après toute dose
Effets indésirables au point d'injection	N = 300	N = 297	N = 296	N = 299	N = 299	N = 299	N = 294	N = 300
Douleur (tous les cas)	71,7	71,0	74,3	89,3	66,2	66,2	69,4	88,3
Douleur forte	0,7	2,0	3,0	5,7	0,7	1,3	1,7	3,3
Œdème (tous les cas)	14,0	23,9	36,1	47,8	10,4	17,7	25,2	36,0
Œdème grave	0,3	2,4	3,7	6,0	0,7	2,7	4,1	6,3
Érythème (tous les cas)	7,0	15,5	21,3	34,1	9,7	14,4	18,4	29,3
Érythème grave	0	0,3	1,4	1,7	0	0,3	1,7	2,0
Effets indésirables généraux	n = 300	n = 294	n = 295	n = 299	n = 299	n = 297	n = 291	n = 300
Température ≥ 37,8 °C	2,3	1,7	3,0	6,7	1,7	1,7	0	3,3
Température ≥ 38,9 °C	0	0,3	1,0	1,3	0,3	0,3	0	0,7

Les données concernant les filles et les femmes de 16 à 26 ans proviennent du protocole 001 et celles concernant les filles de 9 à 15 ans proviennent du protocole 009.

N = nombre de sujets vaccinés ayant fait l'objet d'un suivi relatif à l'innocuité du vaccin

n = nombre de sujets pour lesquels il y a des données sur la température corporelle

Douleur (tous les cas) = douleur d'intensité légère, modérée, forte ou inconnue

Douleur forte = douleur invalidante qui rend incapable de travailler ou d'accomplir les activités habituelles

Œdème (tous les cas) = œdème de toute grosseur ou de grosseur inconnue

Œdème grave = grosseur maximum supérieure à 5 cm (2 pouces)

Érythème (tous les cas) = érythème de toute grosseur ou de grosseur inconnue

Érythème grave = grosseur maximum supérieure à 5 cm (2 pouces)

Une étude clinique non contrôlée a également été menée auprès de 640 femmes de 27 à 45 ans et de 570 filles et femmes de 16 à 26 ans qui ont reçu GARDASIL®9 (protocole 004). Les effets indésirables mentionnés (sur demande ou non) par les femmes de 27 à 45 ans ayant participé à cette étude sont indiqués dans le tableau 4.

Tableau 4 – Incidence (%) des effets indésirables au point d'injection et généraux chez les femmes de 27 à 45 ans et chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans vaccinées au moyen de GARDASIL®9

Effet indésirable	Femmes de 27 à 45 ans N = 640	Filles et femmes de 16 à 26 ans N = 570
Effets indésirables au point d'injection (1 à 5 jours après la vaccination)		
Douleur	82,8	86,1
Œdème	23,3	23,3
Érythème [†]	16,9	19,5
Prurit	1,6	1,8
Hématome	1,3	1,1
Inconfort	0,8	1,2
Ecchymose	0,8	1,1
Effets indésirables généraux (1 à 15 jours après la vaccination)		
Céphalées	13,6	12,6
Fatigue	3,4	2,8
Fièvre	1,7	3,0
Nausées	1,7	1,8

Effet indésirable	Femmes de 27 à 45 ans N = 640	Filles et femmes de 16 à 26 ans N = 570
Douleur oropharyngée	1,1	0,7
Myalgie	0,8	1,4
Douleur abdominale	0,3	1,1
Température élevée (1 à 5 jours après la vaccination)		
Température buccale $\geq 37,8$ °C [†]	2,5	3,5
Les données proviennent du protocole 004. N = nombre de sujets vaccinés ayant fait l'objet d'un suivi relatif à l'innocuité du vaccin [†] Pour la température buccale : nombre de sujets pour lesquels il y a des données sur la température chez les femmes de 27 à 45 ans (N = 640); chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans (N = 569).		

Effets indésirables au point d'injection et généraux chez les garçons et les hommes

Une étude clinique non contrôlée a été menée auprès de 662 garçons et 1 923 filles de 9 à 15 ans (protocole 002). Les effets indésirables mentionnés (sur demande ou non) par les garçons ayant participé à cette étude sont indiqués dans le tableau 5.

Une étude clinique non contrôlée a également été menée auprès de 1 394 garçons et hommes et 1 075 filles et femmes de 16 à 26 ans (protocole 003). Les effets indésirables mentionnés (sur demande ou non) par les garçons et les hommes de 16 à 26 ans ayant participé à cette étude sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 – Incidence (%) des effets indésirables au point d'injection et généraux mentionnés sur demande ou de façon générale* par les garçons de 9 à 15 ans, ainsi que par les garçons et les hommes de 16 à 26 ans vaccinés au moyen de GARDASIL®9

	GARDASIL®9 N = 1 394
Garçons et hommes de 16 à 26 ans	
Effets indésirables mentionnés sur demande spécifique (1 à 5 jours après la vaccination, toutes les doses)	
Douleur au point d'injection	63,4
Érythème au point d'injection	20,7
Œdème au point d'injection	20,2
Température buccale $\geq 37,8$ °C [†]	4,4
Effets indésirables au point d'injection mentionnés de façon générale (1 à 5 jours après la vaccination, toutes les doses)	
Hypersensibilité au point d'injection	1,0
Prurit au point d'injection	1,0
Effets indésirables généraux mentionnés de façon générale (1 à 15 jours après la vaccination, toutes les doses)	
Céphalées	7,3
Fièvre	2,4
Fatigue	1,4
Étourdissements	1,1
Nausées	1,0
Garçons de 9 à 15 ans	N = 662
Effets indésirables mentionnés sur demande spécifique (1 à 5 jours après la vaccination, toutes les doses)	

	GARDASIL®9
Douleur au point d'injection	70,2
Érythème au point d'injection	24,2
Œdème au point d'injection	26,0
Température buccale $\geq 37,8$ °C [†]	10,0
Effets indésirables au point d'injection mentionnés de façon générale (1 à 5 jours après la vaccination, toutes les doses)	
Hématome au point d'injection	1,2
Induration au point d'injection	1,1
Effets indésirables généraux mentionnés de façon générale (1 à 15 jours après la vaccination, toutes les doses)	
Céphalées	9,1
Fièvre	8,6
Nausées	1,2
Les données concernant GARDASIL®9 chez les garçons de 9 à 15 ans proviennent du protocole 002. Les données concernant GARDASIL®9 chez les garçons et les hommes de 16 à 26 ans proviennent du protocole 003.	
* Effets indésirables mentionnés de façon générale par ≥ 1 % des participants	
N = nombre de sujets vaccinés qui ont fait l'objet d'un suivi relatif à l'innocuité du vaccin	
† Pour la température buccale : nombre de sujets pour lesquels il y a des données sur la température chez les garçons de 9 à 15 ans (N = 660), chez les garçons et les hommes de 16 à 26 ans (N = 1 386).	

Effets indésirables graves dans les études cliniques sur GARDASIL®9

Les effets indésirables graves ont été recueillis pendant toute la durée des sept études cliniques intégrées sur GARDASIL®9. Sur les 15 778 participants ayant reçu GARDASIL®9 et ayant fait l'objet d'un suivi lors des études sur son innocuité, 356 ont signalé un effet indésirable grave, ce qui représente 2,3 % de la population ayant participé aux études. Quatre participants ayant reçu GARDASIL®9 ont signalé au moins un effet indésirable grave qui s'est révélé lié au vaccin. Les effets indésirables graves liés au vaccin survenus durant la durée des études comprenaient de la fièvre, une réaction allergique, une crise d'asthme et des céphalées. Aucun décès lié au vaccin n'a été signalé.

Études cliniques sur GARDASIL®9 chez les participants ayant déjà été vaccinés au moyen de GARDASIL®

Une étude clinique (protocole 006) a permis d'évaluer l'innocuité de GARDASIL®9 chez des filles et des femmes de 12 à 26 ans ayant déjà reçu 3 doses de GARDASIL®. L'intervalle entre la dernière injection de GARDASIL® et la première de GARDASIL®9 variait entre environ 12 et 36 mois. GARDASIL®9 ou un placebo (solution saline) ont été administrés aux participants et l'innocuité du vaccin a été évaluée par une méthode de suivi au moyen d'un carnet de vaccination pendant 14 jours après chaque injection de GARDASIL®9 ou de la solution saline faisant office de placebo. Parmi les participants ayant fait l'objet d'un suivi, 608 ont reçu GARDASIL®9 et 305 ont reçu la solution saline placebo. Trois (0,5 %) participants ayant reçu GARDASIL®9 ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables. Aucun participant du groupe placebo n'a interrompu le traitement en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables liés au vaccin dans les cohortes ayant reçu GARDASIL®9 à une fréquence d'au moins 1,0 % et aussi supérieure à celle observée dans le groupe placebo font l'objet du tableau 6.

Tableau 6 – Effets indésirables au point d'injection et généraux liés au vaccin et signalés à une fréquence ≥ 1 % ou supérieure à celle du placebo (solution saline) de GARDASIL®9 chez les filles et les femmes de 12 à 26 ans ayant déjà été vaccinées au moyen de GARDASIL®*

Effet indésirable	GARDASIL®9 (N = 608) %	PLACEBO (SOLUTION SALINE) (N = 305) %
Effets indésirables au point d'injection (1 à 5 jours après la vaccination)		
Douleur [†]	90,3	38,0
Œdème [†]	49,0	5,9
Érythème [†]	42,3	8,5
Prurit	7,7	1,3
Hématome	4,8	2,3
Réaction	1,3	0,3
Masse	1,2	0,7
Effets indésirables généraux (1 à 15 jours après la vaccination)		
Céphalées	19,6	18,0
Fièvre	5,1	1,6
Nausées	3,9	2,0
Étourdissements	3,0	1,6
Douleur dans le haut de l'abdomen	1,5	0,7
Grippe	1,2	1,0
* Les données relatives à GARDASIL®9 et le placebo sont tirées du protocole 006.		
† Désigne un effet indésirable mentionné sur demande.		
N = nombre de sujets vaccinés ayant fait l'objet d'un suivi relatif à l'innocuité du vaccin		

Études cliniques sur l'administration concomitante de GARDASIL®9 et d'autres vaccins

L'innocuité de GARDASIL®9 administré en concomitance avec d'autres vaccins a été évaluée dans des études cliniques.

En comparaison avec une vaccination non concomitante, une augmentation de l'œdème au point d'injection a été signalée avec GARDASIL®9 quand GARDASIL®9 a été administré en concomitance avec Repevax* (vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche [acellulaire] et vaccin [inactivé] contre la poliomyélite [adsorbé, contenu en antigène réduit] [dcaT-VPI]); ou Adacel* (vaccin anatoxine tétanique, dose réduite d'anatoxine diphtérique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés [dcaT]) et Menactra* (vaccin polysaccharidique contre le méningocoque [groupes A, C, Y et W-135] conjugué à l'anatoxine diphtérique).

La majorité des cas d'œdème au point d'injection lors d'une administration concomitante avec d'autres vaccins ont été rapportés comme étant d'intensité légère à modérée.

Études cliniques sur l'administration de GARDASIL®9 chez les femmes enceintes

Dans les études cliniques, les participantes devaient subir un test sanguin ou urinaire de grossesse avant l'administration de GARDASIL®9. Chez les participantes qui sont devenues enceintes avant d'avoir reçu les 3 doses de GARDASIL®9, l'administration des doses restantes du vaccin a été reportée à la fin de la grossesse.

Au cours des études, le pourcentage global de femmes dont la grossesse a eu une issue indésirable, définie comme le nombre combiné d'avortements spontanés, de mort fœtale tardive et de cas d'anomalie congénitale, sur le nombre total de grossesses liées à un événement indésirable connu

(à l'exception des interruptions volontaires de grossesse) a été de 12,9 % (174/1 353) chez les femmes vaccinées au moyen de GARDASIL®9 et de 14,4 % (187/1 303) chez les femmes ayant été vaccinées au moyen de GARDASIL®. Les pourcentages d'issues indésirables observées étaient comparables à ceux qui ont été obtenus dans la population générale.

Des sous-analyses ultérieures ont été effectuées afin d'évaluer l'issue des grossesses chez les femmes qui seraient devenues enceintes dans les 30 jours ou plus de 30 jours après l'administration d'une dose de GARDASIL®9 ou GARDASIL®. En ce qui concerne les grossesses ayant commencé dans les 30 jours après la vaccination, aucun cas d'anomalie congénitale n'a été observé chez les femmes qui ont été vaccinées au moyen de GARDASIL®9 ou GARDASIL®. Pour les grossesses ayant commencé plus de 30 jours après la vaccination, 30 cas d'anomalies congénitales ont été observés dans le groupe GARDASIL®9 contre 23 cas dans le groupe GARDASIL®. Les types d'anomalies rapportées (indépendamment du moment où a débuté la grossesse en fonction de la vaccination) correspondaient à ceux généralement observés dans les cas de grossesse dans la population en général.

En ce qui concerne les grossesses ayant commencé dans les 30 jours après la vaccination, le pourcentage d'avortements spontanés sur le nombre total de grossesses dont l'issue est connue (à l'exception des interruptions volontaires de grossesse) était de 27,4 % (17/62) chez les femmes vaccinées au moyen de GARDASIL®9 et de 12,7 % (7/55) chez les femmes vaccinées au moyen de GARDASIL®. Pour les grossesses ayant commencé plus de 30 jours après la vaccination, la proportion était de 10,9 % (105/960) chez les femmes vaccinées au moyen de GARDASIL®9 et de 14,6 % (136/933) chez les femmes vaccinées au moyen de GARDASIL®.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Le profil d'innocuité de GARDASIL®9 chez les enfants est comparable à celui observé chez les adultes (voir la section [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#)).

8.3 Effets indésirables observés après la mise en marché

Étant donné que les effets indésirables survenus après la commercialisation ont été signalés de façon volontaire dans une population dont on ne connaît pas la taille, il est impossible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au vaccin.

Les résultats sur l'innocuité de GARDASIL® obtenus après sa commercialisation sont valables pour GARDASIL®9 puisque la composition de chacun des vaccins est similaire et qu'ils contiennent des protéines L1 des VPH de quatre des mêmes types de VPH.

En plus des effets indésirables signalés au cours des études cliniques, les effets indésirables ci-dessous survenus après la commercialisation ont été rapportés spontanément au cours de la période d'utilisation qui a suivi l'approbation de GARDASIL®9.

