

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**CERVARIX**

Vaccin contre les types 16 et 18 du virus du papillome humain  
(recombinant, avec AS04 comme adjuvant)

0,5 mL de suspension renfermant 20 mcg de protéine L1 du virus du papillome humain (VPH) de  
type 16 et 20 mcg de protéine L1 du virus du papillome humain (VPH) de type 18

Suspension pour injection, intramusculaire

Agent d'immunisation active

Code ATC : J07BM02

GlaxoSmithKline Inc.  
100 Milverton Drive, bureau 800  
Mississauga (Ontario)  
LSR 4H1

Date de l'autorisation initiale :  
2010-02-03

Date de révision :  
2023-11-09

Numéro de contrôle de la présentation : 276318

*©2023 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.*

*MENACTRA est une marque de commerce de Sanofi Pasteur Inc.*

*GARDASIL est une marque de commerce de Merck Sharp & Dohme LLC.*

*Toutes les autres marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.*

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Section	Date
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	2023-04

## TABLE DES MATIÈRES

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

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>4</b>
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	4
4.4 Administration .....	5
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>7</b>
7.1 Populations particulières .....	9
7.1.1 Femmes enceintes .....	9
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	9
7.1.3 Enfants .....	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>10</b>
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques.....	10
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %)	16
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	16
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>16</b>
9.3 Interactions médicament-comportement .....	16
9.4 Interactions médicament-médicament .....	16
9.5 Interactions médicament-aliment .....	18
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	18
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire .....	18

<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>18</b>
	10.1 Mode d'action.....	20
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>21</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>21</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>23</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>23</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>23</b>
	14.1 Essais cliniques par indication.....	23
	Prévention du cancer du col de l'utérus en conférant une protection contre les lésions précancéreuses ou dysplasiques causées par les types 16 et 18 du VPH.....	23
	14.3 Immunogénicité.....	41
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>53</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>53</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>	<b>55</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

CERVARIX est un vaccin indiqué chez les jeunes filles et les femmes âgées de 9 à 45 ans pour prévenir le cancer du col de l'utérus (carcinome épidermoïde et adénocarcinome) en conférant une protection contre les lésions précancéreuses ou dysplasiques suivantes causées par les types oncogènes 16 et 18 du virus du papillome humain (VPH) :

- Néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN) de grade 2 et de grade 3
- Adénocarcinome cervical *in situ* (AIS)
- Néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN) de grade 1

#### 1.1 Enfants

**Enfants (âgés de 9 à 18 ans) :** CERVARIX n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 9 ans (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

CERVARIX ne doit pas être administré :

- aux patientes qui présentent une hypersensibilité connue à l'un des composants du vaccin. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Le calendrier de vaccination dépend de l'âge de la patiente.

Chez les jeunes filles âgées de 9 à 14 ans inclusivement au moment de la première injection, CERVARIX peut être administré selon un calendrier de 2 ou de 3 doses. Pour l'heure, on dispose de données limitées sur la persistance à long terme des anticorps après l'administration selon un calendrier de 2 doses (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Chez les jeunes filles et les femmes âgées de 15 à 45 ans, seul le calendrier de vaccination de 3 doses est recommandé.

- Calendrier de 2 doses : Le calendrier de vaccination est de 0 et 6 mois (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). S'il faut ajuster le calendrier de vaccination, on pourra administrer la deuxième dose entre 5 et 7 mois après la première.
- Calendrier de 3 doses : Le calendrier de vaccination recommandé est de 0, 1 et 6 mois. S'il faut ajuster le calendrier de vaccination, on pourra administrer la deuxième dose entre 1 et 2,5 mois après la première, et la troisième dose, entre 5 et 12 mois après la première.

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

#### **4.4 Administration**

CERVARIX doit être administré par injection intramusculaire dans la région deltoïde. Ne pas administrer ce produit par voie intradermique ou sous-cutanée. Des précautions doivent être prises pour éviter une administration intravasculaire.

Avant l'administration, on doit inspecter visuellement le contenu de la seringue avant et après agitation pour déceler la présence de particules étrangères ou un aspect physique anormal. Jeter tout produit présentant l'une ou l'autre de ces anomalies.

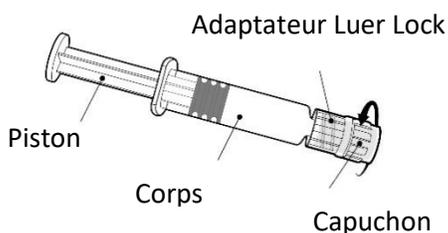
Un fin dépôt blanc et un surnageant incolore et limpide peuvent se former durant l'entreposage de la seringue. Cela ne constitue pas un signe de détérioration.

Bien agiter avant usage. Après avoir été agité, CERVARIX a l'apparence d'un liquide blanc et trouble.

Éliminer le produit inutilisé et les déchets conformément aux exigences locales.

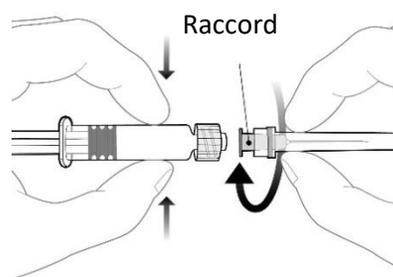
## Préparation en vue de l'administration

### Mode d'emploi de la seringue préremplie



Tenir la seringue par le corps, et non par le piston.

Dévisser le capuchon de la seringue en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.



Pour fixer l'aiguille, insérer le raccord dans l'adaptateur Luer Lock et le faire tourner d'un quart de tour dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'il se bloque.

Ne pas retirer le piston du corps de la seringue. Si cela se produit, ne pas administrer le vaccin.

## 5 SURDOSAGE

Les données actuelles sont insuffisantes.

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.

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Suspension pour injection / Une dose (0,5 mL) / 20 mcg de protéine L1 du virus du papillome	50 mcg de 3-0-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL), 0,5 mg d'aluminium (sous forme

	<p>humain (VPH) de type 16<sup>1</sup>, 20 mcg de protéine L1 du virus du papillome humain (VPH) de type 18<sup>1</sup></p> <p><sup>1</sup> Sous forme de pseudovirions non infectieux produits par la technologie de l'ADN recombinant à l'aide d'un vecteur d'expression baculovirus.</p>	<p>d'hydroxyde d'aluminium), 4,4 mg de chlorure de sodium, 0,624 mg de dihydrogénophosphate de sodium dihydraté et eau pour injection.</p>
--	---	--

### **Formes posologiques**

CERVARIX est offert sous forme de suspension pour injection.

### **Composition**

CERVARIX (vaccin contre les types 16 et 18 du virus du papillome humain [recombinant, avec AS04 comme adjuvant]) est un vaccin recombinant non infectieux utilisant l'adjuvant AS04.

Ce vaccin contient des protéines L1 recombinantes du VPH-16 et du VPH-18, tronquées à l'extrémité C-terminale, assemblées sous forme de pseudo-particules virales (VLP). Les antigènes L1 du VPH-16 et du VPH-18 sont produits par la technologie de l'ADN recombinant à l'aide d'un vecteur d'expression baculovirus dans des cultures cellulaires de *Trichoplusia ni*.

Les antigènes L1 du VPH-16 et du VPH-18 dans CERVARIX sont adjuvantés par l'AS04. Le système adjuvant, AS04, est composé de 3-O-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL) adsorbé sur de l'aluminium (sous forme de sel d'hydroxyde).

### **Emballage**

#### **Seringues préremplies**

CERVARIX se présente sous la forme suivante :

- 0,5 mL de suspension dans une seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc butyle) avec ou sans aiguilles dans une boîte de 1 seringue.

Remarque : De multiples embouts protecteurs d'aiguille sont compatibles avec ce système.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

CERVARIX est un vaccin prophylactique. Il ne prévient pas l'évolution des lésions associées à une infection par le VPH qui seraient présentes au moment de la vaccination.

CERVARIX ne confère pas de protection contre tous les types oncogènes du VPH et pourrait ne pas prévenir une infection par le VPH-16 ou le VPH-18 ni son évolution subséquente vers un carcinome cervical chez toutes les personnes vaccinées.

CERVARIX n'est pas un traitement contre une infection active par le VPH, contre les lésions précancéreuses ni contre le cancer du col de l'utérus.

Conformément aux bonnes pratiques cliniques, la vaccination doit être précédée d'une évaluation des antécédents médicaux (surtout en ce qui concerne les vaccins et l'éventuelle apparition d'effets indésirables) et d'un examen clinique s'il y a lieu.

La vaccination est une méthode de prévention primaire qui ne remplace pas le dépistage régulier du cancer du col de l'utérus (prévention secondaire) ni les précautions pour éviter l'exposition au VPH et à d'autres maladies transmissibles sexuellement. Toutes les femmes doivent continuer de suivre les recommandations en matière de dépistage du cancer du col de l'utérus.

Avant l'injection du vaccin, le fournisseur de soins de santé doit vérifier les antécédents vaccinaux de la patiente pour repérer tout risque d'hypersensibilité et connaître les effets indésirables liés à la vaccination survenus par le passé. Il pourra alors soupeser les avantages et les risques de la vaccination. Comme pour tout autre vaccin injectable, on doit toujours prévoir une surveillance médicale et un traitement appropriés dans le cas, rare, d'une réaction anaphylactique après l'administration du vaccin.

Des précautions doivent être prises pour éviter une administration intravasculaire.

### **Maladie fébrile**

L'administration de CERVARIX, comme celle de tout vaccin, doit être différée chez les personnes atteintes d'une maladie fébrile aiguë sévère. Toutefois, la présence d'une légère infection, telle qu'un rhume, ne justifie pas le report de la vaccination.

### **Hématologique**

Comme dans le cas de tout vaccin administré par voie intramusculaire, CERVARIX doit être administré avec précaution aux personnes présentant une thrombopénie ou un trouble de la coagulation à cause du risque de saignement auquel elles sont exposées à la suite d'une injection intramusculaire.

### **Immunitaire**

Comme pour n'importe quel vaccin, il se peut que la vaccination au moyen de CERVARIX ne confère pas une protection chez toutes les personnes vaccinées.

À l'exception des personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) asymptomatiques pour lesquelles on dispose de données limitées (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)), il n'existe pas de données sur l'utilisation de CERVARIX chez les personnes qui ont une réponse immunitaire altérée en raison, par exemple, d'un traitement immunosuppresseur. La réponse immunitaire au vaccin pourrait être insuffisante chez ces sujets. La durée de la protection n'a pas été établie (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

### **Syncope**

En raison des risques de syncope pouvant parfois entraîner une chute et des blessures, il est recommandé de garder la patiente sous surveillance pendant 15 minutes après la vaccination. La syncope, qui s'accompagne parfois de mouvements tonico-cloniques et d'une activité rappelant la crise épileptique, a été signalée après la vaccination par CERVARIX. Lorsque la syncope est associée à des mouvements tonico-cloniques, cette activité convulsive est

habituellement transitoire et répond bien en général au rétablissement du flux sanguin cérébral par le maintien d'un décubitus dorsal ou d'une position de Trendelenburg.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Les femmes enceintes ne doivent pas être vaccinées. On doit conseiller aux femmes de prendre des précautions adéquates pour éviter une grossesse pendant les deux mois qui suivent la vaccination par CERVARIX (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES, Issues des grossesses](#)).

Les patientes et les fournisseurs de soins de santé sont priés de signaler toute exposition au vaccin CERVARIX pendant la grossesse en appelant le 1-800-387-7374.

### **Avortements spontanés**

Grossesses survenues dans la période entourant la vaccination : Pour 761 femmes qui avaient eu leurs dernières règles dans les 30 jours précédant ou les 45 jours suivant l'administration du vaccin et pour lesquelles l'issue de la grossesse était connue, l'avortement spontané a été plus fréquent chez les femmes ayant reçu CERVARIX (13,6 %) que chez celles ayant reçu une substance témoin (9,6 %).

Dans le cadre d'une étude observationnelle menée après l'homologation du vaccin, on a évalué le risque relatif d'avortement spontané chez des femmes âgées de 15 à 25 ans qui avaient reçu CERVARIX près de leurs dernières règles (soit dans les 30 jours précédant ou les 45 jours suivant l'administration d'une quelconque dose de CERVARIX) comparativement à celui chez des femmes qui n'avaient pas été exposées au vaccin pendant cette période (dernières règles dans les 120 jours à 18 mois suivant l'administration de la dernière dose de CERVARIX). Le taux d'avortement spontané enregistré dans la cohorte des femmes exposées s'élevait à 11,6 % comparativement à 9,0 % dans la cohorte non exposée. Ces risques estimatifs cadrent avec le risque global d'avortement spontané dans la population générale. Une analyse de sensibilité a révélé un risque accru d'avortement spontané chez les femmes exposées à 2 doses de CERVARIX, mais les résultats n'étaient pas concluants quand on les examinait en parallèle avec une analyse des données groupées de plus grande envergure. Le risque d'avortement spontané n'était pas plus grand chez les femmes qui avaient reçu une seule dose de CERVARIX pendant la période à risque.

De façon générale, les données ne permettent pas de conclure si ces résultats sont liés au vaccin (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES, Issues des grossesses](#)).

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

L'effet de CERVARIX sur les enfants allaités pendant la période de vaccination de la mère n'a pas été évalué dans le cadre d'études cliniques. CERVARIX ne doit être utilisé durant l'allaitement que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques possibles.

Les données sérologiques évoquent l'excrétion d'anticorps anti-VPH-16 et 18 dans le lait durant la période de lactation chez le rat. On ne sait pas si les anticorps produits en réponse au vaccin passent dans le lait maternel humain.

### 7.1.3 Enfants

CERVARIX n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 9 ans (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). L'innocuité et l'efficacité de CERVARIX n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 9 ans.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 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.

#### Études réalisées chez des filles et des femmes âgées de 10 à 25 ans

L'innocuité de CERVARIX a été évaluée d'après les données groupées des essais cliniques contrôlés et non contrôlés menés auprès de 23 713 participantes âgées de 10 à 25 ans dans le cadre du programme d'essais cliniques pré-homologation. Dans ces études, 12 785 jeunes filles ou jeunes femmes (10 à 25 ans [1 193 avaient entre 10 et 14 ans, et 6 316 étaient âgées de 15 à 17 ans]) ont reçu au moins une dose de CERVARIX et 10 298 autres ont reçu au moins une dose d'un produit de référence (vaccin contre l'hépatite A contenant 360 U.EL. d'antigène [participantes âgées de 10 à 14 ans], vaccin contre l'hépatite A contenant 720 U.EL. d'antigène [participantes âgées de 15 à 25 ans] ou l'Al(OH)<sub>3</sub> [500 mcg, participantes âgées de 15 à 25 ans]).

Le respect du calendrier vaccinal a été également élevé dans les groupes recevant le vaccin anti-VPH et le vaccin témoin.

Les données sur les effets indésirables locaux et généraux mentionnés sur demande ont été recueillies à partir des fiches journalières uniformisées que les participantes ou leurs parents devaient remplir pendant 7 jours consécutifs après l'administration de chaque dose du vaccin (c.-à-d. le jour de la vaccination et les 6 jours suivants). Les effets indésirables signalés spontanément ont été enregistrés à partir des fiches journalières remplies pendant les 30 jours suivant chaque vaccination (c.-à-d. le jour de la vaccination et les 29 jours suivants). À chacune des visites prévues à l'étude, on demandait également aux parents et/ou aux participantes si des effets indésirables étaient survenus, et on les invitait à signaler immédiatement tout effet indésirable grave en tout temps pendant la durée de l'étude. Les études ont été menées en Amérique du Nord, en Amérique latine, en Europe, en Asie et en Australie.

#### Effets indésirables mentionnés sur demande

Les taux de réactions locales au point d'injection (douleur, rougeur et enflure) et d'effets indésirables généraux (fatigue, fièvre, symptômes gastro-intestinaux, céphalées, arthralgie, myalgie et urticaire) mentionnés sur demande et survenus dans les 7 jours suivant la vaccination chez des filles et des femmes âgées de 10 à 25 ans sont présentés dans le [tableau 2](#). Une analyse des réactions locales au point d'injection mentionnées sur demande, en fonction de la dose, est

présentée au [tableau 3](#). Des réactions locales ont été signalées plus souvent dans le groupe recevant CERVARIX que dans les groupes témoins. Néanmoins, chez au moins 84 % des sujets vaccinés par CERVARIX, ces réactions locales étaient d'intensité légère ou modérée. La douleur a été signalée moins fréquemment après les doses 2 et 3 de CERVARIX qu'après la dose 1, tandis que la rougeur et l'enflure étaient un peu plus fréquentes d'une dose à l'autre. Il n'y a eu aucune augmentation de la fréquence des effets indésirables généraux avec les doses successives.