Troubles de l'appareil gastro-intestinal

Vomissements

Troubles du système nerveux

Syncope parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques

De plus, les effets indésirables ci-dessous survenus après la commercialisation de GARDASIL® ont été rapportés spontanément et restent valables pour GARDASIL®9.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

Anémie hémolytique auto-immune, purpura thrombopénique idiopathique, lymphadénopathie

Troubles de l'appareil gastro-intestinal

Pancréatite

Troubles généraux et réactions au point d'injection

Asthénie, frissons, décès, malaise

Troubles du système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, bronchospasme et urticaire

Infections et infestations

Cellulite

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Arthralgie, myalgie

Troubles du système nerveux

Encéphalomyélite aiguë disséminée, syndrome de Guillain-Barré, maladie du motoneurone, paralysie, myélite transverse

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Embolie pulmonaire

Troubles vasculaires

Thrombose veineuse profonde

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Utilisation avec d'autres vaccins

Les résultats des études cliniques indiquent que GARDASIL®9 peut être administré de façon concomitante (à des points d'injections différents) avec Menactra* (vaccin polysaccharidique contre le méningocoque [groupes A, C, Y et W-135] conjugué à l'anatoxine diphtérique), Adacel* (anatoxine tétanique, dose réduite d'anatoxine diphtérique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbé [dcaT]) et Repevax* (vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche [acellulaire] et le vaccin [inactivé] contre la poliomyélite [adsorbé, contenu en antigène réduit] [dcaT-VPI]) [voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)].

Utilisation avec des contraceptifs hormonaux

Dans les études cliniques, 60,2 % des 7 269 participantes (de 16 à 26 ans ayant participé aux protocoles 001 et 002) prenaient des contraceptifs hormonaux pendant la période de vaccination. L'utilisation de contraceptifs hormonaux n'a pas semblé affecter la réponse immunitaire à GARDASIL®9.

Utilisation avec des médicaments immunosuppresseurs généraux

Les traitements immunosuppresseurs, comme l'irradiation, les antimétabolites, les agents alkylants, les agents cytotoxiques et les corticostéroïdes (utilisés à des doses supérieures aux doses physiologiques) peuvent réduire la réponse immunitaire aux vaccins (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [7.1 Populations particulières](#)).

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'efficacité de GARDASIL®9 contre les maladies anogénitales liées aux types de VPH contenus dans le vaccin pourrait être attribuable aux réponses immunitaires humorales déclenchées par la vaccination. Le mécanisme de protection exact reste inconnu.

10.2 Pharmacocinétique et pharmacodynamie

Durée de l'effet

L'efficacité de GARDASIL®9 a pu être observée pendant une période allant jusqu'à 8,2 ans et 9,5 ans chez les patients âgés de 9 à 15 ans et chez ceux âgés de 16 à 26 ans, respectivement, après la troisième dose. La persistance de la réponse immunitaire déclenchée par GARDASIL®9 a pu être observée pendant une période allant jusqu'à 7 ans et 5 ans chez les patients âgés de 9 à 15 ans et chez ceux âgés de 16 à 26 ans, respectivement, après la troisième dose.

10.3 Fardeau de la maladie

On estime que plus de 550 000 Canadiens contractent le VPH chaque année. Au Canada et aux États-Unis, les infections persistantes par les types de VPH oncogènes sont responsables de presque tous les cas de cancer invasif du col de l'utérus, d'environ 74 % des cancers du vagin, 25 % des cancers de la vulve, 63 % des cancers du pénis, 80 % à 90 % des cancers de l'anus et 70 % des cancers oropharyngés (COP). La proportion des cancers de l'amygdale qui ont été associés au VPH est passée de 25 % (1993-1999) à 62 % (2006-2011) au Canada. D'autres cancers, comme ceux touchant la tête et le cou, ainsi que ceux touchant le larynx et la cavité buccale, sont également connus comme étant attribuables au VPH, mais dans une proportion moindre.

On estime que 1 400 Canadiennes ont reçu un diagnostic de cancer invasif du col de l'utérus chaque année depuis 2012, et qu'environ 380 d'entre elles mourront de la maladie. Le cancer du col de l'utérus reste le 3^e cancer le plus fréquent chez les Canadiennes de 20 à 40 ans.

Les VPH des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 (en comparaison des types 6, 11, 16 et 18) causent environ 90 % (contre 70 %) des cancers du col de l'utérus, de 75 à 85 % (contre 50 %) des lésions précancéreuses du col de l'utérus et de 50 à 60 % (contre 30 à 35 %) des lésions de grade peu élevé du col de l'utérus, respectivement. En ce qui concerne les cas associés au VPH, ces types de VPH causent également de 85 à 90 % (contre 70 à 75 %) des cancers de la vulve, de 80 à 85 % (contre 65 %) des cancers du vagin, de 90 à 95 % (contre 85 à 90 %) des cancers de l'anus et au moins 75 % (contre 60 %) des lésions précurseurs de ces cancers, ainsi que 95 % (contre 85 %) des cancers de l'oropharynx.

Les CIN 2/3 et l'AIS ont été reconnus comme étant des précurseurs du cancer invasif du col de l'utérus. Les VIN 2/3, les VaIN 2/3, les AIN 2/3 et les PIN 2/3 ont été reconnus comme étant des précurseurs du cancer de la vulve, du vagin, de l'anus et du pénis, respectivement.

L'infection par le VPH peut aussi causer des lésions non malignes. Les VPH des types 6 et 11 causent 90 % des verrues génitales (condylomes acuminés) et 90 % des cas de papillomatoses respiratoires récurrentes (PRR). Ces affections évoluent rarement vers un cancer; cependant, elles sont associées à des répercussions importantes sur la morbidité et au niveau psychosocial, dont une moins bonne qualité de vie liée à la santé.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

GARDASIL®9 doit être administré le plus tôt possible après son retrait du réfrigérateur. GARDASIL®9 peut être administré pourvu que la période totale (écarts de température cumulatifs) passée à l'extérieur du réfrigérateur (à des températures de 8 °C à 25 °C) ne dépasse pas 72 heures. Des écarts de température cumulatifs entre 0 °C et 2 °C sont aussi permis à condition que la période totale passée à des températures de 0 °C à 2 °C ne dépasse pas 72 heures. Toutefois, ces conditions ne sont pas les recommandations d'entreposage.

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Jeter tout médicament non utilisé ou tout déchet conformément aux règlements locaux.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Vaccin recombinant nonavalent contre le virus du papillome humain

Caractéristiques du produit :

GARDASIL®9 [vaccin recombinant nonavalent contre le virus du papillome humain], est un vaccin recombinant nonavalent non infectieux préparé à partir de pseudoparticules virales (PPV) purifiées de la principale protéine (L1) de la capsid des VPH des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58. Les protéines L1 sont produites séparément par fermentation en culture recombinante de *Saccharomyces cerevisiae*, puis auto-assemblées en PPV. Le processus de fermentation suppose la croissance de *S. cerevisiae* sur un milieu de fermentation de constitution chimique définie contenant des vitamines, des acides aminés, des sels minéraux et des glucides. Les PPV sont libérées des cellules de levure par rupture de ces dernières et purifiées par une série de procédés chimiques et physiques. Les PPV purifiées sont adsorbées sur un adjuvant préformé contenant de l'aluminium, le (sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe ou SHAA). Le vaccin nonavalent à PPV contre le VPH est une suspension liquide stérile préparée en combinant les PPV adsorbées de chaque type de VPH, des quantités supplémentaires de l'adjuvant à base d'aluminium et le tampon de purification final.

Après agitation, GARDASIL®9 se présente sous forme d'un liquide blanc ayant un aspect trouble.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Résultats de l'étude

GARDASIL[®]9 contient les quatre types de VPH contenus dans GARDASIL[®] (VPH des types 6, 11, 16 et 18) et cinq autres types de VPH (31, 33, 45, 52 et 58).

Données sur l'efficacité de GARDASIL[®]

L'efficacité de GARDASIL[®] a été évaluée dans six études cliniques de phase II et III à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par SHAA auprès de 28 413 sujets (20 541 filles et femmes de 16 à 26 ans, 4 055 garçons et hommes de 16 à 26 ans et 3 817 femmes de 24 à 45 ans).

Sujets âgés de 16 à 26 ans

GARDASIL[®] s'est avéré efficace pour réduire l'incidence des CIN (tous les grades, y compris les CIN 2/3), des AIS, des verrues génitales, des VIN (tous les grades) et des VaIN (tous les grades) liés aux VPH des types 6, 11, 16 ou 18 qui sont contenus dans le vaccin chez les filles et les femmes ayant obtenu un résultat négatif à la méthode PCR et un résultat négatif au test sérologique au début de l'étude (tableau 7). De plus, les filles et les femmes ayant déjà été infectées par 1 ou plusieurs des types de VPH contenus dans le vaccin avant la vaccination semblent être protégées contre les lésions précancéreuses du col de l'utérus et les lésions génitales externes causées par les autres types de VPH. Les sujets ayant déjà eu une infection qui s'était résolue avant la vaccination (résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique au départ) semblent être protégés contre une réinfection ou une récurrence menant à une maladie clinique causée par le même type de VPH. Il n'existe aucune preuve démontrant une protection contre des maladies causées par les types de VPH contenus dans le vaccin et pour lesquels les personnes avaient obtenu des résultats positifs à la méthode PCR et positifs au test sérologique initial.

GARDASIL[®] s'est avéré efficace pour réduire l'incidence des verrues génitales causées par les VPH de types 6 et 11 qui sont contenus dans le vaccin chez les garçons et les hommes ayant obtenu un résultat négatif à la méthode PCR et un résultat négatif au test sérologique au début de l'étude. Son efficacité contre les néoplasies intraépithéliales, péniennes, périnéales, périanales (PIN) de grades 1, 2 ou 3 ou les cancers péniens, périnéaux ou périanaux n'a pas été démontrée étant donné que le nombre de cas était trop limité pour qu'une signification statistique soit établie (tableau 7). GARDASIL[®] s'est avéré efficace pour réduire l'incidence des néoplasies intraépithéliales anales (AIN) de grades 1 (à la fois les condylomes et les néoplasies non acuminées), 2 et 3 liées aux VPH de types 6, 11, 16 et 18 qui sont contenus dans le vaccin chez les garçons et les hommes ayant obtenu un résultat négatif à la méthode PCR et un résultat négatif au test sérologique au début de l'étude (tableau 7).

Tableau 7 – Analyse de l’efficacité de GARDASIL® dans la population de sujets de 16 à 26 ans évaluables selon le protocole pour le paramètre « efficacité »* pour les types de VPH contenus dans le vaccin

Paramètres de la maladie	GARDASIL®		Placebo contenant l’adjuvant SHAA (témoin)		Efficacité (%) [IC à 95 %]
	N	Nombre de cas	N	Nombre de cas	
Filles et femmes de 16 à 26 ans[†]					
CIN 2/3 ou AIS liés aux VPH de types 16 ou 18	8 493	2	8 464	112	98,2 (93,5 à 99,8)
VIN 2/3 liées aux VPH de types 16 ou 18	7 772	0	7 744	10	100,0 (55,5 à 100,0)
ValN 2/3 liées aux VPH de types 16 ou 18	7 772	0	7 744	9	100,0 (49,5 à 100,0)
CIN (CIN 1, CIN 2/3) ou AIS liés aux VPH de types 6, 11, 16 ou 18	7 864	9	7 865	225	96,0 (92,3 à 98,2)
Verrues génitales liées aux VPH de types 6, 11, 16 ou 18	7 900	2	7 902	193	99,0 (96,2 à 99,9)
Verrues génitales liées aux VPH de types 6 et 11	6 932	2	6 856	189	99,0 (96,2 à 99,9)
Garçons et hommes de 16 à 26 ans					
Lésions génitales externes liées aux VPH de types 6, 11, 16 ou 18					
Lésions génitales externes	1 394	3	1 404	32	90,6 (70,1 à 98,2)
Condylomes	1 394	3	1 404	28	89,3 (65,3 à 97,9)
PIN 1/2/3	1 394	0	1 404	4	100,0 (-52,1 à 100,0)
Paramètres liés aux VPH de types 6, 11, 16 ou 18					
AIN 1/2/3	194	5	208	24	77,5 (39,6 à 93,3)
AIN 2/3	194	3	208	13	74,9 (8,8 à 95,4)
AIN 1	194	4	208	16	73,0 (16,3 à 93,4)
* La population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité » regroupait les sujets qui avaient reçu les 3 doses du calendrier de vaccination dans l’année qui a suivi leur admission à l’étude, qui n’avaient pas dérogé de façon majeure au protocole de l’étude et qui n’avaient jamais été infectés par les VPH des types concernés (types 6, 11, 16 et 18) [résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique] avant de recevoir la première dose et jusqu’à un mois après la troisième dose (mois 7).					
† Les analyses des études regroupées ont été planifiées de façon prospective et incluaient l’usage de critères d’admission similaires.					
N = nombre de participants qui se sont présentés à au moins une visite de suivi après le mois 7					
IC = intervalle de confiance					
Note 1 : Les estimations ponctuelles et les intervalles de confiance ont été ajustés en fonction de la variable personne-durée du suivi.					
Note 2 : La première analyse du tableau (CIN 2/3, AIS ou lésion plus grave liés aux VPH de types 16 ou 18) a constitué le principal paramètre du plan de développement du vaccin.					
Note 3 : Le tableau 7 n’inclut pas les maladies attribuables à des VPH des types non contenus dans le vaccin.					
SHAA (témoin) = sulfate d’hydroxyphosphate d’aluminium amorphe					

Aucun titre minimal d’anticorps anti-VPH nécessaire pour conférer une protection contre l’infection par le VPH et les maladies qu’il cause n’a été établi. De plus, la réponse immunitaire aux vaccins est habituellement inférieure chez les personnes plus âgées, comparativement à celle des personnes plus jeunes. Par conséquent, pour confirmer l’utilité de GARDASIL® dans la prévention des cancers du col de l’utérus, de la vulve et du vagin et des maladies liées aux types de VPH contenus dans le vaccin chez les sujets jusqu’à l’âge de 45 ans inclusivement, une étude sur l’efficacité a été effectuée.

Sujets âgés de 24 à 45 ans

GARDASIL® s'est avéré très efficace pour réduire l'incidence combinée des infections persistantes, des CIN (de tout grade) et des lésions génitales externes (LGE) causées par les VPH de types 6, 11, 16 et 18, ce qui était principalement dû à la prévention des infections persistantes (tableau 8). Les principales analyses d'efficacité relatives aux VPH des types 6, 11, 16 et 18 ont été effectuées auprès de la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité ». Son efficacité a été évaluée après la visite du mois 7 (tableau 8).

Tableau 8 – Analyse de l'efficacité de GARDASIL® contre les types de VPH contenus dans le vaccin dans la population de femmes de 24 à 45 ans évaluables selon le protocole pour le paramètre « efficacité »*

Paramètre		GARDASIL®		Placebo contenant l'adjuvant SHAA (témoin)		Efficacité (%) [IC à 95 %]
		N	Nombre de cas	N	Nombre de cas	
Infections persistantes, CIN (tout grade) ou LGE liées aux VPH de types 6, 11, 16 ou 18		1 601	10**	1 599	86	88,7 (78,1 à 94,8)
Liées aux VPH de types 6, 11, 16 ou 18	Infections persistantes	1 581	9	1 586	85	89,6 (79,3 à 95,4)
	CIN 1	1 581	0	1 584	15	100,0 (72,1 à 100,0)
	CIN 2/3 ou AIS	1 581	1	1 584	6	83,3 (-37,6 à 99,6)
	Condylomes	1 600	0	1 599	7	100,0 (30,8 à 100,0)
	VIN 1 ou VaIN 1	1 600	0	1 599	1	100,0 (-3 796,0 à 100,0)
	VIN 2/3 ou VaIN 2/3	1 600	0	1 599	0	Sans objet
Infections persistantes, CIN (tout grade) ou LGE liées aux VPH de types 16 ou 18		1 587	8**	1 571	51	84,7 (67,5 à 93,7)
<p>* La population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité » regroupait les sujets qui avaient reçu les 3 doses du calendrier de vaccination dans l'année qui a suivi leur admission à l'étude, qui n'avaient pas dérogé de façon majeure au protocole de l'étude et qui n'avaient jamais été infectés par les VPH (résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique) des types concernés (types 6, 11, 16 et 18) avant de recevoir la première dose et jusqu'à un mois après la troisième dose (mois 7).</p> <p>** Un cas de CIN 2 (VPH des types 16 et 51 décelés) a été observé dans la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité ». Un cas de CIN 2 s'est révélé positif à l'égard du VPH des types 16 et 51 à la biopsie du mois 18. Dans les 9 autres cas observés dans la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité », il s'agissait d'infections persistantes.</p> <p>N = nombre de participants qui se sont présentés à au moins 1 visite de suivi après le mois 7 IC = intervalle de confiance SHAA (témoin) = sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe</p>						

L'efficacité de GARDASIL® chez les hommes de 27 à 45 ans a été mise en évidence à partir des données concernant l'efficacité chez les femmes de 24 à 45 ans comme cela est indiqué ci-dessus. Par ailleurs, les données sur l'immunogénicité sont tirées d'une étude publiée menée auprès de 150 hommes de 27 à 45 ans ayant reçu 3 doses de GARDASIL® (mois 0, 2 et 6)¹.

Études de suivi à long terme

Un sous-groupe de sujets qui ont reçu 3 doses a fait l'objet d'un suivi prolongé, après la vaccination au moyen de GARDASIL®, durant lequel l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité protectrice contre les maladies cliniques liées aux VPH de types 6, 11, 16 et 18 ont été évaluées.

La persistance de la production d'anticorps a été observée sur 10 ans chez des adolescents âgés de 9 à 15 ans au moment de la vaccination; sur 14 ans chez les filles et les femmes âgées de 16 à 23 ans au moment de la vaccination; sur 9,5 ans chez les garçons et les hommes âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination; et sur 9,5 ans chez les femmes âgées de 24 à 45 ans au moment de la vaccination.

Chez un certain nombre de sujets de la population évaluable selon le protocole participant à la phase de prolongation fondée sur les données d'un registre d'une étude clinique initiale, aucun cas de CIN de haut grade lié aux VPH de types 16 ou 18 n'a été signalé après la troisième dose de GARDASIL® pendant une période d'une durée médiane de 11,8 ans (intervalle de 3,7 à 14 ans) chez les filles et les femmes de 16 à 23 ans (N = 2 121, 24 099 personnes-années à risque). Chez un certain nombre de sujets de la population évaluable selon le protocole participant à la phase de prolongation à long terme des études cliniques, aucun cas de dysplasies anogénitales de haut grade ni de lésions génitales externes lié aux VPH de types 6, 11, 16 ou 18 n'a été observé après la troisième dose de GARDASIL® au cours d'une période d'une durée médiane de 9,5 ans (intervalle de 3,1 à 11,4 ans) chez les garçons et les hommes de 16 à 26 ans (N = 732, 6 538 personnes-années à risque); aucun cas de dysplasies cervicales ou de verrues génitales externes lié aux VPH de types 6, 11, 16 ou 18 n'a été signalé pendant une période d'une durée médiane de 9,1 ans (intervalle de 5,5 à 10,1 ans) chez les femmes de 24 à 45 ans (N = 601, 5 390 personnes-années à risque).

La persistance de la production d'anticorps à la suite de l'administration de GARDASIL® a également été évaluée lors d'une étude clinique utilisant un schéma posologique de 2 doses. Un mois après l'administration de la dernière dose, la production d'anticorps anti-VPH en présence des 4 types de VPH chez les filles de 9 à 13 ans qui ont reçu 2 doses de GARDASIL® à intervalle de 6 mois s'est révélée non inférieure à celle observée chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans qui ont reçu 3 doses du vaccin sur une période de 6 mois. Lors d'analyses *a posteriori* effectuées après 3 et 10 ans au cours de la période de suivi, les critères de non-infériorité ont aussi été atteints pour les 4 types de VPH.

¹ Giuliano AR, Isaacs-Soriano K, Torres BN, Abrahamsen M, Ingles DJ, Sirak BA, et al. Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27-45 years) - The MAM Study. *Vaccine*. 2015 Oct 13;33(42):5640-6.

Études cliniques sur GARDASIL®9

Tableau 9 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques qui ont produit des données sur l'efficacité

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
001	Étude internationale multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par GARDASIL® portant sur la détermination de la gamme posologique, l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité de GARDASIL®9	1) GARDASIL®9 (N = 7 099) 2) GARDASIL® (N = 7 105) Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	14 215	<u>Filles et femmes</u> : 21,9 ans (16 à 26 ans)	Filles et femmes N = 14 215

L'efficacité et/ou l'immunogénicité du schéma posologique de 3 doses de GARDASIL®9 ont été évaluées dans huit études cliniques. Les études cliniques évaluant l'efficacité de GARDASIL®9 par rapport à un placebo n'étaient pas acceptables parce que la vaccination contre le VPH représente les soins habituels pour la protection contre les infections et les maladies causées par le VPH dans de nombreux pays. Par conséquent, l'étude clinique pivot (protocole 001) a permis d'évaluer l'efficacité de GARDASIL®9 pour la prévention des maladies du col de l'utérus, de la vulve et du vagin liées au VPH en utilisant GARDASIL® comme comparateur.

Son efficacité contre les VPH de types 6, 11, 16 et 18 a été principalement évaluée à l'aide d'une stratégie de comparaison qui a révélé une immunogénicité comparable (mesurée par les titres géométriques moyens [TGM]) entre GARDASIL®9 et GARDASIL® (protocoles 001 et 009).

L'analyse de l'efficacité de GARDASIL®9 a été vérifiée dans la population des filles et des femmes de 16 à 26 ans évaluables selon le protocole pour le paramètre « efficacité » et n'ayant jamais été infectées par le ou les types de VPH concernés avant la première dose et jusqu'à un mois après la troisième dose (mois 7). Dans l'ensemble, environ 52 % des sujets avaient obtenu des résultats négatifs le jour 1 pour tous les types de VPH, tant à la méthode PCR qu'au test sérologique.

La principale analyse de son efficacité contre les VPH de types 31, 33, 45, 52 et 58 se fonde sur un paramètre d'évaluation combiné incluant les néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) 2, CIN 3, les adénocarcinomes *in situ* (AIS), les carcinomes invasifs du col de l'utérus, les néoplasies intraépithéliales vulvaires (VIN) 2 et 3, les néoplasies intraépithéliales vaginales (VaIN) 2 et 3, le cancer de la vulve ou le cancer du vagin. Les autres paramètres ont évalué la présence d'une maladie du col de l'utérus, de la vulve et du vagin de tout grade, la présence d'une infection persistante, la présence d'anomalies cytologiques et les interventions effractives. L'efficacité de GARDASIL®9 contre tous les types de VPH qu'il contient (31, 33, 45, 52 et 58) a été évaluée à l'aide d'une comparaison avec GARDASIL® pour tous les paramètres.

L'analyse de son efficacité a aussi porté sur les filles et les garçons de 9 à 15 ans et sur les garçons et les hommes de 16 à 26 ans, pour tous les paramètres à l'étude, à partir des données comparatives sur l'immunogénicité. Les analyses comparatives sur l'immunogénicité ont été effectuées auprès de la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « immunogénicité », qui regroupait les sujets qui avaient été vaccinés 3 fois dans les périodes prédéfinies, qui avaient répondu aux critères prédéfinis pour l'intervalle entre la visite du mois 6 et celle du mois 7, qui n'avaient pas dérogé de façon majeure au protocole de l'étude et qui n'avaient jamais été infectés par le VPH (résultats négatifs à la méthode PCR [chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans : protocoles 001 et 002] et au test sérologique [protocoles 001, 002, 003, 005, 007 et 009]) des types concernés avant de recevoir la première dose et jusqu'à un mois après la troisième dose (mois 7).

Le protocole 001 a permis d'évaluer l'immunogénicité de GARDASIL®9 et son efficacité pour la prévention de l'infection et des maladies causées par les VPH de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans. Le protocole 002 a permis d'évaluer l'immunogénicité de GARDASIL®9 chez les filles et les garçons de 9 à 15 ans et chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans. Le protocole 009 a permis de comparer l'immunogénicité de GARDASIL®9 à celle de GARDASIL® chez les filles de 9 à 15 ans. Le protocole 003 a permis d'évaluer l'immunogénicité de GARDASIL®9 chez les garçons et les hommes de 16 à 26 ans ainsi que chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans (N = 2 515 : 1 103 hommes hétérosexuels [HH]; 313 hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes [HARSAH]; 1 099 femmes recevant GARDASIL®9). Le protocole 006 a permis d'évaluer l'administration de GARDASIL®9 à des filles et des femmes de 12 à 26 ans ayant déjà été vaccinées au moyen de GARDASIL®. Les protocoles 005 et 007 ont permis d'évaluer GARDASIL®9 administré en concomitance avec Menactra* et Adacel* ou avec Repevax*, respectivement, chez les filles et les garçons de 11 à 15 ans. (N = 2 295). Ensemble, ces sept études cliniques ont permis d'évaluer 15 875 sujets ayant reçu GARDASIL®9 (9 152 filles et femmes de 16 à 26 ans au moment de leur admission à l'étude et dont l'âge moyen était 21,7 ans; 3 498 filles de 9 à 15 ans au moment de leur admission et dont l'âge moyen était 12,0 ans; 1 416 garçons et hommes de 16 à 26 ans au moment de leur admission et dont l'âge moyen était 21,1 ans et 1 809 garçons de 9 à 15 ans au moment de leur admission et dont l'âge moyen était 12,1 ans). La répartition des races chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans ayant participé aux études cliniques était la suivante : 56,2 % de race blanche; 25,4 % autre; 14,7 % asiatique et 3,7 % noire. La répartition des races chez les filles et les femmes de 9 à 15 ans ayant participé aux études cliniques était la suivante : 63,2 % de race blanche; 16,2 % autre; 14,6 % asiatique et 5,9 % noire. La répartition des races chez les garçons de 9 à 15 ans ayant participé aux études cliniques était la suivante : 57,2 % de race blanche; 24,0 % autre; 14,6 % asiatique et 4,1 % noire. Dans le protocole 003, la répartition des races était la suivante chez les garçons et les hommes de 16 à 26 ans : 61,9 % de race blanche; 22,7 % autre; 9,8 % asiatique et 5,5 % noire; chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans : 60,4 % de race blanche; 23,7 % autre; 10,0 % asiatique et 5,9 % noire.

Une autre analyse comparative de l'immunogénicité a été menée. Le protocole 004 a permis de comparer l'immunogénicité de GARDASIL®9 chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans à celle chez les femmes de 27 à 45 ans (N = 1 210 : 640 femmes de 27 à 45 ans et 570 filles et femmes de 16 à 26 ans). Dans le protocole 004, la répartition des races était la suivante chez les femmes de 27 à 45 ans : 97,7 % de race blanche, 1,6 % asiatique, 0,3 % autres races ou multi-ethnique, 0,5 % noire; filles et femmes de 16 à 26 ans : 94,6 % de race blanche, 3,0 % asiatique, 1,6 % autres races ou multi-ethnique, 0,9 % noire.

Une des études cliniques (protocole 010) portait sur l'évaluation du schéma posologique de 2 doses de GARDASIL®9. Le protocole 010 visait à évaluer l'immunogénicité de 2 doses de GARDASIL®9 chez les filles et les garçons de 9 à 14 ans, de 3 doses de GARDASIL®9 chez les filles de 9 à 14 ans ainsi que chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans (N = 1 516; 751 filles de 9 à 14 ans, 451 garçons de 9 à 14 ans, et 314 filles et femmes de 16 à 26 ans). L'âge moyen des filles et des garçons de 9 à 14 ans était de 11,5 ans et celui des filles et des femmes de 16 à 26 ans, de 21,0 ans.

Maladies anogénitales

Efficacité prophylactique – VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58 chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans

Études montrant l'efficacité de GARDASIL®9 contre les VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58

L'efficacité de GARDASIL®9 chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans a été évaluée dans une étude clinique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par comparateur actif (protocole 001) au cours de laquelle un total de 14 204 femmes (GARDASIL®9 = 7 099; GARDASIL® = 7 105) ont été admises et vaccinées sans dépistage préalable d'une infection par le VPH. Les sujets ont fait l'objet d'un suivi d'une durée médiane de 40 mois (intervalle de 0 à 64 mois) après la troisième et dernière dose.

Le principal paramètre d'efficacité a été évalué en fonction d'un paramètre d'évaluation clinique composé portant sur le cancer du col de l'utérus, le cancer de la vulve et le cancer du vagin, les CIN 2/3, les AIS, les VIN 2/3 et les VaIN 2/3 causés par les VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58. Son efficacité a aussi été montrée dans l'évaluation des CIN 1, des maladies de la vulve et du vagin de tout grade et des infections persistantes causées par les VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58. De plus, l'étude a aussi évalué les répercussions de GARDASIL®9 sur la fréquence des anomalies décelées au test Pap, sur les interventions (biopsies) pratiquées au col de l'utérus et aux organes génitaux externes et sur les interventions définitives visant à traiter le col de l'utérus en fonction des VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58.