**Tableau 2 Fréquence des effets indésirables locaux ou généraux mentionnés sur demande qui sont survenus chez des filles et des femmes âgées de 10 à 25 ans dans les 7 jours suivant la vaccination (ensemble de la cohorte vaccinée<sup>a</sup>)**

Effets indésirables	CERVARIX* (10-25 ans) %	VHA 720 <sup>b</sup> (15-25 ans) %	VHA 360 <sup>c</sup> (10-14 ans) %	Témoin Al(OH) <sub>3</sub> <sup>d</sup> (15-25 ans) %
<b>Effets indésirables locaux</b>	<b>N = 6 431</b>	<b>N = 3 079</b>	<b>N = 1 027</b>	<b>N = 549</b>
Douleur	91,8	78,0	64,2	87,2
Rougeur	48,0	27,6	25,2	24,4
Enflure	44,1	19,8	17,3	21,3
<b>Effets indésirables généraux</b>	<b>N = 6 432</b>	<b>N = 3 079</b>	<b>N = 1 027</b>	<b>N = 549</b>
Fatigue	55,0	53,7	42,3	53,6
Céphalées	53,4	51,3	45,2	61,4
GI <sup>e</sup>	27,8	27,3	24,6	32,8
Fièvre (≥ 99,5 °F)	12,8	10,9	16,0	13,5
Éruption cutanée	9,6	8,4	6,7	10,0
	<b>N = 5 881</b>	<b>N = 3 079</b>	<b>N = 1 027</b>	-
Myalgie <sup>f</sup>	49,1	44,9	33,1	-
Arthralgie <sup>f</sup>	20,8	17,9	19,9	-
Urticaire <sup>f</sup>	7,4	7,9	5,4	-

<sup>a</sup> L'ensemble de la cohorte vaccinée comprenait les participantes ayant reçu au moins une dose consignée (N).

<sup>b</sup> VHA 720 = Groupe ayant reçu le vaccin témoin contre l'hépatite A (720 U.EL. d'antigène et 500 mcg d'Al(OH)<sub>3</sub>)

<sup>c</sup> VHA 360 = Groupe ayant reçu le vaccin témoin contre l'hépatite A (360 U.EL. d'antigène et 250 mcg d'Al(OH)<sub>3</sub>)

<sup>d</sup> Témoin Al(OH)<sub>3</sub> = Groupe témoin ayant reçu 500 mcg d'Al(OH)<sub>3</sub>

<sup>e</sup> GI = Symptômes gastro-intestinaux, comprenant nausées, vomissements, diarrhée et/ou douleur abdominale

<sup>f</sup> Effets indésirables mentionnés sur demande chez un sous-groupe de sujets

\* Le nombre de sujets dans le groupe CERVARIX varie pour les effets indésirables locaux et pour les effets indésirables généraux (6 431 et 6 432 respectivement). Le nombre de sujets compris dans l'analyse correspond au nombre de sujets ayant reçu une dose consignée du vaccin (pour les effets indésirables locaux, il y avait un sujet en moins).

Études : HPV-001, 008; sous-groupes ayant tenu un journal : 012, 013, 014, 016

**Tableau 3** Fréquence des effets indésirables locaux mentionnés sur demande, en fonction de la dose, survenus chez des filles et des femmes âgées de 10 à 25 ans dans les 7 jours suivant la vaccination (ensemble de la cohorte vaccinée<sup>a</sup>)

Effets indésirables	CERVARIX (10-25 ans) %			VHA 720 <sup>b</sup> (15-25 ans) %			VHA 360 <sup>c</sup> (10-14 ans) %			Témoin Al(OH) <sub>3</sub> <sup>d</sup> (15-25 ans) %		
	Après la dose			Après la dose			Après la dose			Après la dose		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
<b>N</b>	<b>6 415</b>	<b>6 197</b>	<b>5 936</b>	<b>3 070</b>	<b>2 919</b>	<b>2 758</b>	<b>1 027</b>	<b>1 021</b>	<b>1 011</b>	<b>546</b>	<b>521</b>	<b>500</b>
Douleur	86,9	76,2	78,7	65,6	54,4	56,1	48,5	38,5	36,9	79,1	66,8	72,4
Douleur, grade 3 <sup>e</sup>	7,5	5,7	7,7	2,0	1,4	2,0	0,8	0,2	1,6	9,0	6,0	8,6
Rougeur	27,8	29,6	35,6	16,6	15,2	16,1	15,6	13,3	12,1	11,5	11,5	15,6
Rougeur, > 50 mm	0,2	0,5	1,0	0,1	0,1	0,0	0,1	0,2	0,1	0,2	0,0	0,0
Enflure	22,7	25,2	32,7	10,5	9,4	10,5	9,4	8,6	7,6	10,3	10,4	12,0
Enflure, > 50 mm	1,2	1,0	1,3	0,2	0,2	0,2	0,4	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0

<sup>a</sup> L'ensemble de la cohorte vaccinée comprenait les participantes ayant reçu au moins une dose consignée (N).

<sup>b</sup> VHA 720 = Groupe ayant reçu le vaccin témoin contre l'hépatite A (720 U.EL. d'antigène et 500 mcg d'Al(OH)<sub>3</sub>)

<sup>c</sup> VHA 360 = Groupe ayant reçu le vaccin témoin contre l'hépatite A (360 U.EL. d'antigène et 250 mcg d'Al(OH)<sub>3</sub>)

<sup>d</sup> Témoin Al(OH)<sub>3</sub> = Groupe témoin ayant reçu 500 mcg d'Al(OH)<sub>3</sub>

<sup>e</sup> Définie comme une douleur spontanée ou une douleur empêchant l'exécution des activités quotidiennes normales

Les caractéristiques des effets indésirables locaux et généraux mentionnés sur demande après l'administration de CERVARIX étaient semblables dans les différentes cohortes d'âge (de 10 à 14 ans et de 15 à 25 ans).

#### Effets indésirables mentionnés spontanément par les sujets

Les effets indésirables mentionnés spontanément par les filles et les femmes âgées de 10 à 25 ans et survenus dans les 30 jours suivant la vaccination ( $\geq 1$  % pour CERVARIX et plus fréquents que dans n'importe lequel des groupes témoins) sont présentés dans le [tableau 4](#).

**Tableau 4** Fréquence des effets indésirables mentionnés spontanément par des filles et des femmes âgées de 10 à 25 ans dans les 30 jours suivant la vaccination ( $\geq 1$  % pour CERVARIX et plus fréquents que dans les groupes VHA 720, VHA 360 ou témoin Al(OH)<sub>3</sub>) (ensemble de la cohorte vaccinée<sup>a</sup>)

Effets indésirables	CERVARIX* % N = 6 654	VHA 720 <sup>b</sup> % N = 3 186	VHA 360 <sup>c</sup> % N = 1 032	Témoin Al(OH) <sub>3</sub> <sup>d</sup> % N = 581
Céphalées	5,3	7,6	3,3	9,3
Rhinopharyngite	3,6	3,4	5,9	3,3
Grippe	3,2	5,6	1,3	1,9
Douleur pharyngolaryngée	2,9	2,7	2,2	2,2
Étourdissements	2,2	2,6	1,5	3,1
Infection des voies respiratoires supérieures	2,0	1,3	6,7	1,5
Infection à <i>Chlamydia</i>	2,0	4,4	0,0	0,0
Dysménorrhée	2,0	2,3	1,9	4,0
Pharyngite	1,5	1,8	2,2	0,5
Ecchymose au point d'injection	1,4	1,8	0,7	1,5
Infection vaginale	1,4	2,2	0,1	0,9
Prurit au point d'injection	1,3	0,5	0,6	0,2
Dorsalgie	1,1	1,3	0,7	3,1
Infection des voies urinaires	1,0	1,4	0,3	1,2

<sup>a</sup> L'ensemble de la cohorte vaccinée comprenait les participantes ayant reçu au moins une dose consignée (N).

<sup>b</sup> VHA 720 = Groupe ayant reçu le vaccin témoin contre l'hépatite A (720 U.EL. d'antigène et 500 mcg d'Al(OH)<sub>3</sub>)

<sup>c</sup> VHA 360 = Groupe ayant reçu le vaccin témoin contre l'hépatite A (360 U.EL. d'antigène et 250 mcg d'Al(OH)<sub>3</sub>)

<sup>d</sup> Témoin Al(OH)<sub>3</sub> = Groupe témoin ayant reçu 500 mcg d'Al(OH)<sub>3</sub>

\* Le nombre de sujets du groupe CERVARIX varie entre le [tableau 2](#) et le [tableau 4](#) parce que le [tableau 4](#) englobe les sujets des études HPV-001, 003, 004, 005, 008 et les sous-groupes ayant tenu un journal, 012, 013, 014 et 016.

### Effets indésirables graves

Dans la base de données groupées sur l'innocuité comprenant des études contrôlées et non contrôlées auxquelles ont participé des filles et des femmes âgées de 10 à 72 ans, 5,3 % (862/16 142) des participantes qui ont reçu CERVARIX et 5,9 % (814/13 811) des participantes qui ont reçu le produit témoin ont fait état d'au moins un effet indésirable grave, sans égard au lien de causalité, durant la période totale de suivi (jusqu'à 7,4 ans). Chez les filles et les femmes âgées de 10 à 25 ans participant à ces études cliniques, 6,4 % des sujets qui ont reçu CERVARIX et 7,2 % des sujets qui ont reçu le témoin ont signalé au moins un effet indésirable grave pendant la période totale de suivi (jusqu'à 7,4 ans).

### Décès

Dans les études terminées et dans des études encore en cours regroupant 57 323 participantes âgées de 9 à 72 ans, 37 décès ont été recensés durant les 7,4 années de suivi : 20 chez les sujets qui ont reçu CERVARIX (0,06 %, 20/33 623) et 17 chez les sujets des groupes témoins (0,07 %, 17/23 700). Les causes des décès sont compatibles avec les causes de mortalité propres à la population adolescente et à la population des femmes adultes. Les principales causes de décès étaient, dans l'ordre décroissant : les accidents de la route (5 sujets qui avaient reçu CERVARIX

et 5, le témoin), le suicide (2 sujets qui avaient reçu CERVARIX et 5, le témoin), les tumeurs (3 sujets qui avaient reçu CERVARIX et 2, le témoin), les maladies auto-immunes (3 sujets qui avaient reçu CERVARIX et 1, le témoin), les maladies infectieuses (3 sujets qui avaient reçu CERVARIX et 1, le témoin), les homicides (2 sujets qui avaient reçu CERVARIX et 1, le témoin), les maladies cardiovasculaires (2 sujets qui avaient reçu CERVARIX) et les décès de cause inconnue (2 sujets des groupes témoins). Chez les participantes âgées de 10 à 25 ans, 31 décès ont été recensés (0,05 %, 16/29 467 sujets qui avaient reçu CERVARIX et 0,07 %, 15/20 192 sujets qui avaient reçu le témoin).

### **Maladies auto-immunes d'installation récente**

Une recherche a été effectuée dans la base de données groupées sur l'innocuité, qui comprend les essais contrôlés et non contrôlés menés auprès de filles et de femmes âgées de 10 à 25 ans, afin de déterminer la présence de nouveaux troubles médicaux évocateurs d'une maladie auto-immune d'installation récente (MAIR). Au total, la fréquence des MAIR, potentielles ou confirmées, était de 0,8 % (95/12 533) dans le groupe recevant CERVARIX, une proportion comparable à celle observée dans l'ensemble des groupes témoins (0,8 %, 87/10 730) durant les 4,3 ans de suivi (moyenne de 3,0 ans) (tableau 5). Dans le plus vaste essai contrôlé, à répartition aléatoire (étude HPV-008), mené auprès d'adolescentes et de femmes âgées de 15 à 25 ans, qui comportait une surveillance active des MAIR potentielles, la fréquence des MAIR potentielles et confirmées était de 0,8 % dans le groupe recevant CERVARIX (78/9 319) et de 0,8 % dans le groupe témoin (vaccin contre l'hépatite A [720 U.EL. d'antigène et 500 mcg d'Al(OH<sub>3</sub>)]) (77/9 235).

**Tableau 5** Fréquence des nouveaux troubles médicaux évocateurs d'une maladie auto-immune d'installation récente, potentielle ou confirmée, pendant la période de suivi sans égard au lien de causalité, chez des filles et des femmes âgées de 10 à 25 ans (ensemble de la cohorte vaccinée<sup>a</sup>)

Nombre total de sujets présentant au moins un trouble médical	CERVARIX (N = 12 533)	Ensemble des groupes témoins <sup>b</sup> (N = 10 730)
	<i>n</i> (%) <sup>c</sup>	<i>n</i> (%) <sup>c</sup>
	<b>95 (0,8)</b>	<b>87 (0,8)</b>
Arthrite <sup>d</sup>	9 (0,1)	4 (0,0)
Maladie cœliaque	2 (0,0)	5 (0,0)
Dermatomyosite	0 (0,0)	1 (0,0)
Diabète sucré insulino-dépendant (type 1 ou sans précision)	5 (0,0)	5 (0,0)
Érythème noueux	3 (0,0)	0 (0,0)
Hyperthyroïdie <sup>e</sup>	14 (0,1)	15 (0,1)
Hypothyroïdie <sup>f</sup>	30 (0,2)	28 (0,3)
Maladie intestinale inflammatoire <sup>g</sup>	8 (0,1)	4 (0,0)
Sclérose en plaques	4 (0,0)	1 (0,0)
Myélite transverse	1 (0,0)	0 (0,0)
Névrite optique/névrite optique rétrobulbaire	3 (0,0)	1 (0,0)
Psoriasis <sup>h</sup>	8 (0,1)	11 (0,1)
Phénomène de Raynaud	0 (0,0)	1 (0,0)
Polyarthrite rhumatoïde	4 (0,0)	3 (0,0)
Lupus érythémateux systémique <sup>i</sup>	2 (0,0)	3 (0,0)
Thrombocytopénie <sup>j</sup>	1 (0,0)	1 (0,0)
Vascularite <sup>k</sup>	1 (0,0)	3 (0,0)
Vitiligo	2 (0,0)	2 (0,0)

<sup>a</sup> L'ensemble de la cohorte vaccinée comprenait les participantes ayant reçu au moins une dose consignée (N).

<sup>b</sup> Ensemble des groupes témoins = Groupe témoin ayant reçu le vaccin contre l'hépatite A (720 U.E.L. d'antigène et 500 mcg d'Al(OH)<sub>3</sub>), groupe témoin ayant reçu le vaccin contre l'hépatite A (360 U.E.L. d'antigène et 250 mcg d'Al(OH)<sub>3</sub>) et groupe témoin ayant reçu 500 mcg d'Al(OH)<sub>3</sub>

<sup>c</sup> *n* (%) : nombre et pourcentage de sujets présentant un trouble médical

<sup>d</sup> Terme englobant l'arthrite réactionnelle et l'arthrite

<sup>e</sup> Terme englobant la maladie de Basedow, le goitre et l'hyperthyroïdie

<sup>f</sup> Terme englobant la thyroïdite, la thyroïdite auto-immune et l'hypothyroïdie

<sup>g</sup> Terme englobant la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn, la rectite ulcéreuse et la maladie intestinale inflammatoire

<sup>h</sup> Terme englobant le rhumatisme psoriasique, le psoriasis des ongles, le psoriasis en gouttes et le psoriasis

<sup>i</sup> Terme englobant le lupus érythémateux disséminé et le lupus érythémateux cutané

<sup>j</sup> Terme englobant le purpura thrombopénique idiopathique et la thrombocytopénie

<sup>k</sup> Terme englobant la vascularite leucocytoclasique et la vascularite

### Études réalisées chez des filles de 9 ans

Dans les essais cliniques, on a obtenu des résultats comparables au chapitre de l'innocuité et de la réactogénicité chez des filles de 9 ans et des filles de 10 à 14 ans. On n'a relevé aucun problème d'innocuité nouveau ou inattendu à la suite de la vaccination de filles de 9 ans.

### **Études réalisées chez des femmes de 26 ans et plus**

Dans une grande étude contrôlée, 5 752 femmes de 26 ans ou plus ont reçu au moins une dose de CERVARIX ou une dose du produit témoin, l'Al(OH)<sub>3</sub>. Il n'y a pas eu de différence cliniquement significative dans les mesures globales de l'innocuité entre les groupes de traitement. Il n'y a pas eu non plus de nouveaux problèmes d'innocuité ou de problèmes d'innocuité inattendus chez les femmes de 26 ans et plus comparativement aux femmes de 15 à 25 ans.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %)**

#### **Troubles du système sanguin et lymphatique**

Peu courants : lymphadénopathie

#### **Troubles généraux et anomalies au point d'injection**

Peu courants : autres réactions au point d'injection telles que l'induration et la paresthésie locale

### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Les événements suivants ont été déclarés spontanément après l'homologation de CERVARIX. Cette liste comprend les événements graves ou les événements qui ont un lien de causalité soupçonné avec CERVARIX. Comme ils sont signalés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer avec exactitude leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec la vaccination.

#### **Troubles du système immunitaire**

Des réactions allergiques (notamment des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes), l'œdème de Quincke et l'érythème polymorphe ont été signalés dans de rares cas (de  $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ).

#### **Troubles du système nerveux**

Une syncope ou des réponses vaso-vagales à l'injection (parfois accompagnées de mouvements tonico-cloniques) ont été signalées dans de rares cas (de  $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ).

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

#### **Effets sur l'aptitude à conduire un véhicule automobile ou à faire fonctionner des machines**

Aucune étude n'a été effectuée.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

#### **Utilisation avec d'autres vaccins**

CERVARIX peut être administré en concomitance avec le vaccin BOOSTRIX-POLIO (vaccin associé antidiphtérique, antitétanique, anticoquelucheux acellulaire et antipoliomyélitique inactivé), BOOSTRIX (vaccin associé antidiphtérique, antitétanique et anticoquelucheux acellulaire) ou MENACTRA (vaccin polysaccharidique contre le méningocoque [groupes A, C, Y et W-135] conjugué à l'anatoxine diphtérique), sans que la réponse en anticorps contre les composants de l'un ou l'autre vaccin soit entravée de manière cliniquement notable.

#### **REMARQUE :**

Anticorps anti-VPH-16 et anti-VPH-18 : Les résultats obtenus au regard des paramètres secondaires d'immunogénicité répondaient aux critères de non-infériorité en ce qui concerne les taux de séroconversion anti-VPH-16 et anti-VPH-18 et les MGT mesurés un mois après l'administration de la troisième dose. Néanmoins, on constate que les MGT sont constamment inférieures dans tous les groupes où des vaccins ont été coadministrés.

Anticorps anticoquelucheux : Les résultats obtenus au regard des paramètres secondaires d'immunogénicité répondaient aux critères de non-infériorité en ce qui concerne les MGT d'anticorps anti-PT, anti-PRN et anti-FHA, mesurées un mois après l'administration de la première dose (mois 1) chez les sujets vaccinés en fonction du schéma VPH+B+M<sup>§</sup> comparativement au schéma B/VPH<sup>†</sup>. Néanmoins, les MGT des trois types d'anticorps étaient inférieures dans le groupe où les vaccins ont été coadministrés, et statistiquement inférieures en ce qui concerne les anticorps anti-FHA.

Anticorps antiméningococciques : Les résultats obtenus au regard des paramètres secondaires d'immunogénicité répondaient aux critères de non-infériorité en ce qui concerne le pourcentage de sujets chez qui des MGT d'anticorps anti-groupe A, anti-groupe C, anti-groupe Y et anti-groupe W-135 étaient mesurables un mois après la vaccination en fonction du schéma VPH+B+M<sup>§</sup> comparativement au schéma M/VPH<sup>‡</sup>. Néanmoins, les MGT des quatre types d'anticorps étaient inférieures dans le groupe où les vaccins ont été coadministrés, et **significativement inférieures sur le plan statistique en ce qui concerne les anticorps anti-groupe A et anti-groupe W-135.**

<sup>§</sup>VPH+B+M = BOOSTRIX administré au mois 0, MENACTRA administré au mois 0 et CERVARIX administré aux mois 0, 1 et 6.

<sup>†</sup>B/VPH = BOOSTRIX administré au mois 0, CERVARIX administré aux mois 1, 2 et 7.

<sup>‡</sup>M/VPH = MENACTRA administré au mois 0, CERVARIX administré aux mois 1, 2 et 7.

CERVARIX peut être administré en même temps que le vaccin bivalent contre l'hépatite A et l'hépatite B (TWINRIX Junior) ou que la dose de 10 mcg/0,5 mL d'ENGERIX-B (vaccin recombinant contre l'hépatite B). L'administration simultanée de CERVARIX et de TWINRIX Junior ou de la dose de 10 mcg/0,5 mL d'ENGERIX-B n'a eu aucun effet cliniquement notable sur la réponse en anticorps contre les antigènes anti-VPH-16/18 de CERVARIX et contre l'antigène de l'hépatite A de TWINRIX Junior. La moyenne géométrique des titres d'anticorps anti-hépatite B était plus basse à la suite de la coadministration des vaccins, mais le pourcentage de sujets présentant un titre d'anticorps anti-HBs supérieur ou égal à 10 mUI/mL (séroprotection) était de 98,3 % et de 97,8 % pour la vaccination concomitante avec TWINRIX Junior et avec ENGERIX-B, respectivement, par rapport à 100 % pour la vaccination par TWINRIX Junior ou ENGERIX-B seule. On ne connaît pas la portée clinique de la réduction du titre d'anticorps ni le risque d'une baisse substantielle de la réponse immunitaire à l'hépatite B si des doses du vaccin contre l'hépatite B n'étaient pas administrées.

Si CERVARIX doit être administré en même temps qu'un autre vaccin injectable, on changera de point d'injection pour chaque vaccin. CERVARIX ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

#### **Utilisation avec des contraceptifs hormonaux**

Dans le cadre des essais cliniques d'efficacité, environ 60 % des participantes qui ont reçu

CERVARIX prenaient des contraceptifs hormonaux. Rien n'indique que l'utilisation de contraceptifs hormonaux modifie l'efficacité du vaccin.

#### **Utilisation avec des immunosuppresseurs à action générale**

Quel que soit le vaccin employé, les personnes sous traitement immunosuppresseur peuvent ne pas obtenir une réponse optimale.

#### **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.

#### **9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire**

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Fardeau de la maladie**

Partout dans le monde, les types oncogènes du virus du papillome humain (VPH) sont la cause nécessaire du cancer du col de l'utérus. Des données épidémiologiques probantes confirment qu'une infection persistante par les types oncogènes de VPH est responsable de la quasi-totalité des cancers invasifs du col utérin. Selon un large consensus parmi les spécialistes, les VPH le plus souvent retrouvés dans les cancers du col de l'utérus (à l'échelle mondiale) sont, par ordre décroissant, les types 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 39, 51, 73, 68 et 66. Plus de 70 % des cancers invasifs du col de l'utérus sont attribuables aux VPH-16 et 18. Jusqu'à 80,3 % des cas sont causés par les types 16, 18, 31 et 45 réunis. Aux États-Unis, les génotypes de VPH le plus souvent détectés dans les cancers invasifs sont le VPH-16 (53,2 %), le VPH-18 (13,1 %) et le VPH-45 (6,1 %), et dans les cancers *in situ*, le VPH-16 (56,3 %), le VPH-31 (12,6 %) et le VPH-33 (8,0 %). Les VPH constituent une famille de virus très répandue. Jusqu'à 80 % des personnes de sexe féminin qui ont eu des relations sexuelles contracteront au cours de leur vie une infection par le VPH, qui, dans certains cas, peut causer le cancer du col utérin. On a décelé des types oncogènes de VPH dans une proportion des infections à VPH pouvant atteindre 75 %.

Le cancer du col de l'utérus débute par des lésions précancéreuses asymptomatiques et se développe progressivement sur plusieurs années en règle générale. Les lésions cervicales sont décrites en fonction du degré de cytopathologie découvert sur les frottis cervicaux (test Pap)<sup>1</sup> et de l'évolution du degré de dysplasie.

Le VPH se transmet généralement par contact de peau à peau durant les rapports sexuels. Le papillomavirus peut pénétrer dans les cellules en aussi peu que 2 à 4 heures. Les condoms réduisent le risque d'infection par le VPH, mais ne l'éliminent pas complètement. Le laps de temps entre l'exposition à l'infection et l'apparition d'une lésion spécifique étant extrêmement variable, il est pratiquement impossible dans la plupart des cas de déterminer avec exactitude le moment et la source de l'infection.

---

<sup>1</sup> Le test Pap (ou test de Papanicolaou) détecte les cellules cervicales anormales.

Des études révèlent qu'une infection antérieure par le VPH ne confère pas nécessairement une immunité contre les infections subséquentes ni ne réduit le risque que l'infection devienne persistante. Environ 50 % des femmes produisent des anticorps anti-VPH lors d'une première infection. Chez celles qui en fabriquent, les titres sont généralement peu élevés, et les anticorps sont longs à apparaître et ne confèrent pas une protection fiable. Étant donné que les titres d'anticorps chez les femmes qui ont éliminé l'infection sont faibles, voire inexistants, ces femmes peuvent être sensibles à un VPH du même type ou d'un type différent ultérieurement. En l'absence d'anticorps anti-VPH détectables, il n'a pas été démontré que la production d'une mémoire immunitaire en réponse à une infection par le VPH chez des femmes qui y avaient été exposées par le passé procurait une protection contre des infections ou des affections ultérieures.

Au Canada, le cancer du col utérin touche les femmes de tous âges et chez celles qui ont entre 20 et 44 ans, c'est le cancer le plus fréquent après le cancer du sein. La proportion de cas de cancer du col de l'utérus liés au VPH-16 et au VPH-18 est de 76 % en Amérique du Nord et elle passe à 84 % lorsqu'on y inclut également les cas liés aux types 45 et 31. Le taux annuel de nouveaux cas de cancer du col utérin diagnostiqués au Canada est de 7/100 000, et le taux annuel de mortalité est de 2/100 000. Le taux annuel de nouveaux cas diagnostiqués d'adénocarcinome du col utérin peut atteindre 1,83/100 000 au Canada. Le dépistage a réduit considérablement le fardeau de la maladie associée au cancer du col utérin, mais on continue de dénombrier de nouveaux cas et des décès dus à cette maladie (1 350 nouveaux cas et 390 décès en 2012 selon les estimations). Le fardeau économique annuel de la maladie liée au VPH se chiffrait à près de 300 millions de dollars, dont une grande partie est imputable au coût des plus de 3,9 millions de tests Pap qui se sont soldés par des résultats négatifs ou par de faux-positifs. Les autres composantes sont, par ordre décroissant, le coût des néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) de grade 1, 2 ou 3, le coût du cancer du col utérin et le coût des verrues génitales.

Les infections par de multiples types oncogènes de VPH sont courantes chez les femmes sexuellement actives qui présentent des anomalies cytologiques; toutefois, presque tous les cas de cancer du col utérin sont attribuables à un seul type de VPH. Des études de l'histoire naturelle de l'infection par le VPH appuient l'hypothèse selon laquelle le risque d'évolution vers des états précancéreux et des cancers du col utérin augmente en présence d'une infection persistante. En fait, les infections à VPH persistantes ont tendance à survenir à une fréquence plus élevée pour le VPH-16 que pour les autres types oncogènes de VPH et le risque d'évolution vers un cancer du col utérin est plus élevé dans le cas des types 16, 18 et 45 que dans celui des autres types de VPH.

À l'échelle mondiale, la proportion de CIN de grade 2 et 3 et de cas de cancer invasif du col utérin associés au VPH-16 et au VPH-18 est de 52,3 % et de 70,3 % respectivement. Le VPH-16 prédomine à la fois dans les carcinomes épidermoïdes (55,2 %) et dans les adénocarcinomes (48,4 %), tandis que le VPH-18 a été détecté plus de deux fois plus souvent dans les adénocarcinomes (36,3 %) que dans les carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus (12,8 %).

Dans l'ensemble, les taux d'incidence du cancer du col de l'utérus et de mortalité qui lui sont associés ont baissé progressivement au cours des 30 dernières années grâce à l'introduction des programmes de dépistage cytologique (test Pap). La baisse des taux de carcinomes épidermoïdes, le type histologique prédominant, a largement contribué à faire reculer les taux

d'incidence et de mortalité. Cependant, les taux d'adénocarcinomes et de carcinomes adénosquameux ont augmenté au cours de cette période, plus particulièrement chez les femmes de 20 à 34 ans. Les taux se sont stabilisés au cours des cinq dernières années, d'où la nécessité de mettre en œuvre d'autres stratégies de prévention que le test Pap. Étant donné que les adénocarcinomes se développent plus profondément dans le canal endocervical, ils sont souvent plus difficiles à détecter par la cytologie cervicale normale.

Jusqu'à récemment, les programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus ont permis de détecter et d'extirper les lésions précancéreuses (prévention secondaire). La prévention primaire de ces lésions par la vaccination offre un autre moyen d'empêcher l'apparition du cancer du col utérin en prévenant l'infection qui est à l'origine du processus pathologique.

### **10.1 Mode d'action**

CERVARIX est un vaccin recombinant non infectieux préparé à partir de pseudo-particules virales (VLP) hautement purifiées de la principale protéine (L1) de la capsidie des VPH oncogènes de types 16 et 18. Comme les pseudovirions ne contiennent pas d'ADN viral, ils ne peuvent pas infecter les cellules, ni se reproduire et causer la maladie.

Des titres d'anticorps anti-VPH élevés et soutenus sont associés à une protection contre les infections ou les maladies liées au VPH. Les études animales semblent indiquer que l'efficacité des vaccins faits à partir des VLP de L1 est attribuable essentiellement au déclenchement d'une réponse immunitaire à base d'anticorps neutralisants (humorale). La vaccination par des protéines L1 de la capsidie du VPH suscite surtout la production d'anticorps IgG neutralisants dans le sérum; toutefois, on pense que la transsudation des anticorps IgG neutralisants anti-VPH du sérum à la muqueuse cervicale est un mécanisme qui empêcherait l'entrée du VPH dans les cellules épithéliales cervicales, laquelle, autrement, pourrait entraîner une infection et un cancer du col utérin. Les études sur CERVARIX ont montré qu'il y a une corrélation entre les titres d'anticorps anti-VPH dans les échantillons de sérum et la quantité d'anticorps anti-VPH dans les échantillons de sécrétions cervicovaginales. Bien qu'on ne connaisse pas encore le titre minimal d'anticorps anti-VPH requis pour prévenir une infection par le VPH, il a été démontré que la présence d'anticorps anti-papillomavirus était suffisante pour prévenir une infection ou une maladie. Ces données laissent croire que le mode d'action des vaccins préparés à partir de VLP de la protéine L1 est régi principalement par le déclenchement d'une réponse immunitaire à médiation humorale.

Dans les essais cliniques, l'adjuvant contenu dans CERVARIX, l'AS04, a induit une réponse immunitaire plus puissante et durable que les mêmes antigènes adjuvantés par l'hydroxyde d'aluminium (Al(OH)<sub>3</sub>) seul.

#### **Démonstration d'une réponse anamnétique (mémoire immunitaire)**

Chez un sous-groupe de sujets de l'étude originale HPV-001, l'administration d'une dose de provocation 6,8 ans en moyenne après la primovaccination a entraîné une réponse immunitaire anamnétique contre le VPH-16 et le VPH-18 (mesurée à l'aide du test ELISA et de l'évaluation de la neutralisation par dosage des pseudovirions) au jour 7. Un mois après l'administration de la dose de provocation, les moyennes géométriques des titres (MGT) dépassaient celles observées un mois après la primovaccination. On a aussi observé une réponse anamnétique contre les types apparentés VPH-31 et VPH-45, objectivée par le test ELISA. Tous les sujets étaient séropositifs pour les anticorps anti-VPH-16 et anti-VPH-18 avant de recevoir la dose de

provocation. Les ratios des MGT sont présentés dans le [tableau 6](#).

**Tableau 6 Ratios des MGT et IC à 95 % au jour 7 et 1 mois après l'administration d'une dose de provocation (cohorte conforme au protocole)**

	N	1 <sup>er</sup> temps de mesure	MGT 1	2 <sup>e</sup> temps de mesure	MGT 2	Ratio MGT 1/MGT 2	LI	LS
<b>VPH-16</b>								
	59	Jour 7	6 246,7	AADP	720,7	8,7	6,3	11,9
	40*	1 mois après la 4 <sup>e</sup> dose	15 402,8	1 mois après la 3 <sup>e</sup> dose	6 298,6	2,4	1,7	3,5
<b>VPH-18</b>								
	59	Jour 7	4 126,7	AADP	502,9	8,2	6,1	11,1
	40*	1 mois après la 4 <sup>e</sup> dose	8 259,3	1 mois après la 3 <sup>e</sup> dose	5 350,9	1,5	1,1	2,1
<b>VPH-31</b>								
	59	Jour 7	2 154,8	AADP	222,4	9,7	7,5	12,5
<b>VPH-45</b>								
	59	Jour 7	2 456,7	AADP	202,7	12,1	9,4	15,6

\* Sujets inclus dans la cohorte conforme au protocole de l'étude HPV-001 et dans la cohorte conforme au protocole de l'étude sur la dose de provocation (HPV-024)

MGT mesurées à l'aide du test ELISA

N = Nombre de sujets pour lesquels existaient des résultats aux deux temps de mesure

AADP = Avant l'administration de la dose de provocation

LI/LS = Limite inférieure/limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %

La cohorte conforme au protocole comprenait tous les sujets évaluables (c'est-à-dire les participantes qui répondaient à tous les critères d'admissibilité, qui avaient respecté les instructions et les intervalles énoncés dans le protocole et qui ne répondaient pas aux critères d'élimination pendant l'étude) pour lesquels existaient des données sur les paramètres d'immunogénicité. Cela comprenait les sujets pour lesquels on disposait des résultats du dosage d'anticorps dirigés contre au moins un des antigènes contenus dans le vaccin après la vaccination.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver le vaccin au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C. Ne pas congeler. Laisser le produit dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

La date de péremption du vaccin est indiquée sur l'étiquette et l'emballage. Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur l'étiquette.