Son efficacité a été évaluée dans la population des filles et des femmes de 16 à 26 ans évaluables selon le protocole pour le paramètre « efficacité » et n'ayant jamais été infectées par le ou les types de VPH concernés avant la première dose et jusqu'au mois 7. Son efficacité a été évaluée après la visite du mois 7. GARDASIL®9 s'est avéré efficace pour prévenir les infections persistantes et les maladies causées par les VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58 (tableau 10). GARDASIL®9 a également réduit l'incidence des anomalies décelées au test Pap, des interventions (biopsies) pratiquées au col de l'utérus et des interventions définitives visant à traiter le col de l'utérus (notamment l'excision électrochirurgicale à l'anse [LEEP] ou la conisation) associées aux VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58. Voir le tableau 10.

Tableau 10 – Analyse de l’efficacité de GARDASIL®9 contre les VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58 dans la population de filles et de femmes de 16 à 26 ans évaluables selon le protocole pour le paramètre « efficacité »*

Paramètre de la maladie	GARDASIL®9 N [†] = 7 099		GARDASIL® 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, VaIN 2/3, cancer de la vulve et cancer du vagin liés aux VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58	6 016	1	6 017	30	96,7 ^p (80,9 à 99,8)
CIN 1 liées aux VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58	5 948	1	5 943	69	98,6 (92,4 à 99,9)
CIN 2/3 ou AIS liés aux VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58	5 948	1	5 943	27	96,3 (79,5 à 99,8)
Maladies vulvaires ou vaginales liées aux VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58	6 009	1	6 012	16	93,8 (61,5 à 99,7)
Infections persistantes liées aux VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58 d’une durée ≥ 6 mois[§]	5 939	35	5 953	810	96,0 (94,4 à 97,2)
Infections persistantes liées aux VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58 d’une durée ≥ 12 mois[¶]	5 939	21	5 953	544	96,3 (94,4 à 97,7)
Résultats positifs pour ASC-US pour un VPH à haut risque ou anomalies plus graves au test Pap[#] liés aux VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58	5 881	35	5 882	462	92,6 (89,7 à 94,8)
Biopsie liée aux VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58	6 016	7	6 017	222	96,9 (93,6 à 98,6)
Traitements définitifs liés aux VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58	6 012	4	6 014	32	87,5 (65,7 à 96,0)

* La population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité » regroupait les sujets qui avaient reçu les trois doses du calendrier de vaccination dans l’année qui a suivi leur admission à l’étude, qui n’avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d’étude et qui n’avaient jamais été infectés (résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique) par les VPH des types concernés (types 31, 33, 45, 52 et 58) avant de recevoir la première dose et qui, en ce qui concerne les VPH des types visés, présentaient encore des résultats négatifs à la méthode PCR jusqu’à un mois après la troisième dose (mois 7). Les données proviennent du protocole 001.

† N = nombre de participants répartis au hasard dans leur groupe respectif qui ont reçu au moins 1 dose du calendrier de vaccination

‡ Nombre de sujets ayant participé à l’analyse

§ Infection persistante détectée dans des échantillons prélevés à l’occasion d’au moins trois visites consécutives à 6 mois d’intervalle (± 1 mois)

¶ Infection persistante détectée dans des échantillons provenant d’au moins trois visites consécutives à 6 mois d’intervalle (± 1 mois)

Test de Papanicolaou

^p Valeur p < 0,0001

IC = intervalle de confiance

ASC-US = cellules malpighiennes atypiques à caractère non déterminé

À la fin de l’étude, des analyses d’efficacité ont été réalisées auprès de la cohorte de la sous-étude d’efficacité, avec une période médiane de suivi de 3,5 ans après la troisième dose (intervalle de 0,0 à 5,6 ans). En ce qui a trait aux CIN 2/3, aux AIS, au cancer du col de l’utérus, aux VIN 2/3, aux VaIN 2/3,

au cancer de la vulve et du vagin liés aux VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58, on a signalé un cas dans le groupe recevant GARDASIL[®]9 et 38 dans celui recevant GARDASIL[®], ce qui correspond à une efficacité de 97,4 %. Quant aux infections persistantes d'une durée de 12 mois, 23 et 657 cas ont respectivement été rapportés dans le groupe recevant GARDASIL[®]9 et celui recevant GARDASIL[®], ce qui correspond à une efficacité de 96,7 %. En tout, 37 femmes recevant GARDASIL[®]9 et 506 parmi celles recevant GARDASIL[®] ont présenté des anomalies au test Pap liées aux VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58, ce qui correspond à une efficacité de 92,9 %. Enfin, on a signalé 4 cas de traitement définitif du col de l'utérus lié aux VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58 dans le groupe GARDASIL[®]9 et 41 dans le groupe GARDASIL[®], ce qui correspond à une efficacité de 90,2 %.

Cancers de la tête et du cou

Efficacité prophylactique contre le cancer de l'oropharynx et les autres cancers de la tête et du cou liés au VPH

L'efficacité de GARDASIL[®]9 contre le cancer de l'oropharynx et les autres cancers de la tête et du cou causés par les VPH des types 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 est fondée sur l'efficacité prophylactique de GARDASIL[®] et de GARDASIL[®]9 contre les infections persistantes et les maladies anogénitales attribuables aux types de VPH contenus dans le vaccin (voir les tableaux 7, 8, 10 et 14).

Études sur l'efficacité à long terme

Un sous-groupe de sujets qui ont reçu 3 doses a fait l'objet d'un suivi prolongé, après la vaccination au moyen de GARDASIL[®]9, durant lequel l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité protectrice contre les maladies cliniques liées aux VPH de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 ont été évaluées.

Chez un certain nombre de sujets de la population évaluable selon le protocole participant à la phase de prolongation à long terme de l'étude initiale (protocole 001), un cas de CIN de haut grade lié aux VPH de types 16, 18, 31, 33, 45, 52 ou 58 a été signalé après la troisième dose de GARDASIL[®]9 pendant une période d'une durée médiane de 6,7 ans (intervalle de 3,6 à 9,5 ans) chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans (N = 1 509, 9 378 personnes-années à risque). Chez un certain nombre de sujets de la population évaluable selon le protocole participant à la phase de prolongation à long terme du protocole 002, aucun cas de néoplasies intraépithéliales de haut grade ni de verrues génitales lié aux VPH de types 16, 18, 31, 33, 45, 52 ou 58 n'a été relevé après la troisième dose de GARDASIL[®]9 pendant une période d'une durée médiane de 7,6 ans (intervalle de 3,5 à 8,2 ans) chez les filles de 9 à 15 ans (N = 856, 2 866 personnes-années à risque). *Remarque : l'âge d'un sujet indiqué ci-dessus correspond à son âge au moment de la vaccination.*

14.3 Immunogénicité

Tableau 11 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques qui ont produit des données sur l’immunogénicité

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
001	Étude internationale multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par GARDASIL® portant sur la détermination de la gamme posologique, l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité de GARDASIL®9	1) GARDASIL®9 (N = 7 099) 2) GARDASIL® (N = 7 105) Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	14 215	<u>Filles et femmes :</u> 21,9 ans (16 à 26 ans)	Filles et femmes : N = 14 215
002	Étude internationale et multicentrique sur l'immunogénicité, l'innocuité et l'uniformité de la fabrication de GARDASIL®9	Tous les sujets ont reçu GARDASIL®9 (N = 3 066) Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	3 074	<u>Filles :</u> 11,6 ans (9 à 15 ans) <u>Garçons :</u> 11,7 ans (9 à 15 ans) <u>Filles et femmes :</u> 21,3 ans (16 à 26 ans)	Filles et femmes : 2 405 Garçons : 669
003	Étude internationale multicentrique et ouverte sur l'immunogénicité et l'innocuité de GARDASIL®9	Tous les sujets ont reçu GARDASIL®9 (N = 2 515) Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	2 520	<u>Filles et femmes :</u> 21,3 ans (16 à 26 ans) <u>Garçons et hommes (HH et HARSAH) :</u> 21,1 ans (16 à 26 ans) 20,8 ans (HH) (16 à 26 ans) 22,2 ans (HARSAH) (16 à 26 ans)	Filles et femmes : 1 101 Garçons et hommes : 1 419 (HH : 1 106; HARSAH : 313)
004	Étude ouverte comparant l'immunogénicité et l'innocuité de GARDASIL®9 chez les femmes adultes (27 à 45 ans) et chez les jeunes femmes adultes (16 à 26 ans)	Tous les sujets ont reçu GARDASIL®9 (N = 1 210) 27 à 45 ans (N = 640) 16 à 26 ans (N = 570) Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	1 212	<u>Filles et femmes :</u> 21,6 ans (16 à 26 ans) <u>Femmes :</u> 35,8 ans (27 à 45 ans)	Femmes : 1 212 (27 à 45 ans : 642 16 à 26 ans : 570)
005	Étude ouverte et à répartition aléatoire sur l'immunogénicité et l'innocuité de GARDASIL®9 en concomitance avec Menactra* et Adacel*	Tous les sujets ont reçu GARDASIL®9 (N = 1 237) Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	1 241	<u>Filles :</u> 12,1 ans (11 à 15 ans) <u>Garçons :</u> 12,2 ans (11 à 15 ans)	Filles : 620 Garçons : 621

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
006	Étude à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et à double insu sur l'innocuité et l'immunogénicité de GARDASIL®9 chez les personnes ayant déjà reçu GARDASIL®	GARDASIL®9 (N = 615) Placebo (N = 306) Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	924	<u>Filles et femmes :</u> 19,0 ans (12 à 26 ans)	Filles et femmes : 924
007	Étude ouverte et à répartition aléatoire sur l'immunogénicité et l'innocuité de GARDASIL®9 en concomitance avec Repevax*	Tous les sujets ont reçu GARDASIL®9 (N = 1 053) Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	1 054	<u>Filles :</u> 12,4 ans (11 à 15 ans) <u>Garçons :</u> 12,4 ans (11 à 15 ans)	Filles : 528 Garçons : 526
009/ GDS01C	Étude à répartition aléatoire, contrôlée par GARDASIL® et à double insu sur l'immunogénicité et l'innocuité de GARDASIL®9	GARDASIL®9 (N = 300) GARDASIL® (N = 300) Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	600	<u>Filles :</u> 12,6 ans (9 à 15 ans)	Filles : 600
010	Étude ouverte et à répartition aléatoire sur l'innocuité et l'immunogénicité de GARDASIL®9 (2 doses vs 3 doses)	Tous les sujets ont reçu GARDASIL®9 (N = 1 516) Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL 2 doses de 0,5 mL	1 516	<u>Filles et femmes :</u> 11,4 ans (9 à 14 ans) 21,0 ans (16 à 26 ans) <u>Garçons :</u> 11,5 ans (9 à 14 ans)	Filles et femmes : 1 065 Garçons : 451

HH = hommes hétérosexuels; HARSAH = hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes

Études en vue d'évaluer la réponse immunitaire

Le titre d'anticorps anti-VPH minimum nécessaire pour conférer une protection contre l'infection par le VPH n'a pas été établi.

Comme il y avait peu de cas de la maladie chez les sujets n'ayant jamais été infectés par les types de VPH contenus dans le vaccin au départ (résultats négatifs à la méthode PCR et test sérologique) dans le groupe ayant reçu GARDASIL®9, il n'a pas été possible d'établir le taux d'anticorps minimum qui protège contre la maladie clinique causée par les types de VPH contenus dans le vaccin.

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

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

Dans ces études, un résultat positif au test sérologique était défini comme étant un dosage anti-VPH égal ou supérieur au seuil de séropositivité précisé au préalable pour un type de VPH donné. Un résultat négatif au test sérologique était défini comme étant un dosage anti-VPH inférieur au seuil de séropositivité précisé au préalable pour un type de VPH donné (tableau 12). Le seuil de séropositivité est la valeur du titre d'anticorps au-dessus de la limite de quantification inférieure du dosage qui permet de distinguer les échantillons sériques classés par probabilité clinique d'infection par le VPH et de séropositivité ou séronégativité au moyen de versions précédentes du dosage immunologique par compétition Luminex (cLIA).

Tableau 12 – Limites de quantification et seuils de séropositivité pour les types de VPH contenus dans GARDASIL®9 selon le dosage immunologique par compétition Luminex (cLIA)

Type de VPH	Limite inférieure de quantification (mUM*/mL) selon la méthode cLIA	Seuil de séropositivité (mUM*/mL) selon la méthode cLIA
VPH 6	16	30
VPH 11	6	16
VPH 16	12	20
VPH 18	8	24
VPH 31	4	10
VPH 33	4	8
VPH 45	3	8
VPH 52	3	8
VPH 58	4	8

* mUM = milliunité Merck

Études montrant l'efficacité de GARDASIL®9 contre les VPH de types 6, 11, 16 et 18

L'efficacité de GARDASIL®9 contre les infections et les maladies causées par les VPH de types 6, 11, 16 et 18 a été mise en évidence au terme d'études comparatives effectuées avec le vaccin quadrivalent (types 6, 11, 16 et 18) GARDASIL®, au cours desquelles GARDASIL®9 a permis d'obtenir des réponses immunitaires mesurées à l'aide des TGM. Ces études visaient à évaluer la non-infériorité immunologique de GARDASIL®9 par rapport à GARDASIL®. Par conséquent, les résultats des études cliniques pivots sur l'efficacité de GARDASIL® contre les maladies causées par les VPH des types 6, 11, 16 et 18 ont été extrapolés à GARDASIL®9 en démontrant que les réponses immunitaires déclenchées par GARDASIL®9 n'étaient pas inférieures à celles qui avaient été obtenues avec GARDASIL®.

Des analyses comparatives de l'immunogénicité de GARDASIL®9 et de GARDASIL® pour les VPH des types 6, 11, 16 et 18 ont été effectuées chez des filles et des femmes de 16 à 26 ans ayant participé au protocole 001 (N = 13 587) et des filles de 9 à 15 ans ayant participé au protocole 009 (N = 600). Les principales analyses ont été effectuées auprès de la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « immunogénicité ».

Une analyse statistique de non-infériorité a permis de comparer les TGM des anticorps anti-VPH-6, anti-VPH-11, anti-VPH-16 et anti-VPH-18 du mois 7 mesurés par la méthode cLIA chez les sujets qui ont reçu GARDASIL®9 à ceux des sujets qui ont reçu GARDASIL®. Les réponses immunitaires (mesurées par les TGM) obtenues avec GARDASIL®9 n'étaient pas inférieures à celles qui ont été obtenues avec GARDASIL® (tableaux 13 et 14). Par conséquent, il est possible de conclure que l'efficacité de GARDASIL®9 contre les infections persistantes et les maladies causées par les VPH des types 6, 11, 16 ou 18 se compare à celle de GARDASIL®.

Tableau 13 – Comparaison des réponses immunitaires (mesurées par la méthode cLIA) obtenues avec GARDASIL®9 et GARDASIL® pour les VPH des types 6, 11, 16 et 18 dans la population de filles de 9 à 15 ans évaluables selon le protocole pour le paramètre « immunogénicité »*

Filles de 9 à 15 ans	GARDASIL®9			GARDASIL®			GARDASIL®9/ GARDASIL®	
	N [†] (n [‡])	Résultat positif au test sérologique (%) (IC à 95 %)	TGM (IC à 95 %) mUM [§] /mL	N [†] (n [‡])	Résultat positif au test sérologique (%) (IC à 95 %)	TGM (IC à 95 %) mUM [§] /mL	Rapport des TGM	(IC à 95 %) [#]
Anti-VPH 6	300 (273)	100 (98,7 à 100)	1 679,4 (1 518,9 à 1 856,9)	300 (261)	100 (98,6 à 100)	1 565,9 (1 412,2 à 1 736,3)	1,07	(0,93 à 1,23)
Anti-VPH 11	300 (273)	100 (98,7 à 100)	1 315,6 (1 183,8 à 1 462,0)	300 (261)	100 (98,6 à 100)	1 417,3 (1 274,2 à 1 576,5)	0,93	(0,80 à 1,08)
Anti-VPH 16	300 (276)	100 (98,7 à 100)	6 739,5 (6 134,5 à 7 404,1)	300 (270)	100 (98,6 à 100)	6 887,4 (6 220,8 à 7 625,5)	0,97	(0,85 à 1,11)
Anti-VPH 18	300 (276)	100 (98,7 à 100)	1 956,6 (1 737,3 à 2 203,7)	300 (269)	100 (98,6 à 100)	1 795,6 (1 567,2 à 2 057,3)	1,08	(0,91 à 1,29)

* La population évaluable selon le protocole pour le paramètre « immunogénicité » regroupait les sujets qui avaient reçu les trois doses dans les périodes prédéfinies, qui n'avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d'étude, qui avaient répondu aux critères prédéfinis pour l'intervalle entre la visite du mois 6 et celle du mois 7 et qui avaient obtenu des résultats négatifs au test sérologique pour les VPH des types concernés (types 6, 11, 16 et 18) avant de recevoir la première dose. Les données concernant les filles de 9 à 15 ans proviennent du protocole 009.

[†] N = nombre de participants répartis au hasard dans leur groupe respectif qui ont reçu au moins 1 dose

[‡] Nombre de sujets ayant participé à l'analyse

[§] mUM = milliunité Merck

[#] L'établissement de la non-infériorité requérait que la limite inférieure de l'IC de 95 % du rapport des TGM soit supérieure à 0,67.

IC = intervalle de confiance

TGM = titres géométriques moyens

cLIA = dosage immunologique par compétition Luminex

Tableau 14 – Comparaison des réponses immunitaires (mesurées par la méthode cLIA) obtenues avec GARDASIL®9 et GARDASIL® pour les VPH des types 6, 11, 16 et 18 dans la population de filles et de femmes de 16 à 26 ans évaluables selon le protocole pour le paramètre « immunogénicité »*

Filles et femmes de 16 à 26 ans	GARDASIL®9			GARDASIL®			GARDASIL®9/ GARDASIL®	
	N [†] (n [‡])	Résultat positif au test sérologique (%) (IC à 95 %)	TGM (IC à 95 %) mUM [§] /mL	N [†] (n [‡])	Résultat positif au test sérologique (%) (IC à 95 %)	TGM (IC à 95 %) mUM [§] /mL	Rapport des TGM	(IC à 95 %) [#]
Anti-VPH 6	6 792 (3 993)	99,8 (99,6 à 99,9)	893,1 (871,7 à 915,1)	6 795 (3 975)	99,8 (99,7 à 99,9)	875,2 (854,2 à 896,8)	1,02	(0,99 à 1,06)
Anti-VPH 11	6 792 (3 995)	100 (99,9 à 100)	666,3 (649,6 à 683,4)	6 795 (3 982)	99,9 (99,8 à 100)	830,0 (809,2 à 851,4)	0,80	(0,77 à 0,83)
Anti-VPH 16	6 792 (4 032)	100 (99,9 à 100)	3 131,1 (3 057,1 à 3 206,9)	6 795 (4 062)	100 (99,8 à 100)	3 156,6 (3 082,3 à 3 232,7)	0,99	(0,96 à 1,03)
Anti-VPH 18	6 792 (4 539)	99,8 (99,7 à 99,9)	804,6 (782,7 à 827,1)	6 795 (4 541)	99,7 (99,5 à 99,8)	678,7 (660,2 à 697,7)	1,19	(1,14 à 1,23)

* La population évaluable selon le protocole pour le paramètre « immunogénicité » regroupait les sujets qui avaient reçu les trois doses dans les périodes prédéfinies, qui n'avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d'étude, qui avaient répondu aux critères prédéfinis pour l'intervalle entre la visite du mois 6 et celle du mois 7 et qui n'avaient jamais été infectés (résultats négatifs à la méthode PCR [parmi les filles et les femmes de 16 à 26 ans] et au test sérologique) par des VPH des types concernés (types 6, 11, 16 et 18) avant de recevoir la première dose et qui avaient obtenu des résultats négatifs à la méthode PCR pour les VPH des types concernés jusqu'à un mois après la troisième dose (mois 7). Les données concernant les filles et les femmes de 16 à 26 ans proviennent du protocole 001.

† N = nombre de participants répartis au hasard dans leur groupe respectif qui ont reçu au moins 1 dose

‡ Nombre de sujets ayant participé à l'analyse

§ mUM = milliunité Merck

L'établissement de la non-infériorité requérait que la limite inférieure de l'IC de 95 % du rapport des TGM soit supérieure à 0,67.

IC = intervalle de confiance

TGM = titres géométriques moyens

cLIA = dosage immunologique par compétition Luminex

De plus, une étude publiée a fourni des données sur l'immunogénicité concernant 500 hommes hétérosexuels, de 16 à 26 ans ayant reçu 3 doses de GARDASIL® ou de GARDASIL®9 (mois 0, 2 et 6)².

² Van Damme P, Meijer CJ, Kieninger D, Schuyleman A, Thomas S, Luxembourg A, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine*. 2016 Jul 29;34(35):4205-12.

Étude montrant l'efficacité de GARDASIL®9 contre les types de VPH contenus dans le vaccin chez les filles et les garçons de 9 à 15 ans

L'efficacité de GARDASIL®9 contre les infections persistantes et les maladies causées par les types de VPH contenus dans le vaccin chez les filles et les garçons de 9 à 15 ans a été mise en évidence au terme d'analyses de non-infériorité selon le protocole 002 qui comparaient les TGM après la vaccination au moyen de GARDASIL®9 chez les filles et les garçons de 9 à 15 ans et chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans. Les principales analyses ont été effectuées auprès de la population évaluable selon le protocole. Au mois 7, les TGM des anticorps anti-VPH chez les filles et les garçons de 9 à 15 ans n'étaient pas inférieurs aux TGM des anticorps anti-VPH chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans (tableau 15).

Tableau 15 – Comparaison des réponses immunitaires (mesurées par la méthode cLIA) obtenues dans les populations de filles et de femmes de 16 à 26 ans, de filles de 9 à 15 ans et de garçons de 9 à 15 ans évaluables selon le protocole pour le paramètre « immunogénicité »* pour tous les types de VPH contenus dans le vaccin GARDASIL®9

Population	N [†]	n [‡]	Résultat positif au test sérologique (%) (IC à 95 %)	TGM (IC à 95 %) mUM [§] /mL	Rapport des TGM [¶] pour les filles et les femmes de 16 à 26 ans (IC à 95 %)
Anti-VPH 6					
Filles de 9 à 15 ans	646	517	99,8 (98,9 à 100)	1 715,4 (1 595,1 à 1 844,7)	1,90 (1,70 à 2,14)
Garçons de 9 à 15 ans	666	559	99,8 (99,0 à 100)	2 084,7 (1 944,0 à 2 235,7)	2,31 (2,07 à 2,59)
Filles et femmes de 16 à 26 ans	468	328	99,7 (98,3 à 100)	900,8 (822,3 à 986,9)	1
Anti-VPH 11					
Filles de 9 à 15 ans	646	517	100 (99,3 à 100)	1 295,1 (1 204,1 à 1 393,0)	1,83 (1,63 à 2,06)
Garçons de 9 à 15 ans	666	559	100 (99,3 à 100)	1 487,1 (1 386,5 à 1 595,0)	2,10 (1,88 à 2,36)
Filles et femmes de 16 à 26 ans	468	332	100 (98,9 à 100)	706,6 (645,2 à 773,8)	1
Anti-VPH 16					
Filles de 9 à 15 ans	646	529	100 (99,3 à 100)	6 979,8 (6 508,1 à 7 485,8)	1,98 (1,77 à 2,22)
Garçons de 9 à 15 ans	666	569	100 (99,4 à 100)	8 628,9 (8 065,9 à 9 231,3)	2,45 (2,19 à 2,74)
Filles et femmes de 16 à 26 ans	468	329	100 (98,9 à 100)	3 522,6 (3 223,5 à 3 849,5)	1
Anti-VPH 18					
Filles de 9 à 15 ans	646	531	99,8 (99,0 à 100)	2 153,7 (1 980,4 à 2 342,1)	2,44 (2,13 à 2,80)
Garçons de 9 à 15 ans	666	567	100 (99,4 à 100)	2 822,8 (2 602,8 à 3 061,5)	3,20 (2,80 à 3,65)
Filles et femmes de 16 à 26 ans	468	345	99,7 (98,4 à 100)	882,7 (795,4 à 979,5)	1
Anti-VPH 31					
Filles de 9 à 15 ans	646	522	100 (99,3 à 100)	1 891,6 (1 745,7 à 2 049,7)	2,51 (2,21 à 2,85)
Garçons de 9 à 15 ans	666	564	100 (99,3 à 100)	2 221,2 (2 056,1 à 2 399,5)	2,95 (2,60 à 3,34)
Filles et femmes de 16 à 26 ans	468	340	99,7 (98,4 à 100)	753,9 (682,5 à 832,7)	1
Anti-VPH 33					
Filles de 9 à 15 ans	646	534	100 (99,3 à 100)	980,4 (911,7 à 1 054,3)	2,10 (1,87 à 2,36)
Garçons de 9 à 15 ans	666	567	100 (99,4 à 100)	1 198,7 (1 117,1 à 1 286,2)	2,57 (2,29 à 2,88)

Population	N [†]	n [‡]	Résultat positif au test sérologique (%) (IC à 95 %)	TGM (IC à 95 %) mUM [§] /mL	Rapport des TGM [¶] pour les filles et les femmes de 16 à 26 ans (IC à 95 %)
Filles et femmes de 16 à 26 ans	468	354	99,7 (98,4 à 100)	466,8 (426,9 à 510,3)	1
Anti-VPH 45					
Filles de 9 à 15 ans	646	534	99,8 (99,0 à 100)	714,4 (651,9 à 782,8)	2,62 (2,27 à 3,03)
Garçons de 9 à 15 ans	666	570	100 (99,4 à 100)	907,0 (830,2 à 991,0)	3,33 (2,89 à 3,84)
Filles et femmes de 16 à 26 ans	468	368	99,5 (98,1 à 99,9)	272,2 (243,8 à 303,9)	1
Anti-VPH 52					
Filles de 9 à 15 ans	646	533	100 (99,3 à 100)	932,9 (864,8 à 1 006,4)	2,22 (1,97 à 2,51)
Garçons de 9 à 15 ans	666	568	100 (99,4 à 100)	1 037,8 (964,4 à 1 116,9)	2,47 (2,19 à 2,79)
Filles et femmes de 16 à 26 ans	468	337	99,7 (98,4 à 100)	419,6 (381,4 à 461,5)	1
Anti-VPH 58					
Filles de 9 à 15 ans	646	531	100 (99,3 à 100)	1 286,7 (1 195,7 à 1 384,6)	2,18 (1,93 à 2,45)
Garçons de 9 à 15 ans	666	566	100 (99,4 à 100)	1 567,7 (1 460,2 à 1 683,1)	2,66 (2,37 à 2,98)
Filles et femmes de 16 à 26 ans	468	332	100 (98,9 à 100)	590,5 (538,2 à 647,9)	1
<p>* La population évaluable selon le protocole pour le paramètre « immunogénicité » regroupait les sujets qui avaient reçu les trois doses dans les périodes prédéfinies, qui n'avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d'étude, qui avaient répondu aux critères prédéfinis pour l'intervalle entre la visite du mois 6 et celle du mois 7 et qui n'avaient jamais été infectés (résultats négatifs à la méthode PCR [chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans] et au test sérologique) par des VPH des types concernés (types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58) avant de recevoir la première dose et [chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans] qui avaient obtenu des résultats négatifs à la méthode PCR pour les types de VPH concernés jusqu'à un mois après la troisième dose (mois 7). Les données proviennent du protocole 002.</p> <p>† N = nombre de participants répartis au hasard dans leur groupe respectif qui ont reçu au moins 1 dose</p> <p>‡ Nombre de sujets ayant participé à l'analyse</p> <p>§ mUM = milliunité Merck</p> <p>¶ L'établissement de la non-infériorité requérait que la limite inférieure de l'IC de 95 % du rapport des TGM soit supérieure à 0,67.</p> <p>cLIA = dosage immunologique par compétition Luminex</p> <p>IC = intervalle de confiance</p> <p>TGM = titres géométriques moyens</p>					

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

Étude établissant l'efficacité de GARDASIL®9 contre les types de VPH contenus dans le vaccin chez les garçons et les hommes de 16 à 26 ans

L'efficacité de GARDASIL®9 contre les infections persistantes et les maladies associées aux types de VPH contenus dans le vaccin chez les garçons et les hommes de 16 à 26 ans a été mise en évidence au terme d'analyses de non-infériorité visant à comparer les TGM des garçons et des hommes de 16 à 26 ans à ceux des filles et des femmes de 16 à 26 ans, après la vaccination avec GARDASIL®9 (protocole 003).

Les principales analyses ont été effectuées auprès de la population évaluable selon le protocole.

Au mois 7, les TGM des anticorps anti-VPH chez les garçons et les hommes hétérosexuels (HH) de 16 à 26 ans semblaient non inférieurs aux TGM des anticorps anti-VPH chez les filles et les femmes de 16 à

26 ans (tableau 16). Au mois 7, les TGM des anticorps anti-VPH chez les HARSAH de 16 à 26 ans (séronégatifs pour le VIH) étaient inférieurs à ceux observés chez les HH de 16 à 26 ans. Les TGM des HARSAH de 16 à 26 ans équivalaient à 0,6 à 0,8 fois ceux des HH.