CERVARIX doit être administré aussitôt que possible après avoir été retiré du réfrigérateur. Toutefois, des données sur la stabilité indiquent que le vaccin demeure stable et qu'il peut être administré dans les cas où il a été conservé à l'extérieur du réfrigérateur pendant une période atteignant trois jours à une température entre 8 °C et 25 °C ou une période atteignant un jour à une température entre 25 °C et 37 °C. Jeter le vaccin s'il a été exposé à des températures supérieures à 37 °C.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : vaccin contre les types 16 et 18 du virus du papillome humain (recombinant, avec AS04 comme adjuvant)

#### Caractéristiques du produit

Ce vaccin prophylactique contre le VPH renferme des protéines L1 du VPH-16 et du VPH-18, assemblées sous forme de pseudo-particules virales (VLP) non infectieuses.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Essais cliniques par indication

**Prévention du cancer du col de l'utérus en conférant une protection contre les lésions précancéreuses ou dysplasiques causées par les types 16 et 18 du VPH**

**Tableau 7 Résumé des caractéristiques démographiques des patientes dans les essais cliniques sur les maladies du col de l'utérus**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
HPV-001	À double insu, répartition aléatoire, contrôlée	Vaccin : L1 des VPH-16/18 20 mcg/20 mcg  Témoin : Al(OH) <sub>3</sub> 500 mcg	Total : 1 113 Vaccin : 560  Témoin : 553	20,2 (15-25 ans)	Féminin
HPV-007	Prolongation de l'étude HPV-001 d'une durée de trois ans	Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	Total : 776 Vaccin : 393 Témoin : 383	23,2 (17-29 ans)	
HPV-023	Prolongation de l'étude HPV-007 d'une durée de 3 ans		Total : 437 Vaccin : 224 Témoin : 213	19,9 (15-26 ans)	
HPV-008	À double insu, répartition aléatoire, contrôlée, multicentrique	Vaccin : L1 des VPH-16/18 20 mcg/20 mcg Témoin : vaccin contre l'hépatite A  Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	Total : 18 665 Vaccin : 9 332  Témoin : 9 333	20 (15-25 ans)	Féminin
HPV-012	À l'insu, répartition aléatoire,	Vaccin : L1 des VPH-16/18 20 mcg/20 mcg	Total : 870 Vaccin : 612 (15-25 ans)	19,8-20,3* (15-25 ans)	Féminin

	multicentrique	Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	Vaccin : 158 (10-14 ans)	12,4 (10-14 ans)	
HPV-013	À double insu, répartition aléatoire, contrôlée, multicentrique	Vaccin : L1 des VPH-16/18 20 mcg/20 mcg  Témoin : vaccin contre l'hépatite A  Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	Total : 2 067 Vaccin : 1 035  Témoin : 1 032	12,1 (10-14 ans)	Féminin
HPV-014	Multicentrique, ouverte, stratifiée en fonction de l'âge	Vaccin : L1 des VPH-16/18 20 mcg/20 mcg  Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	Total : 666 Vaccin : 229 (15-25 ans) Vaccin : 226 (26-45 ans) Vaccin : 211 (46-55 ans)	34,8 (15-55 ans)	Féminin
HPV-015	À double insu, répartition aléatoire, contrôlée, multicentrique	Vaccin : L1 des VPH-16/18 20 mcg/20 mcg Témoin : Al(OH) <sub>3</sub> 500 mcg  Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	Total : 5 752 Vaccin : 2 881 Témoin : 2 871	37,0 (24-72 ans)	Féminin
HPV-010	À l'insu de l'observateur, répartition aléatoire, multicentrique	Vaccin : L1 des VPH-16/18 20 mcg/20 mcg Témoin : L1 des VPH- 6/11/16/18 20 mcg/40 mcg/40 mcg/ 20 mcg  Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	Total : 1 106 Vaccin : 553 Témoin : 553	30,3 (18-45 ans)	Féminin
HPV-020	Partiellement à l'insu, contrôlée, répartition aléatoire partielle, monocentrique, recrutement échelonné	Vaccin : L1 des VPH-16/18 20 mcg/20 mcg Témoin : Al(OH) <sub>3</sub> 500 mcg  Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	Total : 150 Personnes infectées par le VIH ayant reçu le vaccin : 61 Personnes infectées par le VIH ayant reçu le témoin : 59 Personnes séronégatives pour le VIH ayant reçu le vaccin : 30	22 (18-25 ans)	Féminin

HPV-048	Partiellement à l'insu, répartition aléatoire, stratifiée en fonction de l'âge, multicentrique, détermination de la dose	Vaccin : L1 des VPH-16/18 20 mcg/20 mcg ou 40 mcg/40 mcg  Injection intramusculaire 2 ou 3 doses de 0,5 mL	Total : 960 40/40, 2 doses (0 et 2 mois) : 240 40/40, 2 doses (0 et 6 mois) : 241 20/20, 2 doses (0 et 6 mois) : 240 20/20, 3 doses (0, 1, et 6 mois) : 239	17,2 (9-25 ans)	Féminin
HPV-070	Ouverte, répartition aléatoire, stratifiée en fonction de l'âge, multicentrique	Vaccin : L1 des VPH-16/18 20 mcg/20 mcg  Injection intramusculaire 2 ou 3 doses de 0,5 mL	Total : 1 032 2 doses (0 et 6 mois) : 550  3 doses (0, 1 et 6 mois) : 482	11,6 (9-14 ans)  19,6 (15-25 ans)	Féminin

\* Âge moyen pour 4 lots de CERVARIX

### Efficacité du vaccin

Les néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) de grade 2 et de grade 3 et les adénocarcinomes *in situ* (AIS) du col de l'utérus sont les précurseurs du carcinome épidermoïde et de l'adénocarcinome du col utérin respectivement et sont utilisés comme marqueurs de substitution du cancer du col de l'utérus. Les CIN 2/3 et les AIS (lésions précancéreuses) servent de marqueurs de substitution pour la prévention du cancer du col de l'utérus et se sont avérés des critères d'évaluation de l'efficacité lors des essais cliniques. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient l'évaluation de l'efficacité dans la prévention d'une infection persistant pendant 6 mois et d'une infection persistant pendant 12 mois.

CERVARIX a été évalué dans le cadre de deux études cliniques à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées regroupant 19 778 participantes âgées de 15 à 25 ans au moment du recrutement.

Les études cliniques HPV-001 et HPV-007 ont été réalisées en Amérique du Nord et en Amérique latine. L'étude HPV-023 a permis de suivre des participantes de la cohorte brésilienne des études HPV-001 et HPV-007. Les critères d'admissibilité à l'étude étaient les suivants : absence d'ADN de VPH oncogène (types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68) dans les frottis cervicaux, absence d'anticorps dirigés contre le VPH-16 et le VPH-18 et cytologie normale. Ces caractéristiques sont représentatives d'une population vraisemblablement « non exposée », c'est-à-dire ne présentant pas d'infection par le VPH au moment de la vaccination et n'ayant jamais été exposée au VPH-16 ni au VPH-18.

L'étude HPV-008 a été effectuée en Amérique du Nord, en Amérique latine, en Europe, en Asie-Pacifique et en Australie. Les participantes recrutées pour cette étude ont été vaccinées indépendamment de la présence ou de l'absence d'ADN du VPH, de la sérologie ou de la cytologie au départ. Ces participantes sont représentatives d'une population générale, comprenant à la fois des participantes jamais exposées au VPH (ni infection au moment de la vaccination ni exposition antérieure) et des participantes exposées (infection présente et/ou exposition antérieure). Avant la vaccination, on a recueilli des échantillons cervicaux pour la

recherche d'ADN de VPH oncogène (types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68) et d'anticorps anti-VPH, types 16 et 18. L'analyse finale de l'étude HPV-008 était « événementielle », c'est-à-dire qu'elle avait lieu quand au moins 36 cas de CIN 2+ associés au VPH-16 ou au VPH-18 avaient été recensés dans la cohorte conforme au protocole. Le suivi moyen pour l'analyse finale a été de 39 mois environ après l'administration de la première dose. L'analyse de fin d'étude, effectuée au terme de la période de suivi de 4 ans (soit 48 mois après l'administration de la première dose), englobait tous les sujets formant l'ensemble de la cohorte vaccinée.

Les études HPV-001, HPV-007 et HPV-008 prenaient en compte les critères d'évaluation suivants :

- CIN 2+ (CIN 2, CIN 3, adénocarcinome *in situ* [AIS] ou cancer invasif du col de l'utérus) associées au VPH-16 ou au VPH-18 et confirmées par un examen histopathologique\*
- CIN 1+ (CIN 1, CIN 2, CIN 3, adénocarcinome *in situ* [AIS] ou cancer invasif du col de l'utérus) associées au VPH-16 ou au VPH-18 et confirmées par un examen histopathologique\*
- infection persistante à 12 mois (selon la définition retenue<sup>†</sup>) causée par le VPH-16 ou le VPH-18\*
- infection persistante à 6 mois (selon la définition retenue<sup>‡</sup>) causée par le VPH-16 ou le VPH-18

\* Ces paramètres n'ont pas été évalués dans l'étude HPV-001, mais ils l'ont été dans l'étude de prolongation HPV-007.

<sup>†</sup> Selon la définition retenue, détection du même type de VPH à tous les temps de mesure sur une période d'environ 12 mois

<sup>‡</sup> Selon la définition retenue, détection du même type de VPH dans les échantillons cervicaux lors de deux évaluations consécutives sur une période d'environ 6 mois

Dans l'étude HPV-008, les critères d'évaluation suivants ont également été pris en compte :

- CIN 3+ (néoplasies intraépithéliales cervicales de grade 3 ou plus)
- VIN 1+ (néoplasies intraépithéliales vulvaires de grade 1 ou plus)
- VaIN 1+ (néoplasies intraépithéliales vaginales de grade 1 ou plus)

Les CIN 3+ sont les précurseurs immédiats du cancer invasif du col utérin et représentent généralement un critère d'évaluation plus prédictif que les CIN 2+.

Dans les deux études, la recherche de types oncogènes de VPH a été effectuée par PCR au moyen du système SPF10-LiPA25 en raison de sa sensibilité élevée, de sa spécificité élevée et de sa capacité à détecter de l'ADN du VPH dégradé dans des échantillons de biopsie archivés. La technique de PCR spécifique du VPH-16 et du VPH-18 a été combinée à la technique de PCR SPF10-LiPA25 pour maintenir la sensibilité dans un contexte d'infections multiples. Il était important d'avoir une sensibilité élevée permettant de détecter tout ADN du VPH-16 ou du VPH-18 même en quantité infime et en présence de plusieurs types de VPH, tant dans les frottis cervicaux que dans les prélèvements de biopsie, afin d'assurer la détection de tous les cas.

L'efficacité de CERVARIX a également été évaluée au cours d'un essai clinique de phase III à double insu et à répartition aléatoire (HPV-015), dans lequel un total de 5 752 femmes de 26 ans et plus ont été vaccinées. L'étude, réalisée en Amérique du Nord, en Amérique latine, en Asie-Pacifique et en Europe, comprenait des femmes ayant des antécédents de maladie/traitement

associés au VPH. Une analyse intermédiaire était effectuée une fois que tous les sujets s'étaient présentés à la visite du mois 48 de l'étude. Les principales analyses de l'efficacité portaient sur la cohorte conforme au protocole et sur l'ensemble de la cohorte vaccinée.

## **Efficacité prophylactique contre les types 16 et 18 du VPH**

### Étude HPV-008

L'étude HPV-008 était un essai clinique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé dans lequel 18 665 participantes en santé âgées de 15 à 25 ans ont reçu CERVARIX ou un vaccin contre l'hépatite A en guise de vaccin témoin; les vaccins ont été administrés à 0, 1 et 6 mois.

Dans cette étude, les participantes ont été vaccinées indépendamment de la présence ou de l'absence d'ADN du VPH, de la sérologie ou de la cytologie au départ. Les femmes chez qui de l'ADN du VPH était présent au niveau du col de l'utérus (résultat positif pour l'ADN de VPH [ADN(+)]) à leur admission à l'étude ont été considérées comme infectées par le type de VPH en question. Si de l'ADN de VPH n'était pas détecté par PCR, les participantes étaient considérées comme ayant un résultat négatif pour l'ADN de VPH, soit ADN(-). De plus, on a vérifié la présence d'anomalies cytologiques dans des échantillons de col utérin et effectué le dosage des anticorps contre le VPH-16 et le VPH-18 dans le sérum au début de l'étude. Les participantes chez qui des anticorps sériques anti-VPH étaient présents ont été considérées comme précédemment exposées au VPH et séropositives, soit séro(+). Parmi celles-ci, celles qui étaient ADN(-) pour le VPH-16 et le VPH-18 ont été considérées comme ayant éliminé une infection naturelle antérieure. Les participantes qui n'avaient pas d'anticorps contre le VPH-16 et le VPH-18 ont été considérées comme séronégatives, soit séro(-). Avant la vaccination, 73,6 % des femmes n'avaient jamais été exposées (ni infection ni exposition antérieure) au VPH-16 et au VPH-18.

### *Cohortes de l'étude HPV-008*

#### Conforme au protocole

La cohorte conforme au protocole pour l'analyse de l'efficacité comprenait :

- toutes les participantes ayant reçu 3 doses du vaccin pour lesquelles existaient des données sur les critères d'efficacité;
- toutes les participantes qui étaient ADN(-) et séro(-) au départ pour le type de VPH visé par l'analyse;
- toutes les participantes qui étaient ADN(-) au mois 6 pour le type de VPH visé par l'analyse;
- les participantes qui présentaient une cytologie normale ou de bas grade (ASC-US ou LSIL) au départ (les femmes présentant une cytologie de haut grade ont été exclues);
- toutes les participantes qui répondaient à tous les critères d'admissibilité;
- toutes les participantes qui ont suivi les instructions énoncées dans le protocole et qui ne répondaient pas aux critères d'élimination pendant la durée de l'étude.

#### Ensemble de la cohorte vaccinée

L'ensemble de la cohorte vaccinée comprenait :

- toutes les participantes ayant reçu au moins 1 dose du vaccin pour lesquelles existaient des données sur les critères d'efficacité;
- toutes les participantes ont été incluses indépendamment de la présence ou de

l'absence d'ADN du VPH et de la sérologie au départ.

Cette cohorte est représentative d'une population plus vaste comprenant des femmes ayant une infection et/ou ayant eu une exposition antérieure au VPH.

Pour les analyses de l'efficacité, le dénombrement des cas dans la cohorte conforme au protocole a commencé le jour 1 après l'administration de la troisième dose du vaccin; dans l'ensemble de la cohorte vaccinée, les cas ont été recensés à partir du jour 1 après l'administration de la première dose.

## **Résultats des études cliniques**

### Étude HPV-008

CERVARIX a été efficace dans la prévention des lésions précancéreuses ou des AIS associés au VPH-16 ou au VPH-18 ([tableau 8](#)). Comme beaucoup de lésions infectées par le VPH-16 ou 18 contenaient également d'autres types de VPH oncogènes (56 sur 102 lésions CIN 2+), un algorithme d'attribution du type a été appliqué. Pour les lésions dans lesquelles de multiples types de VPH ont été détectés, une équipe indépendante dirigée par un professionnel a déterminé le type de VPH le plus vraisemblablement responsable de chaque lésion en utilisant les données sur le type de VPH recueillies à partir de la lésion et des échantillons de cytologie antérieurs. L'algorithme prenait en compte les types de VPH détectés dans au moins 1 des 2 échantillons de cytologie précédents, en plus des types détectés dans la lésion. À l'issue de cette analyse, 9 cas de CIN 2+ (4 cas dans le groupe vaccin anti-VPH et 5 dans le groupe témoin) dans la cohorte conforme au protocole et 13 cas de CIN 2+ (6 cas dans le groupe vaccin anti-VPH et 7 dans le groupe témoin) dans l'ensemble de la cohorte vaccinée ont été exclus. Ces cas n'avaient vraisemblablement pas été causés par les types de VPH présents dans le vaccin et auxquels ils ont été associés lors de l'analyse originale définie par le protocole.