Tableau 16 – Comparaison des réponses immunitaires (mesurées par la méthode cLIA) obtenues dans les populations de filles et de femmes de 16 à 26 ans et de garçons et d’hommes de 16 à 26 ans évaluables selon le protocole pour le paramètre « immunogénicité »*, pour tous les types de VPH contenus dans le vaccin GARDASIL®9

Test (cLIA)	Groupes de comparaison				Rapport estimé groupe A/groupe B (IC à 95 % [¶])
	Garçons et hommes de 16 à 26 ans (HH) (groupe de comparaison A) (N = 1 103)		Filles et femmes de 16 à 26 ans (groupe de comparaison B) (N = 1 099)		
	n	TGM estimé (mUM/mL)	n	TGM estimé (mUM/mL)	
Anti-VPH 6	847	782,0	708	703,9	1,11 (1,02 à 1,21)
Anti-VPH 11	851	616,7	712	564,9	1,09 (1,00 à 1,19)
Anti-VPH 16	899	3 346,0	781	2 788,3	1,20 (1,10 à 1,30)
Anti-VPH 18	906	808,2	831	679,8	1,19 (1,08 à 1,31)
Anti-VPH 31	908	708,5	826	570,1	1,24 (1,13 à 1,37)
Anti-VPH 33	901	384,8	853	322,0	1,19 (1,10 à 1,30)
Anti-VPH 45	909	235,6	871	185,7	1,27 (1,14 à 1,41)
Anti-VPH 52	907	386,8	849	335,2	1,15 (1,05 à 1,26)
Anti-VPH 58	897	509,8	839	409,3	1,25 (1,14 à 1,36)

* La population évaluable selon le protocole pour le paramètre « immunogénicité » regroupait les sujets qui avaient reçu les trois doses dans les périodes prédéfinies, qui n’avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d’étude, qui avaient répondu aux critères prédéfinis pour l’intervalle entre la visite du mois 6 et celle du mois 7 et qui avaient obtenu des résultats négatifs au test sérologique pour les VPH des types concernés (types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58) avant de recevoir la première dose. Les données proviennent du protocole 003.

¶ L’établissement de la non-infériorité requérait que la limite inférieure de l’IC de 95 % du rapport des TGM soit supérieure à 0,67.

N = nombre de participants répartis au hasard dans leur groupe respectif qui ont reçu au moins 1 dose
n = nombre de sujets ayant participé à l’analyse
IC = intervalle de confiance; TGM = titres géométriques moyens; mUM = milliunité Merck; cLIA = dosage immunologique par compétition Luminex; HH = hommes hétérosexuels

À la lumière de ces données comparatives sur l’immunogénicité, on en conclut à l’efficacité de GARDASIL®9 chez les garçons et les hommes de 16 à 26 ans.

Étude établissant l’efficacité de GARDASIL®9 contre les types de VPH contenus dans le vaccin chez les femmes de 27 à 45 ans

L’efficacité de GARDASIL®9 contre les infections persistantes et les maladies associées aux types de VPH contenus dans le vaccin chez les femmes de 27 à 45 ans a été mise en évidence au terme d’analyses de non-infériorité visant à comparer les TGM des femmes de 27 à 45 ans à ceux des filles et des femmes de 16 à 26 ans, après la vaccination avec GARDASIL®9 et par la démonstration de l’efficacité de GARDASIL® chez les filles et les femmes de 16 à 45 ans.

Le protocole 004 a permis d'obtenir des données comparatives sur l'immunogénicité pour les femmes de 27 à 45 ans et pour les filles et les femmes de 16 à 26 ans qui avaient reçu GARDASIL®9. La non-infériorité (définie comme étant une réduction inférieure à 2 fois) a été démontrée au mois 7 pour les TGM des anticorps anti-VPH des VPH des types 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 chez les femmes de 27 à 45 ans comparés à ceux des filles et des femmes de 16 à 26 ans, avec des rapports des TGM qui se situent entre 0,66 et 0,73 (tableau 17). Ces résultats confirment l'efficacité de GARDASIL®9 chez les femmes de 27 à 45 ans.

Tableau 17 – Comparaison des réponses immunitaires (mesurées par la méthode cLIA) obtenues dans les populations de femmes de 27 à 45 ans et de filles et de femmes de 16 à 26 ans évaluables selon le protocole* pour tous les types de VPH contenus dans le vaccin GARDASIL®9

Population	N [†]	n [‡]	TGM mUM [§] /mL	Rapport des TGM pour les filles et les femmes de 16 à 26 ans (IC à 95 %)**
Anti-VPH 6				
Femmes de 27 à 45 ans	640	448	638,4 (594,9 à 685,0)	N.D. [#]
Filles et femmes de 16 à 26 ans	570	421	787,8 (732,5 à 847,2)	N.D. [#]
Anti-VPH 11				
Femmes de 27 à 45 ans	640	448	453,5 (424,1 à 485,0)	N.D. [#]
Filles et femmes de 16 à 26 ans	570	421	598,7 (558,7 à 641,6)	N.D. [#]
Anti-VPH 16				
Femmes de 27 à 45 ans	640	448	2 147,5 (2 001,1 à 2 304,5)	0,70 (0,63 à 0,77)
Filles et femmes de 16 à 26 ans	570	436	3 075,8 (2 863,4 à 3 303,9)	1
Anti-VPH 18				
Femmes de 27 à 45 ans	640	471	532,1 (491,8 à 575,7)	0,71 (0,64 à 0,80)
Filles et femmes de 16 à 26 ans	570	421	744,5 (685,0 à 809,1)	1
Anti-VPH 31				
Femmes de 27 à 45 ans	640	488	395,7 (367,0 à 426,6)	0,66 (0,60 à 0,74)
Filles et femmes de 16 à 26 ans	570	447	596,1 (551,1 à 644,9)	1
Anti-VPH 33				
Femmes de 27 à 45 ans	640	493	259,0 (242,9 à 276,1)	0,73 (0,67 à 0,80)
Filles et femmes de 16 à 26 ans	570	457	354,5 (331,7 à 378,9)	1
Anti-VPH 45				
Femmes de 27 à 45 ans	640	515	145,6 (134,4 à 157,7)	0,68 (0,60 à 0,76)
Filles et femmes de 16 à 26 ans	570	470	214,9 (197,7 à 233,7)	1
Anti-VPH 52				
Femmes de 27 à 45 ans	640	496	244,7 (229,4 à 261,0)	0,71 (0,64 à 0,78)
Filles et femmes de 16 à 26 ans	570	456	346,5 (324,0 à 370,5)	1
Anti-VPH 58				
Femmes de 27 à 45 ans	640	478	296,4 (277,1 à 317,0)	0,69 (0,63 à 0,76)
Filles et femmes de 16 à 26 ans	570	451	428,0 (399,4 à 458,6)	1
* La population évaluable selon le protocole regroupait les sujets qui avaient reçu les trois doses dans les périodes prédéfinies, qui n'avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d'étude, qui avaient répondu aux critères prédéfinis pour l'intervalle entre la visite du mois 6 et celle du mois 7 et qui avaient obtenu des résultats négatifs au test sérologique pour les VPH des types concernés (types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58) avant de recevoir la première dose. Les données proviennent du protocole 004.				

Population	N [†]	n [‡]	TGM mUM [§] /mL	Rapport des TGM pour les filles et les femmes de 16 à 26 ans (IC à 95 %)**
[†] Nombre de participants répartis au hasard dans leur groupe respectif qui ont reçu au moins 1 dose [‡] Nombre de sujets ayant participé à l'analyse [§] mUM = milliunité Merck ** L'établissement de la non-infériorité pour les VPH des types 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 requérait que la limite inférieure de l'IC de 95 % du rapport des TGM soit supérieure à 0,50. L'erreur de type I des comparaisons de non-infériorité entre les sept types de VPH était contrôlée pour ne pas dépasser 0,025 (valeur unilatérale) sans tenir compte de la multiplicité puisque des démonstrations de non-infériorité réussies pour les sept types de VPH étaient nécessaires pour déclarer les comparaisons réussies. [#] N.D. = non déterminées. Les rapports des TGM n'ont pas été calculés parce que la comparaison de la non-infériorité n'était pas précisée dans le protocole de l'étude portant sur les VPH des types 6 et 11. cLIA = dosage immunologique par compétition Luminex CI = intervalle de confiance TGM = titres géométriques moyens				

Hommes de 27 ans et plus

GARDASIL[®]9 n'a pas fait l'objet d'étude chez les hommes de 27 ans et plus. Chez ces derniers, l'efficacité de GARDASIL[®]9 a été mise en évidence par (1) l'efficacité de GARDASIL[®] chez les filles et les femmes de 16 à 45 ans, par (2) l'efficacité de GARDASIL[®] chez les garçons et les hommes de 16 à 26 ans, par (3) l'efficacité comparable de GARDASIL[®] et de GARDASIL[®]9 chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans, par (4) l'immunogénicité comparable de GARDASIL[®] et de GARDASIL[®]9 chez les filles et les femmes de 9 à 26 ans et par (5) l'immunogénicité de GARDASIL[®] et de GARDASIL[®]9 chez les garçons et les hommes de 16 à 26 ans.

Réponses immunitaires à GARDASIL[®]9 au moyen d'un schéma posologique de 2 doses chez les personnes âgées de 9 à 14 ans

Le protocole 010 visait à mesurer la production d'anticorps anti-VPH en présence des 9 types de VPH après l'administration du vaccin GARDASIL[®]9 aux sujets des cohortes suivantes : des filles et des garçons de 9 à 14 ans recevant 2 doses à intervalles de 6 ou 12 mois (+/- 1 mois); des filles de 9 à 14 ans recevant 3 doses (aux mois 0, 2 et 6) et des filles et des femmes de 16 à 26 ans recevant 3 doses (aux mois 0, 2 et 6).

Les TGM chez les filles et les garçons ayant reçu 2 doses de GARDASIL[®]9 (soit aux mois 0 et 6 ou aux mois 0 et 12) étaient non inférieurs aux TGM chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans ayant reçu 3 doses de GARDASIL[®]9 (aux mois 0, 2 et 6) pour chacun des 9 types de VPH contenus dans le vaccin. À la lumière de ces données comparatives sur l'immunogénicité, on en conclut à l'efficacité du schéma posologique de 2 doses de GARDASIL[®]9 chez les filles et les garçons de 9 à 14 ans. Un mois après l'administration de la dernière dose de chacun des schémas, entre 97,9 % et 100 % des sujets de l'ensemble des groupes présentaient des anticorps contre les 9 types de VPH contenus dans le vaccin (tableau 18).

Dans le cadre de cette même étude, on a pu constater que les TGM obtenus chez les filles et les garçons de 9 à 14 ans un mois après l'administration de la dernière dose du vaccin étaient moins élevés pour certains types de VPH contenus dans le vaccin avec un schéma posologique de 2 doses que chez les filles de 9 à 14 ans après un schéma posologique de 3 doses (VPH des types 18, 31, 45 et 52 après 0, 6 mois et VPH de type 45 après 0, 12 mois; tableau 18). On ne connaît pas la pertinence clinique de ces résultats.

On a observé une persistance de la production d'anticorps déclenchée par GARDASIL®9 durant 3 ans chez les filles et les garçons âgés de 9 à 14 ans au moment de la vaccination et ayant reçu 2 doses à intervalles de 6 ou 12 mois. Au mois 36, les critères de non-infériorité ont également été atteints quant aux TGM chez les filles et les garçons âgés de 9 à 14 ans recevant 2 doses à intervalle de 6 mois (+/- 1 mois) comparativement aux TGM chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans recevant 3 doses de GARDASIL®9.

La durée de protection que confère un schéma de 2 doses de GARDASIL®9 n'a pas été établie.

Tableau 18 – Sommaire des titres géométriques moyens des anticorps anti-VPH mesurés par la méthode cLIA un mois après l'administration de la dernière dose de vaccin à des sujets de la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « immunogénicité »* ayant reçu 2[†] ou 3 doses[†] de GARDASIL®9

Population (schéma posologique)	N	n	TGM (IC à 95 %) mUM ² /mL	Rapport des TGM pour les filles et les femmes de 16 à 26 ans (IC à 95 %)
Anti-VPH 6				
Filles de 9 à 14 ans (0, 6) [†]	301	258	1 657,9 (1 479,6 à 1 857,6)	2,15 (1,83 à 2,53) [§]
Garçons de 9 à 14 ans (0, 6) [†]	301	263	1 557,4 (1 391,5 à 1 743,1)	2,02 (1,73 à 2,36) [§]
Filles et garçons de 9 à 14 ans (0, 12) [†]	300	257	2 678,8 (2 390,2 à 3 002,1)	3,47 (2,93 à 4,11) [§]
Filles de 9 à 14 ans (0, 2, 6) [†]	300	254	1 496,1 (1 334,1 à 1 677,8)	1,94 (1,65 à 2,29) [¶]
Filles et femmes de 16 à 26 ans (0, 2, 6) [†]	314	238	770,9 (684,8 à 867,9)	1
Anti-VPH 11				
Filles de 9 à 14 ans (0, 6) [†]	301	258	1 388,9 (1 240,4 à 1 555,3)	2,39 (2,03 à 2,82) [§]
Garçons de 9 à 14 ans (0, 6) [†]	301	264	1 423,9 (1 273,2 à 1 592,3)	2,45 (2,09 à 2,88) [§]
Filles et garçons de 9 à 14 ans (0, 12) [†]	300	257	2 941,8 (2 626,6 à 3 294,9)	5,07 (4,32 à 5,94) [§]
Filles de 9 à 14 ans (0, 2, 6) [†]	300	254	1 306,3 (1 165,5 à 1 464,0)	2,25 (1,90 à 2,66) [¶]
Filles et femmes de 16 à 26 ans (0, 2, 6) [†]	314	238	580,5 (516,0 à 653,0)	1
Anti-VPH 16				
Filles de 9 à 14 ans (0, 6) [†]	301	272	8 004,9 (7 160,5 à 8 948,8)	2,54 (2,14 à 3,00) [§]
Garçons de 9 à 14 ans (0, 6) [†]	301	273	8 474,8 (7 582,4 à 9 472,3)	2,69 (2,29 à 3,15) [§]
Filles et garçons de 9 à 14 ans (0, 12) [†]	300	264	14 329,3 (12 796,4 à 16 045,9)	4,54 (3,84 à 5,37) [§]
Filles de 9 à 14 ans (0, 2, 6) [†]	300	269	6 996,0 (6 254,1 à 7 825,8)	2,22 (1,89 à 2,61) [¶]
Filles et femmes de 16 à 26 ans (0, 2, 6) [†]	314	249	3 154,0 (2 807,1 à 3 543,7)	1
Anti-VPH 18				
Filles de 9 à 14 ans (0, 6) [†]	301	272	1 872,8 (1 651,6 à 2 123,6)	2,46 (2,05 à 2,96) [§]
Garçons de 9 à 14 ans (0, 6) [†]	301	272	1 860,9 (1 641,1 à 2 110,2)	2,44 (2,04 à 2,92) [§]
Filles et garçons de 9 à 14 ans (0, 12) [†]	300	266	2 810,4 (2 474,9 à 3 191,3)	3,69 (3,06 à 4,45) [§]
Filles de 9 à 14 ans (0, 2, 6) [†]	300	270	2 049,3 (1 806,4 à 2 324,8)	2,69 (2,24 à 3,24) [¶]
Filles et femmes de 16 à 26 ans (0, 2, 6) [†]	314	267	761,5 (670,8 à 864,5)	1
Anti-VPH 31				
Filles de 9 à 14 ans (0, 6) [†]	301	272	1 436,3 (1 272,1 à 1 621,8)	2,51 (2,10 à 3,00) [§]
Garçons de 9 à 14 ans (0, 6) [†]	301	271	1 498,2 (1 326,5 à 1 692,0)	2,62 (2,20 à 3,12) [§]
Filles et garçons de 9 à 14 ans (0, 12) [†]	300	268	2 117,5 (1 873,7 à 2 393,1)	3,70 (3,08 à 4,45) [§]
Filles de 9 à 14 ans (0, 2, 6) [†]	300	271	1 748,3 (1 548,1 à 1 974,5)	3,06 (2,54 à 3,67) [¶]
Filles et femmes de 16 à 26 ans (0, 2, 6) [†]	314	264	572,1 (505,8 à 647,2)	1

Population (schéma posologique)	N	n	TGM (IC à 95 %) mUM [±] /mL	Rapport des TGM pour les filles et les femmes de 16 à 26 ans (IC à 95 %)
Anti-VPH 33				
Filles de 9 à 14 ans (0, 6) [†]	301	273	1 030,0 (920,4 à 1 152,7)	2,96 (2,50 à 3,50) [§]
Garçons de 9 à 14 ans (0, 6) [†]	301	271	1 040,0 (928,9 à 1 164,3)	2,99 (2,55 à 3,50) [§]
Filles et garçons de 9 à 14 ans (0, 12) [†]	300	269	2 197,5 (1 961,9 à 2 461,3)	6,31 (5,36 à 7,43) [§]
Filles de 9 à 14 ans (0, 2, 6) [†]	300	275	796,4 (712,0 à 890,9)	2,29 (1,95 à 2,68) [¶]
Filles et femmes de 16 à 26 ans (0, 2, 6) [†]	314	279	348,1 (311,5 à 389,1)	1
Anti-VPH 45				
Filles de 9 à 14 ans (0, 6) [†]	301	274	357,6 (313,7 à 407,6)	1,67 (1,38 à 2,03) [§]
Garçons de 9 à 14 ans (0, 6) [†]	301	273	352,3 (309,0 à 401,7)	1,65 (1,37 à 1,99) [§]
Filles et garçons de 9 à 14 ans (0, 12) [†]	300	268	417,7 (365,9 à 476,9)	1,96 (1,61 à 2,37) [§]
Filles de 9 à 14 ans (0, 2, 6) [†]	300	275	661,7 (580,6 à 754,1)	3,10 (2,54 à 3,77) [¶]
Filles et femmes de 16 à 26 ans (0, 2, 6) [†]	314	280	213,6 (187,7 à 243,2)	1
Anti-VPH 52				
Filles de 9 à 14 ans (0, 6) [†]	301	272	581,1 (521,9 à 647,1)	1,60 (1,36 à 1,87) [§]
Garçons de 9 à 14 ans (0, 6) [†]	301	273	640,4 (575,2 à 713,0)	1,76 (1,51 à 2,05) [§]
Filles et garçons de 9 à 14 ans (0, 12) [†]	300	268	1 123,4 (1 008,1 à 1 251,9)	3,08 (2,64 à 3,61) [§]
Filles de 9 à 14 ans (0, 2, 6) [†]	300	275	909,9 (817,6 à 1 012,5)	2,50 (2,12 à 2,95) [¶]
Filles et femmes de 16 à 26 ans (0, 2, 6) [†]	314	271	364,2 (327,0 à 405,6)	1
Anti-VPH 58				
Filles de 9 à 14 ans (0, 6) [†]	301	270	1 251,2 (1 119,6 à 1 398,4)	2,55 (2,15 à 3,01) [§]
Garçons de 9 à 14 ans (0, 6) [†]	301	270	1 325,7 (1 186,2 à 1 481,6)	2,70 (2,30 à 3,16) [§]
Filles et garçons de 9 à 14 ans (0, 12) [†]	300	265	2 444,6 (2 185,2 à 2 734,9)	4,98 (4,23 à 5,86) [§]
Filles de 9 à 14 ans (0, 2, 6) [†]	300	273	1 229,3 (1 100,7 à 1 373,0)	2,50 (2,11 à 2,97) [¶]
Filles et femmes de 16 à 26 ans (0, 2, 6) [†]	314	261	491,1 (438,6 à 549,8)	1
<p>* La population évaluable selon le protocole pour le paramètre « immunogénicité » regroupait les sujets ayant reçu toutes les doses de vaccins assignées dans les périodes prédéfinies, qui n'avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d'étude, qui avaient répondu aux critères prédéfinis pour l'intervalle entre l'administration de la dernière dose et la collecte des échantillons de sang pour l'évaluation de l'immunogénicité, et qui n'avaient jamais été infectés (résultats négatifs au test sérologique) par des VPH des types concernés (types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58) avant de recevoir la première dose.</p> <p>† Schéma posologique de 2 doses (0, 6) : vaccination au jour 1 et au mois 6; schéma posologique de 2 doses (0, 12) : vaccination au jour 1 et au mois 12; schéma posologique de 3 doses (0, 2, 6) : vaccination au jour 1 et aux mois 2 et 6. Les données sont tirées du protocole 8 (NCT01984697).</p> <p>± mUM = milliunité Merck</p> <p>§ L'établissement de la non-infériorité requerrait que la limite inférieure de l'IC de 95 % du rapport des TGM soit supérieure à 0,67.</p> <p>¶ Analyse exploratoire : le critère pour la non-infériorité n'a pas été précisé au préalable.</p> <p>N = nombre de participants répartis au hasard dans leur groupe respectif qui ont reçu au moins 1 dose n = nombre de sujets ayant participé à l'analyse IC = intervalle de confiance cLIA = dosage immunologique par compétition Luminex TGM = titres géométriques moyens</p>				

Variation du schéma posologique parmi les filles et les femmes de 16 à 26 ans

Dans l'étude 1, tous les sujets de la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité » ayant participé à l'analyse sur l'efficacité du vaccin ont reçu les 3 doses du vaccin dans une période d'un an, indépendamment de l'intervalle entre chaque dose. Une analyse des données sur la réponse immunitaire laisse présumer qu'un écart de ± 1 mois pour l'administration de la deuxième dose (du mois 1 au mois 3 dans le calendrier de vaccination) et un écart de ± 2 mois pour l'administration de la troisième dose (du mois 4 au mois 8 dans le calendrier de vaccination) n'ont pas de répercussions notables sur la réponse immunitaire déclenchée par GARDASIL[®]9 (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Persistance de la réponse immunitaire déclenchée par GARDASIL[®]9

La persistance de la production d'anticorps à la suite de l'administration d'une série vaccinale complète avec GARDASIL[®]9 a été étudiée dans deux protocoles, soit le protocole 001 et le protocole 002. Dans ces deux études, les TGM des anticorps anti-VPH, mesurés à l'aide de la méthode cLIA, ont culminé un mois après l'administration de la troisième dose (mois 7), pour ensuite diminuer d'environ 70 % au mois 12. Chez les filles et les femmes de 16 à 26 ans (protocole 001), les TGM obtenus au mois 42 correspondaient à environ 10 % à 20 % de ceux observés au mois 7, et 78 % à 100 % des sujets étaient séropositifs pour chacun des neuf types de VPH contenus dans le vaccin. Chez les garçons et les filles de 9 à 15 ans (protocole 002), les TGM obtenus au mois 90 correspondaient à environ 10 % à 20 % de ceux observés au mois 7, et 91 % à 99 % des sujets étaient séropositifs pour chacun des neuf types de VPH contenus dans le vaccin.

Administration de GARDASIL[®]9 aux sujets ayant déjà été vaccinés au moyen de GARDASIL[®]

Le protocole 006 a permis d'évaluer l'administration de GARDASIL[®]9 à des filles et des femmes (de 12 à 26 ans) qui avaient déjà été vaccinées au moyen de GARDASIL[®] (N = 921; 615 recevant GARDASIL[®]9 et 306 recevant le placebo). Avant leur admission à l'étude, plus de 99 % des sujets avaient déjà reçu 3 injections de GARDASIL[®] en un an. L'intervalle entre la dernière injection de GARDASIL[®] et la première de GARDASIL[®]9 variait entre environ 12 et 36 mois.

Dans la population évaluable selon le protocole, la séropositivité à l'égard des VPH de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ou 58 variait au mois 7 entre 98,3 et 100 % chez les sujets ayant reçu GARDASIL[®]9. Les TGM pour les VPH de types 31, 33, 45, 52 et 58 étaient plus faibles que ceux de la population qui n'avaient pas déjà reçu GARDASIL[®] dans le cadre des protocoles 001, 002, 005, 007 et 009. L'efficacité de GARDASIL[®]9 pour prévenir les infections et les maladies causées par les VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58 n'a pas été évaluée chez les individus ayant été vaccinés au moyen de GARDASIL[®].

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

Dans le cadre du protocole 005, l'innocuité et l'immunogénicité de l'administration concomitante de GARDASIL[®]9 avec Menactra* (vaccin polysaccharidique contre le méningocoque [groupes A, C, Y et W-135] conjugué à l'anatoxine diphtérique) et Adacel* (anatoxine tétanique, dose réduite d'anatoxine diphtérique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbé [dcaT]), lors de la même visite, mais à des points d'injection différents, ont été évaluées chez 1 237 garçons et filles de 11 à 15 ans au moment de leur admission à l'étude. Dans cette étude, la répartition des races était la suivante : 47,4 % de race blanche; 35,0 % multi-ethnique; 9,6 % amérindienne ou autochtone de l'Alaska, 6,4 % noire, 1,1 % asiatique et 0,6 % autochtone d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique.

Un groupe a reçu GARDASIL®9 dans un membre et, de façon concomitante, Menactra* et Adacel* en deux injections distinctes dans le membre opposé, le jour 1 (N = 619). Le deuxième groupe a reçu la première dose de GARDASIL®9 le jour 1 dans un membre, puis Menactra* et Adacel* en deux injections distinctes dans le membre opposé au mois 1 (N = 618). Les sujets des deux groupes ont reçu la deuxième dose de GARDASIL®9 au mois 2 et la troisième dose au mois 6. L'immunogénicité a été évaluée pour tous les vaccins 1 mois après la fin de la série de vaccination (1 dose de Menactra* et d'Adacel*, 3 doses de GARDASIL®9).

L'administration concomitante de GARDASIL®9 avec Menactra* et Adacel* n'a pas interféré avec la réponse immunitaire à l'un des antigènes du vaccin, que GARDASIL®9 soit injecté en concomitance avec Menactra* et Adacel* ou séparément.

Repevax* (vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche [acellulaire] et vaccin inactivé contre la poliomyélite [adsorbé, contenu en antigène réduit] [dcaT-VPI])

Dans le cadre du protocole 007, l'innocuité et l'immunogénicité de l'administration concomitante de GARDASIL®9 et de Repevax* (vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche [acellulaire] et vaccin [inactivé] contre la poliomyélite [adsorbé, contenu en antigène réduit] [dcaT-VPI]), lors de la même visite et avec injections en des points différents, ont été évaluées dans une étude menée auprès de 1 053 garçons et filles de 11 à 15 ans au moment de leur admission à l'étude.

Un groupe a reçu de façon concomitante GARDASIL®9 dans un membre et Repevax* dans le membre opposé, le jour 1 (N = 525). Le deuxième groupe a reçu la première dose de GARDASIL®9 le jour 1 dans un membre puis Repevax* au mois 1 dans le membre opposé (N = 528). Les sujets des deux groupes ont reçu la deuxième dose de GARDASIL®9 au mois 2 et la troisième dose au mois 6. L'immunogénicité a été évaluée pour tous les vaccins 1 mois après la fin de la série de vaccination (1 dose de Repevax* et 3 doses de GARDASIL®9).

L'administration concomitante de GARDASIL®9 et de Repevax* n'a pas interféré avec la réponse immunitaire à l'un des antigènes du vaccin lorsque GARDASIL®9 a été administré de façon concomitante avec Repevax* ou séparément.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce vaccin.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Une étude de toxicité sur l'administration de doses répétées a été effectuée chez le rat à une dose environ 250 fois supérieure à la dose humaine (en mg/kg) et n'a révélé aucun risque particulier chez l'humain.

Cancérogénicité :

La carcinogénicité de GARDASIL®9 n'a pas été évaluée.

Génotoxicité :

La génotoxicité de GARDASIL®9 n'a pas été évaluée.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Lorsqu'il a été administré à des rates à une dose environ 240 fois supérieure à la dose humaine (en mg/kg), GARDASIL®9 n'a pas eu d'effet sur la capacité d'accouplement, sur la fertilité ni sur la survie des embryons et des fœtus.

Lorsqu'il a été administré à des rates à une dose environ 160 fois supérieure à la dose humaine (en mg/kg), GARDASIL®9 n'a pas eu d'effet sur le développement, le comportement, la capacité reproductrice ou la fertilité de la progéniture.