**Tableau 8 Efficacité de CERVARIX contre les lésions histopathologiques associées au VPH-16 ou au VPH-18 chez des femmes de 15 à 25 ans (algorithme d’attribution du type de VPH)**

	Cohorte conforme au protocole*					
	Analyse finale			Analyse de fin d’étude		
	CERVARIX N = 7 344	Témoin <sup>a</sup> N = 7 312	% d’efficacité (IC à 96,1 %) <sup>b</sup>	CERVARIX N = 7 338	Témoin <sup>a</sup> N = 7 305	% d’efficacité <sup>c</sup>
	Cas	Cas		Cas	Cas	
CIN 2/3 ou AIS	1	53	98,1 (88,4, 100)	1	92	98,9
CIN 1/2/3 ou AIS	2	90	97,8 (91,4, 99,8)	3	154	98,1
	Ensemble de la cohorte vaccinée**					
	Analyse finale			Analyse de fin d’étude		
	CERVARIX N = 8 667	Témoin <sup>a</sup> N = 8 682	% d’efficacité (IC à 96,1 %) <sup>b</sup>	CERVARIX N = 8 694	Témoin <sup>a</sup> N = 8 708	% d’efficacité <sup>c</sup>
	Cas	Cas		Cas	Cas	
CIN 2/3 ou AIS	77	170	54,7 (39,5, 66,3)	83	222	62,8
CIN 1/2/3 ou AIS	97	232	58,2 (46,2, 67,8)	107	310	65,7

\* ADN(-) pour le type de VPH visé par l’analyse au mois 0 et au mois 6, séro(-) pour le VPH-16/18 au départ; les 3 doses ont été administrées; cytologie normale, ASC-US ou LSIL au départ

\*\* Au moins une dose du vaccin a été administrée indépendamment de la présence ou de l’absence d’ADN et de la sérologie au départ.

<sup>a</sup> Vaccin contre l’hépatite A (720 U.EL. d’antigène et 500 mcg d’Al(OH)<sub>3</sub>)

<sup>b</sup> L’intervalle de confiance à 96,1 % utilisé dans l’analyse finale découle d’un ajustement statistique effectué pour la dernière analyse intermédiaire.

<sup>c</sup> L’analyse de fin d’étude était de nature descriptive et visait à confirmer les résultats en matière d’efficacité obtenus lors de l’analyse finale.

Une cohorte conforme au protocole généralement non exposée, représentant une cohorte de jeunes femmes qui sont présumées n’avoir jamais été exposées au virus, a également été évaluée. Cette cohorte était similaire à la cohorte conforme au protocole sauf que, au départ, les sujets étaient ADN(-) pour 14 types oncogènes du VPH, et leur cytologie était normale (tableau 9).

**Tableau 9 Efficacité de CERVARIX contre les lésions histopathologiques associées au VPH-16 ou au VPH-18 chez des femmes de 15 à 25 ans (algorithme d'attribution du type de VPH)**

	Participant <sup>es</sup> de la cohorte conforme au protocole non exposées au VPH* <sup>a</sup>					
	Analyse finale			Analyse de fin d'étude		
	CERVARIX N = 4 678	Témoin <sup>b</sup> N = 4 580	% d'efficacité (IC à 96,1 %) <sup>c</sup>	CERVARIX N = 5 008	Témoin <sup>b</sup> N = 4 993	% d'efficacité <sup>d</sup>
	Cas	Cas		Cas	Cas	
CIN 2/3 ou AIS	0	36	100 (88,7, 100)	0	74	100
CIN 1/2/3 ou AIS	0	53	100 (92,4, 100)	0	111	100

\* Les résultats de l'analyse finale englobent les sujets qui étaient ADN(-) pour 14 types oncogènes au départ et au mois 6. Les résultats de l'analyse de fin d'étude englobent les sujets qui étaient ADN(-) pour 14 types oncogènes au départ et ADN(-) pour le type de VPH visé par l'analyse au mois 6. Au départ, tous les sujets étaient séro(-) pour les VPH-16 et 18 et présentaient une cytologie normale. Les 3 doses ont été administrées. Les analyses n'étaient pas prédéfinies pour cette cohorte.

<sup>a</sup> Données non représentatives de la population censée se faire vacciner

<sup>b</sup> Vaccin contre l'hépatite A (720 U.EL. d'antigène et 500 mcg d'Al(OH)<sub>3</sub>)

<sup>c</sup> L'intervalle de confiance à 96,1 % utilisé dans l'analyse finale découle d'un ajustement statistique effectué pour la dernière analyse intermédiaire.

<sup>d</sup> L'analyse de fin d'étude était de nature descriptive et visait à confirmer les résultats en matière d'efficacité obtenus lors de l'analyse finale.

L'efficacité contre les CIN 3 ou les AIS a aussi été évaluée au sein de la cohorte conforme au protocole non exposée au VPH. Lors de l'analyse finale, on a recensé 7 cas de CIN 3 ou d'AIS dans le groupe témoin et aucun dans le groupe ayant reçu le vaccin. Lors de l'analyse de fin d'étude, on a recensé 17 cas de CIN 3 ou d'AIS dans le groupe témoin et aucun dans le groupe ayant reçu le vaccin.

L'efficacité à l'égard des critères virologiques a été évaluée étant donné qu'une infection persistante par un type oncogène de VPH est un précurseur obligatoire de lésion précancéreuse. Les données sur l'efficacité de CERVARIX contre l'infection persistant pendant 12 mois sont présentées dans le [tableau 10](#).

**Tableau 10 Efficacité de CERVARIX contre les infections persistantes associées au VPH-16 ou au VPH-18 chez des femmes de 15 à 25 ans**

	Cohorte conforme au protocole*					
	Analyse finale			Analyse de fin d'étude		
	CERVARIX	Témoin <sup>a</sup>	% d'efficacité (IC à 96,1 %) <sup>b</sup>	CERVARIX	Témoin <sup>a</sup>	% d'efficacité <sup>d</sup>
	Cas/N	Cas/N		Cas/N	Cas/N	
Critère virologique Infection persistante (12 mois) <sup>c</sup>	20/7 035	227/6 984	91,4 (86,1, 95,0)	26/7 082	354/7 038	92,9
	Ensemble de la cohorte vaccinée**					
	Analyse finale			Analyse de fin d'étude		
	CERVARIX	Témoin <sup>a</sup>	% d'efficacité (IC à 96,1 %) <sup>b</sup>	CERVARIX	Témoin <sup>a</sup>	% d'efficacité <sup>d</sup>
	Cas/N	Cas/N		Cas/N	Cas/N	
Critère virologique Infection persistante (12 mois) <sup>c</sup>	327/8 625	610/8 648	47,3 (39,2, 54,4)	335/8 648	767/8 671	57,5

\* ADN(-) pour le type de VPH visé par l'analyse au mois 0 et au mois 6, séro(-) pour les VPH-16 et 18 au départ; les 3 doses ont été administrées; cytologie normale, ASC-US ou LSIL au départ

\*\* Au moins une dose du vaccin a été administrée, indépendamment de la présence ou de l'absence d'ADN et de la sérologie au départ.

<sup>a</sup> Vaccin contre l'hépatite A (720 U.EL. d'antigène et 500 mcg d'Al(OH)<sub>3</sub>)

<sup>b</sup> L'intervalle de confiance à 96,1 % utilisé dans l'analyse finale découle d'un ajustement statistique effectué pour la dernière analyse intermédiaire.

<sup>c</sup> Les infections persistant pendant 12 mois peuvent régresser au lieu d'évoluer vers des lésions précancéreuses.

<sup>d</sup> L'analyse de fin d'étude était de nature descriptive et visait à confirmer les résultats en matière d'efficacité obtenus lors de l'analyse finale.

### Études HPV-001, HPV-007 et HPV-023

Dans une deuxième étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée (HPV-001), l'efficacité de CERVARIX dans la prévention des infections nouvelles et persistantes par le VPH-16 ou le VPH-18 a été comparée à celle d'un placebo chez 1 113 jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans. La population n'avait pas d'infection par un type oncogène de VPH et n'avait jamais été exposée au VPH-16 ni au VPH-18 au moment de la vaccination (ensemble de la cohorte).

Au total, 776 participantes ont été admises à la phase de prolongation (HPV-007) visant à évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité à long terme de CERVARIX. Dans l'étude HPV-023, 437 participantes ont été suivies pendant une période atteignant 9,4 ans (environ 113 mois) après l'administration de la première dose.

Les données groupées sur l'efficacité histopathologique et virologique de l'étude HPV-001 et de sa phase de prolongation HPV-007 sont présentées dans le [tableau 11](#).

**Tableau 11 Efficacité de CERVARIX pendant une période atteignant 6,4 ans contre les lésions histopathologiques et les infections persistantes associées au VPH-16 ou au VPH-18 dans une population « non exposée » de femmes de 15 à 25 ans**

Manifestation mettant en cause le VPH-16/18	CERVARIX	Témoin (sel d'aluminium)	% d'efficacité (IC à 98,67 %)ª
	Cas/N		
<b>Critères histopathologiques* associés au VPH-16 ou au VPH-18</b>			
CIN 2/3 ou AIS***	0/481	9/470	100 (28,4, 100)
CIN 1/2/3 ou AIS***	0/481	15/470	100 (62,1, 100)
<b>Critères virologiques** associés au VPH-16 ou au VPH-18</b>			
Infection persistante (12 mois) <sup>b</sup>	0/401	20/372	100 (74,4, 100)

- \* L'analyse définie par le protocole pour l'efficacité histopathologique portait sur la cohorte totale. Celle-ci englobait les sujets (y compris des femmes ayant une cytologie normale au départ) qui ont reçu au moins une dose du vaccin et qui étaient ADN(-) pour 14 types oncogènes de VPH associés à un risque élevé et séro(-) pour le VPH-16 et le VPH-18 au départ.
- \*\* Les analyses de l'efficacité virologique ont été effectuées sur la cohorte conforme au protocole. Celle-ci englobait les sujets (y compris des femmes ayant une cytologie normale au départ) qui ont reçu 3 doses de vaccin et qui étaient ADN(-) pour 14 types oncogènes du VPH associés à un risque élevé, séro(-) pour le VPH-16 et le VPH-18 au départ ainsi que ADN(-) au mois 6 pour le type correspondant de VPH.
- \*\*\* Les analyses des lésions CIN 1+ et CIN 2+ étaient des objectifs secondaires de l'étude HPV-007.
- ª L'intervalle de confiance à 98,67 % utilisé dans l'analyse finale découle d'un ajustement statistique effectué pour les analyses antérieures.
- <sup>b</sup> Les infections persistant pendant 12 mois peuvent régresser au lieu d'évoluer vers des lésions précancéreuses.

Dans l'étude HPV-023, aucun nouveau cas d'infection ou de lésion histopathologique n'a été associé au VPH-16 ni au VPH-18 dans le groupe ayant reçu le vaccin. Dans le groupe placebo, on a dénombré 4 cas d'infection persistante à 6 mois, 1 cas d'infection persistante à 12 mois et 1 cas de CIN 1+ associés au VPH-16 ou au VPH-18.

**Efficacité chez des femmes stratifiées en fonction de la présence ou de l'absence d'ADN du VPH-16 ou du VPH-18 et de la sérologie au départ (étude HPV-008)**

**Tableau 12 Efficacité de CERVARIX chez des femmes de 15 à 25 ans stratifiées en fonction de la présence ou de l'absence d'ADN du VPH-16 ou du VPH-18 et de la sérologie au départ dans l'ensemble de la cohorte vaccinée (algorithme d'attribution du type de VPH)**

	Ensemble de la cohorte vaccinée*					
	Analyse finale			Analyse de fin d'étude		
	CERVARIX	Témoinª	% d'efficacité (IC à 96,1 %)ª	CERVARIX	Témoinª	% d'efficacitéª
	Cas/N	Cas/N		Cas/N	Cas/N	
<b>ADN(-)/séro(-) au départ</b>						
CIN 2/3 ou AIS	2/8 079	88/8 112	97,7 (91,1, 99,8)	2/8 107	129/8 135	98,5
<b>ADN(-)/séro(+) au départ</b>						

CIN 2/3 ou AIS	1/1 710	9/1 777	88,5 (10,8, 99,8)	2/1 715	11/1 781	81,1
<b>ADN(+)/séro(-) au départ</b>						
CIN 2/3 ou AIS	20/309	28/293	32,8 (-27,4, 65,3)	23/310	32/294	33,4
<b>ADN(+)/séro(+) au départ</b>						
CIN 2/3 ou AIS	53/333	44/307	-13,8 (-77,6, 26,7)	55/333	49/307	-5,2

\* Au moins une dose de vaccin a été administrée, indépendamment de la présence ou de l'absence d'ADN et de la sérologie au départ.

<sup>a</sup> Vaccin contre l'hépatite A (720 U.EL. d'antigène et 500 mcg d'Al(OH)<sub>3</sub>)

<sup>b</sup> L'intervalle de confiance à 96,1 % utilisé dans l'analyse finale découle d'un ajustement statistique effectué pour la dernière analyse intermédiaire.

<sup>c</sup> L'analyse de fin d'étude était de nature descriptive et visait à confirmer les résultats en matière d'efficacité obtenus lors de l'analyse finale.

Chez les femmes de l'ensemble de la cohorte vaccinée qui étaient ADN(-) et séro(-) pour le VPH-16 ou le VPH-18, l'efficacité contre les CIN 2/3 ou les AIS associés au VPH-16 ou au VPH-18 était de 97,7 % (IC à 96,1 % : 91,1, 99,8) lors de l'analyse finale. Les analyses de l'efficacité du vaccin ont été effectuées chez les femmes qui étaient ADN(-) et séro(+) pour le VPH-16 ou le VPH-18 dans le but de comprendre les bienfaits éventuels de la vaccination chez les femmes qui présentaient des signes d'exposition antérieure sans toutefois être infectées au moment de la vaccination. Dans cette cohorte, l'efficacité du vaccin contre les CIN 2/3 ou les AIS associés au VPH-16 ou au VPH-18 était de 88,5 % (IC à 96,1 % : 10,8, 99,8) lors de l'analyse finale. Dans deux petits sous-groupes de femmes présentant des signes d'infection, à savoir ADN(+)/séro(-) et ADN(+)/séro(+), les bienfaits de la vaccination n'ont pas été évidents (voir le [tableau 12](#)).

### **Résultats touchant l'efficacité contre les types oncogènes de VPH non contenus dans le vaccin**

Dans l'étude HPV-008, on a effectué des analyses *a posteriori* sur l'efficacité du vaccin, corrigées pour tenir compte de la multiplicité des types de VPH, dans la cohorte conforme au protocole et dans l'ensemble de la cohorte vaccinée afin d'évaluer l'effet de CERVARIX sur les CIN 2/3 ou les AIS causés par 12 types oncogènes de VPH non contenus dans le vaccin (VPH-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68).

Pour les besoins de ces analyses, la cohorte conforme au protocole comprenait toutes les participantes, indépendamment de la sérologie, qui avaient reçu 3 doses de CERVARIX et qui étaient ADN(-) pour le type particulier de VPH au départ et au mois 6. Pour les besoins de ces mêmes analyses, l'ensemble de la cohorte vaccinée englobait toutes les participantes, indépendamment de la présence ou de l'absence d'ADN de VPH et de la sérologie au départ, qui avaient reçu au moins 1 dose du vaccin pour lesquelles existaient des données sur les critères d'efficacité.

Lors de l'analyse finale, l'efficacité du vaccin dans la prévention des CIN 2/3 ou des AIS associés au VPH-31 a été de 91,3 % (IC à 99,7 % : 43,7, 99,8) dans la cohorte conforme au protocole. Dans l'ensemble de la cohorte vaccinée, l'efficacité du vaccin pour prévenir les CIN 2/3 ou les AIS associés au VPH-45 était de 100,0 % (IC à 99,7 % : 29,0, 100,0) (voir le [tableau 13](#)).

Lors de l'analyse de fin d'étude, l'efficacité du vaccin dans la prévention des CIN 2/3 ou des AIS associés au VPH-31 et au VPH-33 a été respectivement de 89,2 % et de 78,8 % dans la cohorte conforme au protocole. Dans l'ensemble de la cohorte vaccinée, l'efficacité du vaccin dans la

prévention des CIN 2/3 ou des AIS associés au VPH-45 a été de 89,5 %. Tous les résultats sont fondés sur des corrections de multiplicité effectuées *a posteriori*, visant à la fois les multiples critères d'évaluation, la dernière analyse intermédiaire et l'analyse finale (voir le [tableau 13](#)).

**Tableau 13 Efficacité de CERVARIX contre les types oncogènes de VPH non contenus dans le vaccin relativement aux CIN 2/3 ou aux AIS chez des femmes de 15 à 25 ans (cohorte conforme au protocole et ensemble de la cohorte vaccinée) (algorithme d'attribution du type de VPH)**

Type de VPH	Cohorte conforme au protocole <sup>†</sup> (CIN 2/3 ou AIS*)					
	Analyse finale			Analyse de fin d'étude		
	CERVARIX	Témoin <sup>a</sup>	% d'efficacité (IC à 99,7 %) <sup>b</sup>	CERVARIX	Témoin <sup>a</sup>	% d'efficacité
	Cas/N	Cas/N		Cas/N	Cas/N	
<b>Types apparentés au VPH-16<sup>††</sup></b>						
VPH-31	2/7 583	23/7 599	91,3 <sup>c</sup> (43,7, 99,8)	4/7 575	37/7 592	89,2
VPH-33	7/7 720	22/7 706	68,1 (-12,0, 93,4)	7/7 712	33/7 700	78,8
VPH-35	1/7 768	4/7 764	74,9 (-526,2, 100,0)	3/7 760	6/7 757	49,9
VPH-52	12/7 461	10/7 414	-20,0 (-394,6, 69,3)	24/7 455	27/7 409	11,5
VPH-58	6/7 709	16/7 702	62,3 (-54,2, 93,5)	15/7 701	20/7 696	24,9
<b>Types apparentés au VPH-18<sup>††</sup></b>						
VPH-39	3/7 609	7/7 614	56,9 (-254,9, 97,4)	3/7 602	12/7 608	74,9
VPH-45	0/7 782	4/7 745	100,0 (-298,4, 100,0)	2/7 774	10/7 738	80,1
VPH-59	1/7 720	2/7 723	49,7 (-4 087,0, 100,0)	1/7 713	3/7 716	66,6
VPH-68	4/7 633	8/7 614	49,9 (-233,1, 95,2)	10/7 626	12/7 606	16,8
<b>Autres types<sup>††</sup></b>						
VPH-51	10/7 363	25/7 352	59,9 (-20,8, 89,0)	20/7 356	39/7 341	48,8
VPH-56	3/7 646	7/7 638	57,0 (-254,0, 97,4)	4/7 638	10/7 631	60,0
VPH-66	4/7 592	9/7 564	55,5 (-175,6, 95,6)	7/7 583	15/7 559	53,5

Type de VPH	Ensemble de la cohorte vaccinée** (CIN 2/3 ou AIS*)					
	Analyse finale			Analyse de fin d'étude		
	CERVARIX	Témoin <sup>a</sup>	% d'efficacité (IC à 99,7 %) <sup>b</sup>	CERVARIX	Témoin <sup>a</sup>	% d'efficacité
	Cas/N	Cas/N		Cas/N	Cas/N	
<b>Types apparentés au VPH-16<sup>††</sup></b>						
VPH-31	28/8 667	46/8 682	38,9 (-25,5, 71,4)	34/8 694	63/8 708	46,0
VPH-33	24/8 667	43/8 682	44,0 (-20,1, 75,2)	25/8 694	55/8 708	54,5
VPH-35	6/8 667	10/8 682	39,8 (-201,7, 90,4)	9/8 694	13/8 708	30,7
VPH-52	36/8 667	32/8 682	-12,9 (-140,5, 46,4)	54/8 694	53/8 708	-2,0
VPH-58	20/8 667	28/8 682	28,3 (-75,3, 71,9)	33/8 694	36/8 708	8,3
<b>Types apparentés au VPH-18<sup>††</sup></b>						
VPH-39	10/8 667	14/8 682	28,3 (-161,1, 82,0)	12/8 694	20/8 708	40,0
VPH-45	0/8 667	12/8 682	100,0 <sup>c</sup> (29,0, 100,0)	2/8 694	19/8 708	89,5
VPH-59	5/8 667	4/8 682	-25,5 (-1 369,0, 87,1)	5/8 694	5/8 708	-0,1
VPH-68	8/8 667	15/8 682	46,5 (-102,7, 88,3)	14/8 694	20/8 708	29,9
<b>Autres types<sup>††</sup></b>						
VPH-51	24/8 667	50/8 682	51,9 (-0,5, 78,4)	37/8 694	68/8 708	45,6
VPH-56	6/8 667	17/8 682	64,6 (-41,9, 93,8)	8/8 694	20/8 708	60,0
VPH-66	10/8 667	18/8 682	44,3 (-84,7, 85,4)	13/8 694	24/8 708	45,8

<sup>†</sup> ADN(-) pour le type de VPH visé par l'analyse au mois 0 et au mois 6, indépendamment de la sérologie; les 3 doses ont été administrées

<sup>††</sup> Les types sont énumérés en ordre numérique et non en fonction des données épidémiologiques.

\* Ces analyses n'ont pris en compte que la détection de l'ADN du type de VPH évalué, et non la présence ou l'absence d'ADN d'autres types de VPH dans les lésions; par conséquent, de l'ADN de multiples types de VPH a été détecté dans une certaine proportion de lésions.

\*\* Au moins une dose de vaccin a été administrée, indépendamment de la présence ou de l'absence d'ADN et de la sérologie au départ.

<sup>a</sup> Vaccin contre l'hépatite A (720 U.EL. d'antigène et 500 mcg d'Al(OH)<sub>3</sub>)

<sup>b</sup> L'intervalle de confiance à 99,7 % utilisé dans l'analyse finale découle de l'alpha ajusté selon la méthode de Bonferroni (l'alpha alloué à l'analyse finale a été divisé par 12; le nombre de types oncogènes de VPH à l'exception du VPH-16 et du VPH-18 pour un alpha égal à 0,325 %).

<sup>c</sup> Efficacité statistiquement significative du vaccin observée contre les CIN 2/3 ou les AIS.

### Efficacité globale de CERVARIX à l'égard du fardeau de la maladie lié au VPH

Lors de l'analyse finale portant sur l'ensemble de la cohorte vaccinée, l'efficacité du vaccin contre les CIN 2/3 ou les AIS était de 30,4 % (IC à 96,1 % : 16,4, 42,1) chez toutes les femmes indépendamment du type de VPH (ADN) présent dans la lésion. Dans l'ensemble de la cohorte vaccinée, l'efficacité du vaccin contre les CIN 1/2/3 ou les AIS, les CIN 2/3 ou les AIS ainsi que les CIN 3 ou les AIS a été démontrée chez toutes les femmes indépendamment du type de VPH (ADN) présent dans la lésion (tableau 14).

**Tableau 14 Efficacité de CERVARIX contre les lésions histopathologiques indépendamment du type de VPH (ADN) présent dans la lésion, du résultat du test de l'ADN du VPH et de la sérologie au départ chez des femmes de 15 à 25 ans (ensemble de la cohorte vaccinée)**

	Ensemble de la cohorte vaccinée*					
	Analyse finale			Analyse de fin d'étude		
	CERVARIX	Témoïn <sup>a</sup>	% d'efficacité (IC à 96,1 %) <sup>b</sup>	CERVARIX	Témoïn <sup>a</sup>	% d'efficacité <sup>c</sup>
	Cas/N	Cas/N		Cas/N	Cas/N	
CIN 2/3 ou AIS	224/8 667	322/8 682	30,4 (16,4, 42,1)	287/8 694	428/8 708	33,1
CIN 3 ou AIS	77/8 667	116/8 682	33,4 (9,1, 51,5)	86/8 694	158/8 708	45,6
CIN 1/2/3 ou AIS	451/8 667	577/8 682	21,7 (10,7, 31,4)	579/8 694	798/8 708	27,7

\* L'ensemble de la cohorte vaccinée comprenait toutes les femmes vaccinées (qui ont reçu au moins une dose du vaccin) indépendamment de la présence ou de l'absence d'ADN de VPH et de la sérologie au départ.

<sup>a</sup> Vaccin contre l'hépatite A (720 U.EL. d'antigène et 500 mcg d'Al(OH)<sub>3</sub>)

<sup>b</sup> L'intervalle de confiance à 96,1 % utilisé dans l'analyse finale découle d'un ajustement statistique effectué pour la dernière analyse intermédiaire.

<sup>c</sup> L'analyse de fin d'étude était de nature descriptive et visait à confirmer les résultats en matière d'efficacité obtenus lors de l'analyse finale.

Dans une analyse secondaire portant sur une population jamais exposée à des VPH oncogènes (ensemble de la cohorte vaccinée jamais exposée), CERVARIX a également été efficace contre les CIN 1/2/3 ou les AIS, les CIN 2/3 ou les AIS ainsi que les CIN 3 ou les AIS indépendamment du type de VPH (ADN) présent dans la lésion (tableau 15).

**Tableau 15 Efficacité de CERVARIX contre les lésions histopathologiques lorsque le test de l'ADN du VPH est négatif pour 14 types oncogènes de VPH et qu'il y a séronégativité pour le VPH-16 et le VPH-18 au départ chez des femmes de 15 à 25 ans (ensemble de la cohorte vaccinée jamais exposée)**

	Ensemble de la cohorte vaccinée jamais exposée*					
	Analyse finale			Analyse de fin d'étude		
	CERVARIX	Témoïn <sup>a</sup>	% d'efficacité (IC à 96,1%) <sup>b</sup>	CERVARIX	Témoïn <sup>a</sup>	% d'efficacité <sup>c</sup>
	Cas/N	Cas/N		Cas/N	Cas/N	
CIN 2/3 ou AIS	33/5 449	110/5 436	70,2 (54,7, 80,9)	61/5 466	172/5 452	64,9
CIN 3 ou AIS	3/5 449	23/5 436	87,0 (54,9, 97,7)	3/5 466	44/5 452	93,2
CIN 1/2/3 ou AIS	106/5 449	211/5 436	50,1 (35,9, 61,4)	174/5 466	346/5 452	50,3

\* Ensemble de la cohorte vaccinée jamais exposée, qui comprend toutes les filles et les femmes vaccinées (ayant reçu au moins une dose du vaccin) qui présentaient une cytologie normale et qui étaient ADN(-) pour 14 types oncogènes de VPH et séro(-) pour le VPH-16 et le VPH-18 au départ

<sup>a</sup> Vaccin contre l'hépatite A (720 U.EL. d'antigène et 500 mcg d'Al(OH)<sub>3</sub>)

<sup>b</sup> L'intervalle de confiance à 96,1 % utilisé dans l'analyse finale découle d'un ajustement statistique effectué pour la dernière analyse intermédiaire.

<sup>c</sup> L'analyse de fin d'étude était de nature descriptive et visait à confirmer les résultats en matière d'efficacité obtenus lors de l'analyse finale.

## **Efficacité clinique chez les femmes de 26 ans et plus**

### Étude HPV-015

Le [tableau 16](#) résume l'efficacité du vaccin contre le principal paramètre combiné d'évaluation (infection persistant pendant 6 mois et/ou CIN 1+) associé au VPH-16 ou au VPH-18. Les résultats pour chaque composante du principal paramètre combiné d'évaluation sont également présentés au [tableau 16](#).

**Tableau 16 Efficacité de CERVARIX chez des femmes de 26 ans et plus (cohorte conforme au protocole<sup>a</sup>) (algorithme d'attribution du type de VPH)**

		CERVARIX	Témoin <sup>b</sup>	% d'efficacité (IC à 97,7 %)
		Cas/N	Cas/N	
VPH-16 ou VPH-18	Infection persistant pendant 6 mois et/ou CIN 1+	7/1 898	36/1 854	81,1 (52,1, 94,0)
	Infection persistant pendant 6 mois	6/1 859	34/1 822	82,9 (53,8, 95,1)
	CIN 1+	1/1 898	7/1 854	86,1 (-35,4, 99,9)
VPH-16	Infection persistant pendant 6 mois et/ou CIN 1+	5/1 545	27/1 521	82,0 (46,3, 95,6)
	Infection persistant pendant 6 mois	5/1 518	26/1 495	81,3 (43,9, 95,4)
	CIN 1+	0/1 545	5/1 521	100,0 (-41,4, 100,0)
VPH-18	Infection persistant pendant 6 mois et/ou CIN 1+	2/1 597	10/1 571	80,3 (-10,8, 98,6)
	Infection persistant pendant 6 mois	1/1 566	8/1 542	87,7 (-13,3, 99,9)
	CIN 1+	1/1 597	3/1 571	67,2 (-467,2, 99,7)

<sup>a</sup> ADN(-) et séro(-) au mois 0 et ADN(-) au mois 6 pour le type de VPH pertinent (VPH-16 et/ou VPH-18); les trois doses ont été administrées; cytologie normale, ASCUS ou LSIL au départ. Exclue les 15 % de sujets qui avaient des antécédents de maladie/traitement liés au VPH.

<sup>b</sup> Placebo contenant de l'Al(OH)<sub>3</sub>

### **Issues des grossesses**

Un test de grossesse était effectué avant l'administration de chaque dose du vaccin, et la vaccination n'avait pas lieu si le test de grossesse était positif. Dans tous les essais cliniques, on a demandé aux femmes de prendre des précautions pour éviter une grossesse jusqu'à 2 mois après l'injection de la dernière dose. Le [tableau 17](#), le [tableau 18](#) et le [tableau 19](#) présentent les données sur les issues des grossesses de femmes exposées au vaccin durant les études cliniques.

**Tableau 17** Issues des grossesses pour le nombre total de grossesses recensées dans les études HPV-001, 003, 004, 005, 007, 008, 009, 012 et sa prolongation, 013 et sa prolongation, 014 et sa prolongation, 015, 016 et 023 (ensemble de la cohorte vaccinée)

Issues des grossesses	CERVARIX* N = 3 696		Groupes témoins réunis** N = 3 580		Total N = 7 276	
	n	%	n	%	n	%
Naissance normale	2 300	62,23	2 240	62,57	4 540	62,40
Accouchement prématuré	73	1,98	62	1,73	135	1,86
Anomalie à la naissance autre qu'une anomalie congénitale	105	2,84	114	3,18	219	3,01
Interruption volontaire de grossesse	216	5,84	217	6,06	433	5,95
Avortement thérapeutique	4	0,11	4	0,11	8	0,11
Grossesse ectopique	22	0,60	21	0,59	43	0,59
Avortement spontané	408	11,04	388	10,84	796	10,94
Mortinaissance	20	0,54	19	0,53	39	0,54
Anomalie congénitale	30	0,81	28	0,78	58	0,80
Perdu de vue	24	0,65	25	0,70	49	0,67
Sans objet	4	0,11	3	0,08	7	0,10
Grossesse en cours	490	13,26	459	12,82	949	13,04

\* Vaccin anti-VPH-16/18 (études HPV-001, 003, 004, 005, 007, 008, 009, 012 et sa prolongation, 013 et sa prolongation, 014 et sa prolongation, 015, 016 et 023)

\*\* Groupes témoins réunis = Al(OH)<sub>3</sub>, vaccin contre l'hépatite A contenant 360 U.EL. d'antigène de l'hépatite A par dose, et vaccin contre l'hépatite A contenant 720 U.EL. d'antigène de l'hépatite A par dose

Remarques : Les grossesses gémellaires comptaient comme une grossesse; l'avortement spontané comprend la rétention foetale.

Sans objet : p. ex., môle, tumeur trophoblastique

#### Grossesses survenues dans la période entourant la vaccination

Une analyse secondaire a été menée pour décrire l'issue de la grossesse chez 761 femmes qui avaient eu leurs dernières règles dans les 30 jours précédant ou dans les 45 jours suivant l'administration du vaccin et pour lesquelles l'issue de la grossesse était connue ([tableau 18](#)).

**Tableau 18** Issues des grossesses survenues dans la période entourant la vaccination pour le nombre total de grossesses recensées dans les études HPV-001, 003, 004, 005, 008, 009, 012, 013, 014, 015, 016 (ensemble de la cohorte vaccinée)

Issues des grossesses	CERVARIX* N = 396		Groupes témoins réunis** N = 365		Total N = 761	
	n	%	n	%	n	%
Naissance normale	258	65,15	253	69,32	511	67,15
Accouchement prématuré	10	2,53	9	2,47	19	2,50
Anomalie à la naissance autre qu'une anomalie congénitale	20	5,05	17	4,66	37	4,86
Interruption volontaire de grossesse	39	9,85	35	9,59	74	9,72
Avortement thérapeutique	1	0,25	1	0,27	2	0,26
Grossesse ectopique	2	0,51	1	0,27	3	0,39
Avortement spontané	54	13,64	35	9,59	89	11,70
Mortinaissance	1	0,25	3	0,82	4	0,53
Anomalie congénitale	7	1,77	5	1,37	12	1,58
Perdu de vue	4	1,01	5	1,37	9	1,18
Sans objet	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Grossesse en cours	0	0,00	1	0,27	1	0,13

\* Vaccin anti-VPH-16/18 (études HPV-001, 003, 004, 005, 008, 009, 012, 013, 014, 015, 016)

\*\* Groupes témoins réunis = Al(OH)<sub>3</sub>, vaccin contre l'hépatite A contenant 360 U.EL. d'antigène de l'hépatite A par dose, et vaccin contre l'hépatite A contenant 720 U.EL. d'antigène de l'hépatite A par dose  
Remarques : Grossesses survenues dans la période entourant la vaccination : grossesses chez les sujets qui ont eu leurs dernières règles de 30 jours avant à 45 jours après la vaccination (les grossesses pour lesquelles la date des dernières règles était manquante n'ont pas été incluses). Les grossesses gémellaires comptaient comme une grossesse; l'avortement spontané comprend la rétention fœtale.  
Sans objet : par ex. môle, tumeur trophoblastique

#### Analyse de données groupées sur l'innocuité

Une analyse des données groupées a été réalisée à partir de 10 476 rapports de grossesse rédigés dans le cadre du programme global de développement clinique de CERVARIX.