Une évaluation de l'effet de GARDASIL®9 sur le développement embryonnaire ou fœtal, avant ou après le sevrage, a été effectuée dans le cadre d'études chez le rat. Aucun effet indésirable sur la capacité d'accouplement, la fertilité, la gestation, la parturition, la lactation et le développement embryonnaire ou fœtal, ou le développement avant et après le sevrage n'a été observé. Aucune malformation fœtale liée au vaccin et aucun autre signe de tératogenèse n'ont été observés. De plus, aucun effet du vaccin sur le développement, le comportement, la capacité reproductrice, ni la fertilité de la progéniture n'a été observé. GARDASIL®9 a entraîné la production d'anticorps spécifiques contre les VPH des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 chez des rates gravides après une ou de plusieurs injections intramusculaires. Les anticorps contre les 9 types de VPH ont été transmis aux ratons pendant la gestation et la lactation.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

GARDASIL®9

[vaccin recombinant nonavalent contre le virus du papillome humain]

Lisez ce qui suit attentivement avant de recevoir **GARDASIL®9** et avant chaque nouvelle dose. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce vaccin. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **GARDASIL®9**.

Pour quoi utilise-t-on GARDASIL®9?

GARDASIL®9 est un vaccin (administré par injection ou piqûre) qui contribue à protéger contre certaines maladies causées par certains types de virus du papillome humain (VPH). GARDASIL®9 contient les 4 mêmes types de VPH (6, 11, 16 et 18) que GARDASIL®, plus 5 autres types de VPH (31, 33, 45, 52 et 58).

Pour l'indication suivante, GARDASIL®9 a été approuvé **avec conditions** (avis de conformité avec conditions [AC-C]). Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le vaccin fonctionne bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

GARDASIL®9, un vaccin administré par injection ou piqûre, est indiqué chez :

- les personnes âgées de 9 à 45 ans pour la prévention de l'infection par les virus du papillome humain (VPH) des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 et des maladies suivantes causées par les VPH de ces types contenus dans le vaccin :
 - certains cancers de la tête et du cou, comme les cancers de la gorge et de l'arrière de la bouche, causés par les VPH des types 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58.

Pour l'indication suivante, GARDASIL®9 a été approuvé **sans conditions**. Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et peut être acheté et vendu au Canada.

GARDASIL®9, un vaccin administré par injection ou piqûre, est indiqué chez :

- les personnes âgées de 9 à 45 ans pour la prévention de l'infection par les VPH des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 et des maladies suivantes causées par les VPH de ces types contenus dans le vaccin :
 - cancer du col de l'utérus (cancer de la partie inférieure de l'utérus) causé par les VPH des types 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58,
 - cancers de la vulve (région génitale externe chez la femme) et du vagin causés par les VPH des types 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58,
 - cancer de l'anus causé par les VPH des types 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58,
 - verrues génitales (condylomes acuminés) causées par les VPH des types 6 et 11,
 - lésions cervicales anormales et précancéreuses (modifications dans les cellules du col de l'utérus qui peuvent devenir cancéreuses) observées au test Pap et causées par les VPH des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58,

- lésions anormales et précancéreuses du vagin, de la vulve (région génitale externe chez la femme) et de l'anus causées par les VPH des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58.

Ces maladies ont de multiples causes. La plupart du temps, elles sont causées par neuf types de VPH : les VPH des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58. GARDASIL®9 protège uniquement contre les maladies causées par ces neuf types de VPH.

On ne peut pas contracter le VPH ou l'une de ces maladies par une injection de GARDASIL®9.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation de commercialisation d'un vaccin au Canada.

Santé Canada délivrera un AC-C uniquement à des vaccins qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ces vaccins doivent avoir démontré un bénéfice prometteur, être de grande qualité et être raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que tout autre traitement existant.

Les fabricants de vaccins doivent convenir par écrit d'indiquer sur l'étiquette que le vaccin a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres essais pour vérifier que le vaccin fonctionne comme il se doit, de suivre activement le rendement du vaccin après sa vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

Comment GARDASIL®9 agit-il?

Quand une personne reçoit le vaccin GARDASIL®9, son système immunitaire produit des anticorps contre les neuf types de VPH contenus dans le vaccin. Si la personne est exposée par la suite à l'un de ces neuf types de VPH, ces anticorps peuvent l'aider à se défendre contre l'infection et les maladies associées au VPH.

Au sujet du VPH

Le virus du papillome humain (VPH) est un virus répandu. En l'absence de vaccination, la majorité des personnes sexuellement actives contracteront le VPH au cours de leur vie. Le VPH est éliminé chez la plupart des personnes infectées, mais lorsque le VPH persiste, l'infection peut évoluer et causer un cancer associé au VPH, des lésions précancéreuses ou des verrues génitales. De nombreuses personnes infectées par le VPH ne présentent aucun signe ni symptôme, de sorte qu'elles risquent de transmettre le virus sans le savoir.

Près de 100 % des cancers du col de l'utérus sont causés par le VPH. Les VPH des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 sont spécifiquement responsables d'environ 90 % des cancers du col de l'utérus et de 75 à 85 % des lésions précancéreuses du col de l'utérus. Ces neuf types de VPH causent également au moins 25 % des cancers de la vulve, 74 % des cancers du vagin, de 80 à 90 % des cancers de l'anus et des lésions précancéreuses ainsi que 70 % de certains cancers de la tête et du cou, comme les cancers de la gorge et de l'arrière de la bouche, associés au VPH. Plus de 90 % des verrues génitales sont attribuables aux VPH des types 6 et 11.

GARDASIL®9 peut-il m'être utile si je suis déjà infecté par le VPH?

GARDASIL®9 contribue à prévenir les maladies causées par les VPH de certains types, mais il ne traite pas ces maladies. Si vous êtes déjà infecté par un type de VPH contenu dans le vaccin, GARDASIL®9 contribuera à vous protéger contre les infections par les VPH des huit autres types. Votre professionnel de la santé peut vous donner plus d'information sur ce sujet.

Enfants

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

Femmes enceintes

Informez le médecin ou le professionnel de la santé si vous ou votre enfant (la personne qui reçoit GARDASIL®9) êtes enceinte ou prévoyez le devenir.

Vous ne devez pas recevoir GARDASIL®9 pendant votre grossesse. Si vous devenez enceinte ou prévoyez le devenir, vous devez attendre la fin de la grossesse avant de terminer la série vaccinale.

D'après les données de plus de 1 000 grossesses, les femmes qui étaient enceintes au moment de recevoir GARDASIL®9 ou qui le sont devenues après l'avoir reçu ne présentaient pas un risque plus élevé de subir une fausse couche ou de donner naissance à un enfant souffrant d'anomalies congénitales.

Les femmes qui ont reçu GARDASIL®9 pendant leur grossesse sont invitées à déclarer toute exposition ou tout effet indésirable soupçonné à Merck Canada Inc., au 1-800-567-2594.

Femmes qui allaitent

On ne sait pas si GARDASIL®9 passe dans le lait maternel. Si vous allaitez, informez-vous auprès de votre médecin ou d'un professionnel de la santé pour savoir si vous devriez recevoir le vaccin GARDASIL®9.

Personnes âgées

GARDASIL®9 n'a pas fait l'objet d'études chez les personnes âgées.

Quels sont les ingrédients de GARDASIL®9?

Ingrédients médicinaux : Les principaux ingrédients de ce vaccin sont des protéines (L1) inactives hautement purifiées provenant des VPH des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58.

Ingrédients non médicinaux : Borate de sodium, chlorure de sodium, eau pour injection, L-histidine, polysorbate 80, sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (adjuvant SHAA). GARDASIL®9 ne contient pas d'agent de conservation.

GARDASIL®9 est disponible sous les formes posologiques suivantes :

- flacons à dose unique de 0,5 mL
- seringues à dose unique de 0,5 mL préremplies

Ne pas utiliser GARDASIL®9 si :

Vous avez déjà fait une réaction allergique à :

- une dose antérieure de GARDASIL®9;
- une dose antérieure de GARDASIL®;
- l'un des ingrédients du vaccin (énumérés à la section « Quels sont les ingrédients dans GARDASIL®9 »).

Consultez votre professionnel de la santé avant que vous ou votre enfant preniez GARDASIL®9, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes enceinte ou planifiez le devenir; GARDASIL®9 n'est pas recommandé pour une utilisation chez les femmes enceintes;
- si vous avez un système immunitaire affaibli à cause du VIH ou d'un cancer;
- si vous prenez des médicaments qui altèrent le système immunitaire;
- si vous avez une maladie accompagnée d'une fièvre supérieure à 37,8 °C;
- si vous avez déjà eu une réaction allergique à une dose de GARDASIL®9 ou de GARDASIL®;
- si vous avez un trouble de saignement et ne pouvez pas recevoir une injection dans le bras;
- si vous prenez des médicaments, même ceux vendus sans ordonnance.

Votre professionnel de la santé vous aidera à décider si vous ou votre enfant devriez recevoir le vaccin.

Autres mises en garde :

GARDASIL®9 :

- Ne supprime pas la nécessité du dépistage des cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin, de l'anus et de certains cancers de la tête et du cou, comme les cancers de la gorge et de l'arrière de la bouche, tel qu'il est recommandé par un professionnel de la santé; les femmes doivent encore passer un dépistage du cancer du col de l'utérus de routine.
- Ne protège pas la personne qui reçoit GARDASIL®9 contre une maladie causée par d'autres types de VPH, d'autres virus ou d'autres bactéries.
- Ne traite pas une infection par le VPH.
- Ne protège pas la personne qui reçoit GARDASIL®9 contre les types de VPH par lesquels elle peut être déjà infectée; la plupart des gens ne sont cependant pas infectés par tous les types de VPH contenus dans le vaccin.

GARDASIL®9 peut ne pas conférer une protection complète à toutes les personnes vaccinées.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Peut-on recevoir GARDASIL®9 si on a déjà reçu GARDASIL®?

Demandez à votre professionnel de la santé si GARDASIL®9 est indiqué dans votre cas.

Peut-on recevoir GARDASIL®9 en même temps que d'autres vaccins?

GARDASIL®9 peut être administré en même temps que :

- Menactra* (vaccin polysaccharidique contre le méningocoque [groupes A, C, Y et W-135] conjugué à l'anatoxine diphtérique)
- Adacel* (anatoxine tétanique, dose réduite d'anatoxine diphtérique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbé [dcaT])
- Repevax* (vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche [acellulaire] et vaccin inactivé contre la poliomyélite [adsorbé, contenu en antigène réduit] [dcaT-VPI])

Comment prendre GARDASIL®9 :

Dose habituelle :

GARDASIL®9 est administré par injection, généralement dans le muscle d'un bras.

Vous ou votre enfant (la personne recevant GARDASIL®9) recevrez 3 doses de ce vaccin. Idéalement, les doses sont administrées selon le calendrier suivant :

- Première dose : à une date choisie par vous et votre professionnel de la santé
- Deuxième dose : 2 mois après la première dose (la deuxième dose doit être administrée au moins 1 mois après la première dose)
- Troisième dose : 6 mois après la première dose (la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose)

Les trois doses doivent être administrées dans une période de 1 an. Pour plus d'information, veuillez communiquer avec votre médecin.

Autrement, chez les personnes de 9 à 14 ans, GARDASIL®9 peut être administré en suivant un calendrier de 2 doses.

- Première dose : à une date choisie par vous et votre professionnel de la santé
- 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.

Il est recommandé aux personnes qui ont reçu une première dose de GARDASIL®9 de terminer la série vaccinale avec GARDASIL®9.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de GARDASIL®9, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Assurez-vous que la personne qui reçoit GARDASIL®9 reçoit la série vaccinale complète. Votre enfant ou vous pourrez ainsi obtenir tous les effets bénéfiques de GARDASIL®9. Si la personne recevant GARDASIL®9 oublie une dose, dites-le au médecin ou au professionnel de la santé. Votre médecin ou votre professionnel de la santé décidera quand vous administrer la dose oubliée.

Il est important de suivre les instructions de votre médecin ou de votre professionnel de la santé en ce qui concerne les visites de suivi.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à GARDASIL®9?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez GARDASIL®9. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus souvent observés avec GARDASIL®9 sont :

- douleur, enflure, rougeur, démangeaison, ecchymose, saignement et masse au point d'injection
- maux de tête, fièvre, nausées, étourdissements, fatigue, diarrhée, douleur abdominale, maux de gorge

Un évanouissement peut survenir après l'injection d'un vaccin contre le VPH. Parfois, les personnes qui s'évanouissent peuvent tomber et se blesser. Pour cette raison, le professionnel de la santé peut demander à la personne qui reçoit GARDASIL®9 de s'asseoir ou de s'allonger pendant 15 minutes après avoir été vaccinée. Certaines personnes qui s'évanouissent pourraient avoir des convulsions ou des contractions musculaires. Le professionnel de la santé peut devoir traiter une personne recevant GARDASIL®9.

Des études ont révélé une enflure plus importante au point d'injection quand GARDASIL®9 était administré en même temps que d'autres vaccins comme Repevax* ou Menactra* ou Adacel*.

Dites-le au médecin ou au professionnel de la santé si vous ou votre enfant présentez les symptômes suivants, parce qu'ils peuvent être le signe d'une réaction allergique :

- difficultés respiratoires
- respiration sifflante (bronchospasme)
- urticaire
- éruption cutanée

Comme pour tout autre vaccin, d'autres effets secondaires qui ont été signalés lors de l'utilisation de GARDASIL®9 sont énumérés ci-dessous. Les effets secondaires signalés lors de l'utilisation de GARDASIL® sont également énumérés ci-dessous. Les effets secondaires de GARDASIL® sont rapportés, car ils restent valables pour GARDASIL®9, la composition de chacun des vaccins étant similaire.

GARDASIL®9

- Évanouissement parfois accompagné de mouvements s'apparentant à des convulsions
- Vomissements

De plus, les effets secondaires ci-dessous ont été observés lors de l'utilisation de GARDASIL®.

- Gonflement des ganglions (cou, aisselle ou aine), syndrome de Guillain-Barré, douleurs articulaires, douleurs musculaires, fatigue inhabituelle, faiblesse ou confusion, frissons, douleur à l'estomac, faiblesse musculaire, douleurs aux jambes, essoufflement, malaise général, tendance plus élevée que la normale aux saignements et aux ecchymoses et infection de la peau.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

Pour le grand public : Si vous ressentez un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez le signaler à votre professionnel de la santé.

Si vous souhaitez obtenir des informations sur l'atténuation des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et Merck Canada Inc. ne peuvent pas fournir de conseils médicaux.

Pour les professionnels de la santé : Si un patient ressent un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez remplir le formulaire approprié de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) selon votre province ou territoire (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>) et l'envoyer à votre unité de santé locale.

Entreposage :

Entrepochez le vaccin au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C, ne le congélez pas et protégez-le de la lumière. Gardez le vaccin hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur GARDASIL®9 :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web de Merck Canada (www.merck.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-2594.

Le présent dépliant a été rédigé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 07 juillet 2023

® Merck Sharp & Dohme LLC, utilisée sous licence.

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

© 2015, 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, É.-U. et ses sociétés affiliées. Tous droits réservés.