**Tableau 19 Issues des grossesses par rapport au nombre total de grossesses recensées chez des femmes dont les dernières règles sont survenues dans la période entourant la vaccination (de 30 jours avant à 45 jours après la vaccination)**

Issue	CERVARIX* N = 473		Administration concomitante N = 6		Témoïn N = 761	
	n	%	n	%	n	%
Nourrisson vivant – aucune anomalie congénitale apparente	295	62,4	2	33,3	274	66,2
Nourrisson vivant - anomalie congénitale	8	1,7	0	0,0	9	2,2
Prématuré vivant – aucune anomalie congénitale apparente	18	3,8	1	16,7	20	4,8
Prématuré vivant -anomalie congénitale	3	0,6	0	0,0	0	0,0
Interruption volontaire de grossesse –aucune anomalie congénitale apparente	68	14,4	1	16,7	55	13,3
Interruption volontaire de grossesse – anomalie congénitale	*1*		*1*		*1*	
Avortement thérapeutique	*1*		*1*		*1*	
Grossesse ectopique	3	0,7	0	0,0	2	0,5
Avortement spontané – aucune anomalie congénitale apparente	61	12,9	1	16,7	42	10,0
Avortement spontané – anomalie congénitale	*1*		*1*		*1*	
Mortinaissance – aucune anomalie congénitale apparente	1	0,2	0	0,0	3	0,7
Mortinaissance – anomalie congénitale	*1*		*1*		*1*	
Perdu de vue au suivi	6	1,3	1	16,7	7	1,7
Grossesse molaire	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Grossesses en cours	*8*		*8*		*8*	

\*1\* fait référence aux cas qui apparaissent dans un des groupes, mais pas dans les autres groupes si l'insu n'a pas encore été levé.

\*8\* fait référence au nombre de grossesses en cours.

#### Étude EPI-HPV-018

Une étude observationnelle axée sur l'innocuité a été menée après l'homologation du vaccin afin d'évaluer le risque d'avortement spontané durant les 23 premières semaines de grossesse chez des femmes âgées de 15 à 25 ans dont la première journée de leurs dernières règles se situait dans les 30 jours précédant ou les 45 jours suivant l'administration de l'une ou l'autre dose de CERVARIX.

Le taux d'avortement spontané enregistré dans la cohorte des femmes exposées s'élevait à 11,6 % comparativement à 9,0 % dans la cohorte non exposée (femmes ayant eu leurs dernières règles dans les 120 jours à 18 mois suivant l'administration de la dernière dose de CERVARIX). Le risque d'avortement spontané était légèrement plus élevé dans la cohorte exposée que dans la

cohorte non exposée [RRI = 1,30 (IC à 95 % : de 0,80 à 2,10)], mais la différence n'était pas significative (valeur de  $p = 0,28$ ). Ces risques estimatifs cadrent avec le risque global d'avortement spontané dans la population générale.

Selon une analyse de sensibilité réalisée en fonction du nombre de doses du vaccin reçues durant la période de risque, le risque d'avortement spontané était nul chez les femmes qui avaient reçu 1 dose durant la période de risque [RRI = 1,11 (IC à 95 % : de 0,64 à 1,91)]. Cependant, on a relevé un risque d'avortement spontané statistiquement significatif chez les femmes qui avaient reçu 2 doses du vaccin durant la période de risque [RRI = 2,55 (IC à 95 % : de 1,09 à 5,93)]. Ce résultat se fondait sur un petit nombre de sujets ( $n = 29$ ) et ne pouvait pas être confirmé par les données groupées, qui comportaient un plus grand nombre de sujets ( $n = 71$ ). Des analyses *a posteriori* ont révélé que chez les femmes exposées à 1 dose durant la période de risque, le risque était semblable à celui observé chez les femmes qui avaient reçu la 1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> dose et chez celles qui avaient été vaccinées avant ou après leurs dernières règles. De façon générale, les données relatives au risque d'avortement spontané ne sont pas concluantes.

### 14.3 Immunogénicité

#### Immunogénicité du vaccin

Selon l'OMS, la protection est probablement régie par des anticorps neutralisants. CERVARIX a déclenché une réponse des anticorps contre le VPH-16 et le VPH-18 qui a été mesurée à l'aide d'un test ELISA spécifique de type et de l'évaluation de la neutralisation par dosage des pseudovirions, deux méthodes en étroite corrélation l'une avec l'autre.

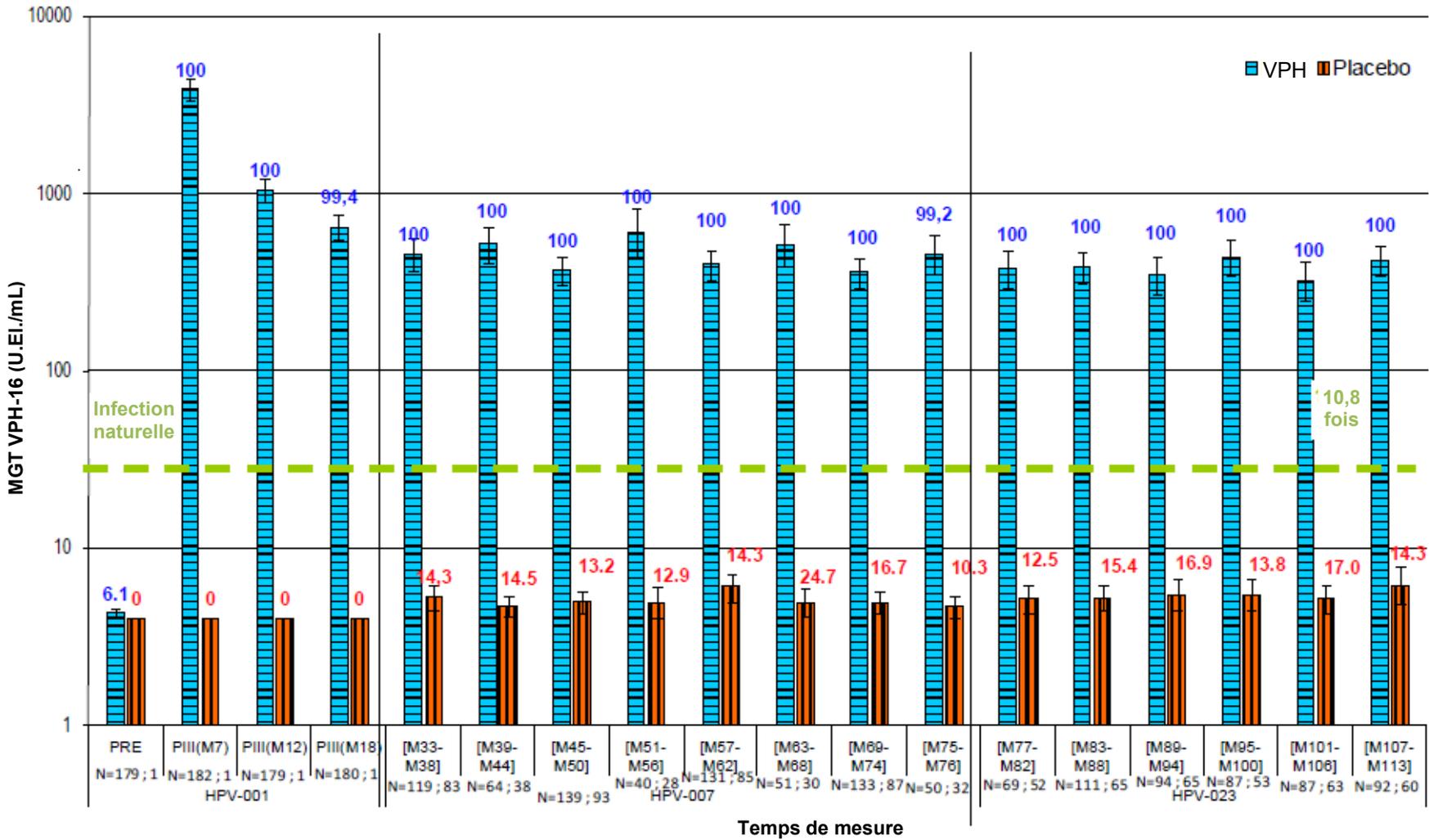
Parce que les échelles pour ces tests sont propres à chaque type de VPH, des valeurs de référence biologiquement pertinentes ont été déterminées à partir de la réponse des anticorps chez des femmes ayant réussi à éliminer une infection à VPH avant leur admission à l'étude et à produire une réponse immunitaire à une infection naturelle, c'est-à-dire ADN(-) et séro(+) pour le VPH-16 ou le VPH-18 au départ. Ces titres d'anticorps de référence contre le VPH-16 et le VPH-18 (étude HPV-008) ont été établis à 29,8 U.EL./mL et à 22,6 U.EL./mL, respectivement, par le test ELISA (voir la ligne correspondant à l'infection naturelle dans la [figure 1](#)). Selon l'évaluation de la neutralisation par dosage des pseudovirions, les titres d'anticorps contre le VPH-16 et le VPH-18 se chiffraient à 180,1 DE<sub>50</sub> et à 137,3 DE<sub>50</sub>, respectivement. Les titres minimaux d'anticorps (corrélation de protection) requis pour prévenir une infection par le VPH ne sont pas encore connus. Toutefois, les titres d'anticorps produits par une infection naturelle ne confèrent pas nécessairement de protection contre des infections subséquentes par un VPH du même type ou d'un type différent.

### **Ampleur et durée de la réponse immunitaire**

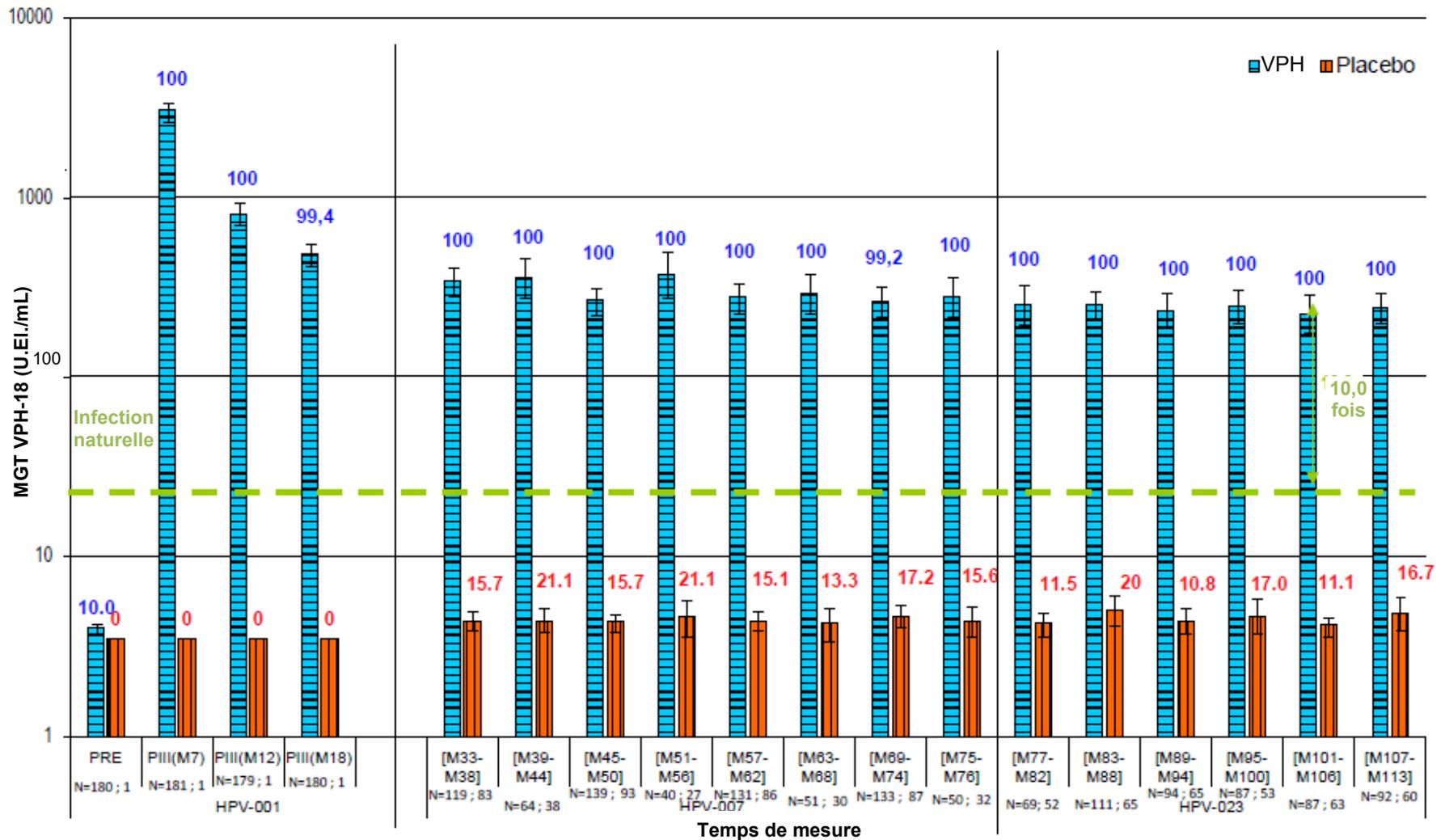
La réponse immunitaire contre le VPH-16 et le VPH-18 a été évaluée chez 542 sujets suivis en moyenne pendant 71,1 mois (5,9 ans) (minimum : 59,2 mois [4,9 ans]; maximum : 76,9 mois [6,4 ans]) après l'administration de la première dose du vaccin dans les études HPV-001 et HPV-007. Les sujets étaient âgés de 15 à 25 ans au moment de la vaccination. Plus de 99 % des femmes sont demeurées séro(+) pour le VPH-16 et le VPH-18 à chaque temps de mesure pendant 76 mois. Dans l'étude HPV-023 (prolongation des études HPV-001 et HPV-007), la réponse immunitaire a continué d'être évaluée chez 304 sujets pendant une période moyenne de suivi de 106,8 mois (8,9 ans) (minimum : 77,7 mois [6,5 ans]; maximum : 113,0 mois [9,4 ans]) après l'administration de la première dose du vaccin dans un sous-groupe de la population des études HPV-001 et HPV-007. Dans l'étude HPV-023, 100 % des femmes étaient séropositives à la fois pour le VPH-16 et le VPH-18 d'après le test ELISA ou d'après l'évaluation de la neutralisation par dosage des pseudovirions jusqu'à 9,4 ans après l'administration de la première dose.

Les résultats obtenus en matière d'immunogénicité lors des études HPV-001, HPV-007 et HPV-023 sont présentés dans la [figure 1](#) ci-après.

Figure 1 Évolution des MGT des anticorps IgG contre le VPH-16 et le VPH-18 lors des études HPV-001, HPV-007 et HPV-023 (ELISA spécifique de type) (cohorte conforme au protocole pour l'analyse de l'immunogénicité)



**CONFIDENTIEL  
ÉBAUCHE**



Le pourcentage des sujets séropositifs figure au-dessus des barres.

N = nombre de sujets pour lesquels on dispose de résultats (la première valeur représente le nombre de sujets dans le groupe VPH; la seconde, le nombre de sujets dans le groupe placebo).

[Myy-Mzz] = après la 3<sup>e</sup> dose (yy≤mois≤zz) dans les études HPV-007 et HPV-023

VPH = sujets ayant reçu le vaccin renfermant des protéines L1 du VPH-16 et du VPH-18 assemblées sous forme de pseudo-particules virales (VLP), avec AS04 comme adjuvant, dans l'étude HPV-001

Placebo = sujets ayant reçu le placebo dans l'étude HPV-001

**CONFIDENTIEL  
ÉBAUCHE**

PRE = avant la vaccination dans l'étude HPV-001

PIII (Mxx) = après la 3<sup>e</sup> dose (mois xx) dans l'étude HPV-001

Remarque : Les titres d'anticorps associés à l'élimination de l'infection naturelle par le VPH-16 ou le VPH-18 sont représentés par une ligne horizontale. Les valeurs de la MGT pour l'infection naturelle ont été obtenues à partir des échantillons sériques initiaux des sujets de l'étude de phase III, HPV-008, qui étaient séropositifs et ADN(-) pour le type de VPH respectif.

Séro(+) :  $\geq 8$  U.EL./mL pour les anticorps anti-VPH-16 et  $\geq 7$  U.EL./mL pour les anticorps anti-VPH-18

## CONFIDENTIEL ÉBAUCHE

Les MGT d'IgG produites en réponse au vaccin à la fois contre le VPH-16 et le VPH-18 ont atteint leur maximum au 7<sup>e</sup> mois puis ont diminué pour se stabiliser à partir du mois 18 sans décliner de manière sensible jusqu'à la fin de la période de suivi (la durée moyenne du suivi à partir de l'administration de la première dose dans l'étude HPV-001 était de 106,8 mois [minimum : 77,7 mois; maximum : 113,0 mois]). Au mois 113, les MGT d'anticorps dirigés contre le VPH-16 et le VPH-18 demeuraient au moins 10 fois plus élevées que celles observées chez des femmes ayant déjà été infectées mais qui avaient éliminé le VPH (infection naturelle). Tous les sujets (100 %) étaient séropositifs pour les deux antigènes.

Dans l'étude HPV-008, les MGT ont été mesurées à l'aide du test ELISA et de l'évaluation de la neutralisation par dosage des pseudovirions un mois après l'administration de la troisième dose (tableau 19). La cohorte conforme au protocole pour l'analyse de l'immunogénicité comprenait tous les sujets évaluables pour lesquels existaient des données sur les paramètres d'immunogénicité, notamment les femmes pour lesquelles on disposait des résultats du dosage d'anticorps dirigés contre au moins un type de VPH contenu dans le vaccin. Les femmes qui ont contracté une infection par le VPH-16 ou le VPH-18 au cours de l'essai ont été exclues. Des femmes initialement séro(-), 99,5 % étaient devenues séro(+) pour le VPH-16 et le VPH-18 au mois 7 après la vaccination.

**Tableau 20** Résumé des moyennes géométriques des titres d'anticorps contre le VPH-16 et le VPH-18 chez des femmes initialement séro(-) (cohorte conforme au protocole pour l'analyse de l'immunogénicité)

	N	CERVARIX MGT (IC à 95 %)	N	Témoin MGT (IC à 95 %)
<b>ELISA* (U.EL./mL)</b>				
Anti-VPH-16	865	9 206,5 (8 609,4, 9 845,1)	740	4,4 (4,2, 4,6)
Anti-VPH-18	930	4 741,3 (4 452,2, 5 049,1)	772	3,8 (3,6, 3,9)
<b>Évaluation de la neutralisation par dosage des pseudovirions** (DE<sub>50</sub>)</b>				
Anti-VPH-16	46	27 364,8 (19 780,1, 37 857,9)	44	20,0 (20,0, 20,0)
Anti-VPH-18	46	9 052 (6 851,8, 11 960,5)	44	20,0 (20,0, 20,0)

N = nombre de femmes pour lesquelles existaient des résultats avant la vaccination; MGT = moyenne géométrique des titres

\* Test ELISA (valeur seuil du dosage : 8 U.EL./mL pour les anticorps anti-VPH-16 et 7 U.EL./mL pour les anticorps anti-VPH-18)

\*\* Évaluation de la neutralisation par dosage des pseudovirions (valeur seuil du dosage : 40 DE<sub>50</sub> pour les anticorps anti-VPH-16 et pour les anticorps anti-VPH-18)

CERVARIX déclenche la production d'un titre élevé d'anticorps dans le sérum comparativement à une infection naturelle, et ces anticorps persistent jusqu'à 9,4 ans plus tard (études HPV-001, HPV-007 et HPV-023, voir la [figure 1](#)).

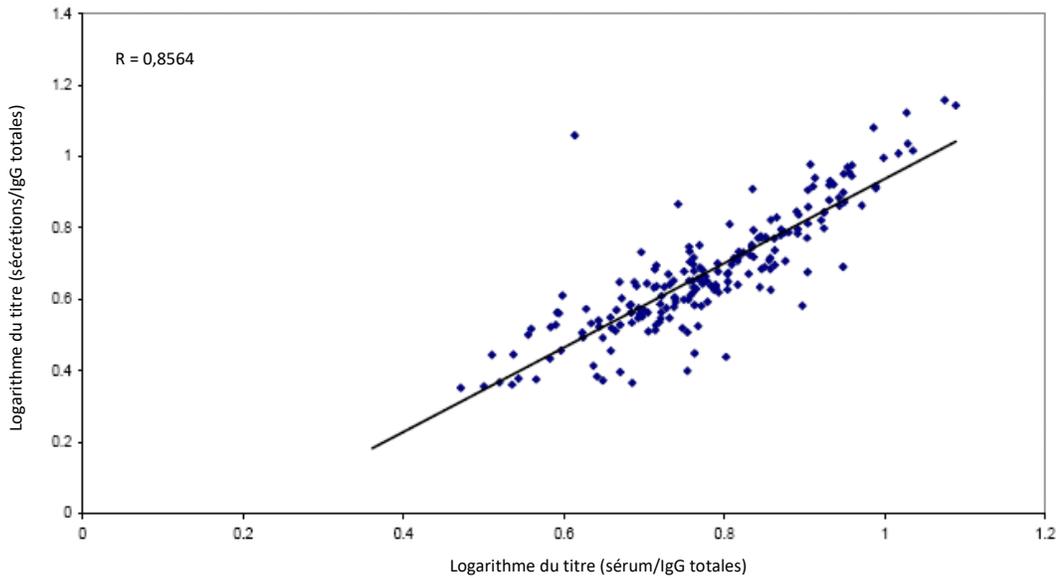
La recherche d'anticorps dirigés contre le VPH-16 et le VPH-18 dans les sécrétions cervicovaginales a été effectuée dans deux études chez un sous-groupe de participantes vaccinées. Dans l'étude HPV-005, on a montré une étroite corrélation entre la présence et le titre des anticorps dans les sécrétions cervicovaginales et ceux des anticorps sériques, ce qui laisse croire que les anticorps IgG spécifiques contre la protéine L1 du VPH détectés dans les sécrétions provenaient d'une transsudation au foyer d'infection.

La transsudation d'anticorps anti-VPH du sérum à la muqueuse cervicale a été démontrée au cours des essais cliniques (étude HPV-014) et la relation observée était linéaire ([figure 2](#)). Des titres d'anticorps plus élevés dans le sérum sont en corrélation avec des titres d'anticorps plus élevés dans les sécrétions cervicovaginales.

CONFIDENTIEL  
ÉBAUCHE

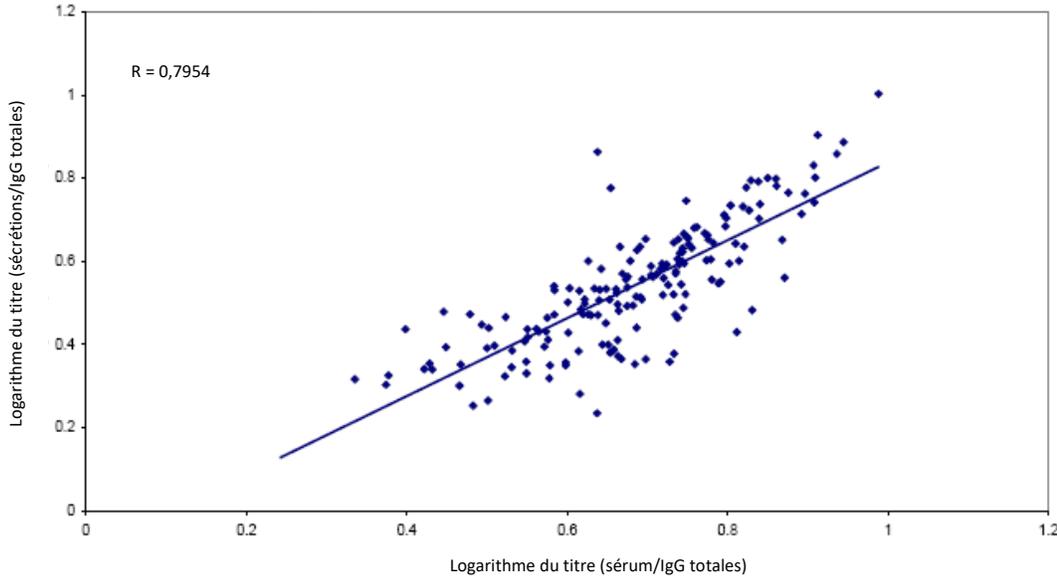
**Figure 2**      **Corrélation entre le sérum et les sécrétions cervicovaginales pour le VPH-16 et le VPH-18, résultat standardisé pour la totalité des IgG, tous les échantillons de sécrétions cervicovaginales étant pris en compte (ensemble de la cohorte vaccinée, mois 24 de la phase de prolongation)**

Diagramme de dispersion des IgG anti-VPH-16 du sérum par rapport à celles des sécrétions (divisées par les IgG totales)



## CONFIDENTIEL ÉBAUCHE

Diagramme de dispersion des IgG anti-VPH-18 du sérum par rapport à celles des sécrétions (divisées par les IgG totales)



### Extrapolation de l'efficacité de CERVARIX démontrée chez les jeunes femmes aux adolescentes

On a évalué l'efficacité du vaccin chez les filles âgées de moins de 15 ans en comparant les données d'immunogénicité des jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans.

Dans l'étude HPV-048, une analyse *a posteriori* a été menée pour évaluer la non-infériorité de la réponse immunitaire après l'injection de la troisième dose de CERVARIX (administré aux mois 0, 1 et 6) chez des participantes de 9 à 14 ans comparativement à des participantes âgées de 15 à 25 ans. Les MGT et les ratios des MGT pour les anticorps anti-VPH-16 et anti-VPH-18 chez les participantes séro(-) au départ sont présentés dans le tableau 20. La non-infériorité de la réponse immunitaire obtenue chez les 9-14 ans comparativement aux 15-25 ans a été démontrée (voir le tableau 20). Au mois 7, toutes les participantes (100 %) demeuraient séro(+) pour les anticorps anti-VPH-16 et anti-VPH-18.

**CONFIDENTIEL  
ÉBAUCHE**

**Tableau 21 Moyennes géométriques des titres et ratios des MGT chez les participantes séro(-) au départ âgées de 9 à 14 ans par rapport à celles âgées de 15 à 25 ans au 7<sup>e</sup> mois (cohorte conforme au protocole pour l'analyse de l'immunogénicité)**

	CERVARIX				Ratio des MGT (IC à 95 %)		
	3 doses (mois 0, 1 et 6)				Valeur	LI	LS
	Sujets de 9 à 14 ans		Sujets de 15 à 25 ans				
N	MGT	N	MGT				
Anti-VPH-16	67	22 261,3	111	10 322,0	2,16	1,57	2,97
Anti-VPH-18	68	7 398,8	114	4 261,5	1,74	1,32	2,29

MGT = moyenne géométrique des titres

N = nombre de sujets pour lesquels existaient des résultats avant la vaccination

IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 % pour le ratio des MGT (modèle ANOVA – variance des données groupées)

LI = limite inférieure

LS = limite supérieure

La non-infériorité fondée sur la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du ratio des MGT pour les participantes âgées de 9 à 14 ans par rapport à celles de 15 à 25 ans était supérieure à la limite prédéfinie de 0,5.

Dans deux études cliniques (HPV-012 et -013) menées chez 1 193 filles de 10 à 14 ans, toutes les participantes ont présenté des anticorps anti-VPH-16 et anti-VPH-18 après l'administration de la troisième dose (au mois 7) avec des MGT au moins deux fois plus élevées que celles notées chez les participantes âgées de 15 à 25 ans.

L'étude HPV-013 était une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée dans laquelle 1 035 participantes ont reçu CERVARIX et 1 032 autres, un vaccin contre l'hépatite A à titre de témoin; l'immunogénicité a été évaluée chez un sous-groupe de sujets. Toutes les femmes initialement séro(-) dans le groupe ayant reçu CERVARIX sont devenues séropositives pour les antigènes du VPH-16 et du VPH-18 après la vaccination. Les MGT d'anticorps anti-VPH-16 et anti-VPH-18 chez les femmes initialement séro(-) sont présentées dans le tableau 21. Au mois 24, 99,8 % des sujets étaient encore séro(+) pour les anticorps anti-VPH-16 et tous (100 %) étaient encore séro(+) pour les anticorps anti-VPH-18.

**Tableau 22 Moyennes géométriques des titres chez des jeunes filles de 10 à 14 ans initialement séro(-) (cohorte conforme au protocole pour l'analyse de l'immunogénicité)**

MGT d'anticorps anti-VPH-16 U.EL./mL (IC à 95 %)			MGT d'anticorps anti-VPH-18 U.EL./mL (IC à 95 %)		
Mois 7 N = 519	Mois 18 N = 518	Mois 24 N = 517	Mois 7 N = 526	Mois 18 N = 525	Mois 24 N = 525
19 882,0 (18 600,3, 21 466,4)	3 910,1 (3 612,7, 4 232,0)	3 198,0 (2 952,8, 3 463,6)	8 248,6 (7 658,6, 8 884,1)	1 539,4 (1 414,4, 1 675,4)	1 251,3 (1 152,7, 1 358,3)

N = nombre de participantes pour lesquelles existaient des résultats avant la vaccination; MGT = moyenne géométrique des titres

Dans l'étude HPV-012, l'immunogénicité de CERVARIX administré à des jeunes filles âgées de 10 à 14 ans a été comparée à celle observée chez des femmes de 15 à 25 ans. La réponse immunitaire (séroconversion) mesurée après l'administration de la troisième dose chez les jeunes filles âgées de 10 à 14 ans était de 100 % pour les antigènes du VPH-16 et du VPH-18 et non inférieure à celle observée chez les femmes de 15 à 25 ans (tableau 22). Les MGT

**CONFIDENTIEL**  
**ÉBAUCHE**

d'anticorps dirigés contre le VPH-16 et le VPH-18 dans le groupe des participantes de 10 à 14 ans étaient plus de deux fois plus élevées que celles observées dans le groupe des 15 à 25 ans.

**Tableau 23 Comparaison des moyennes géométriques des titres chez les jeunes filles âgées de 10 à 14 ans et les femmes âgées de 15 à 25 ans initialement séro(-) (cohorte conforme au protocole pour l'analyse de l'immunogénicité)**

	10 à 14 ans			15 à 25 ans		
	N	MGT*, U.EL./mL (IC à 95 %)	Taux de séropositivité** (IC à 95 %)	N	MGT*, U.EL./mL (IC à 95 %)	Taux de séropositivité** (IC à 95 %)
Anti-VPH-16	143	17 272,5 (15 117,9, 19 734,1)	100 %	118	7 438,9 (6 324,6, 8 749,6)	100 %
Anti-VPH-18	141	6 863,8 (5 976,3, 7 883,0)	100 %	116	3 070,1 (2 600,0, 3 625,4)	100 %

N = nombre de participantes pour lesquelles existaient des résultats avant la vaccination; MGT = moyenne géométrique des titres

\* La non-infériorité, selon la limite supérieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le ratio de la MGT (15-25 ans/10-14 ans), était < 2.

\*\* La non-infériorité, selon la limite supérieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence entre les taux de séropositivité pour les 10 à 14 ans et les 15 à 25 ans, était < 10 %.

Dans une étude clinique en cours (HPV-070) réalisée chez des jeunes filles âgées de 9 à 14 ans ayant reçu le calendrier de 2 doses (0 et 6 mois), toutes les participantes ont présenté des anticorps anti-VPH-16 et anti-VPH-18 après l'administration de la deuxième dose (au mois 7). La réponse immunitaire après l'administration de 2 doses chez les jeunes filles âgées de 9 à 14 ans s'est révélée non inférieure (au mois 7) à celle observée après l'administration de 3 doses chez des jeunes filles et des femmes âgées de 15 à 25 ans.

Dans l'étude HPV-048, une analyse exploratoire menée *a posteriori* a révélé qu'au mois 48, les anticorps dirigés contre le VPH-16 et le VPH-18 mesurés chez les jeunes filles âgées de 9 à 14 ans ayant reçu le calendrier de 2 doses (mois 0 et 6, n = 53 et n = 52 pour le VPH-16 et le VPH-18 respectivement) étaient comparables à ceux obtenus chez les jeunes filles et les femmes âgés de 15 à 25 ans ayant reçu le calendrier de 3 doses (mois 0, 1 et 6, n = 80 et n = 79 respectivement pour les anticorps dirigés contre le VPH-16 et le VPH-18). L'ensemble des participantes qui étaient séronégatives au début de l'étude et qui ont reçu le calendrier de 2 doses (mois 0 et 6) ont affiché une séroconversion au mois 7 et avaient toujours des anticorps anti-VPH-16 et anti-VPH-18 au mois 48.

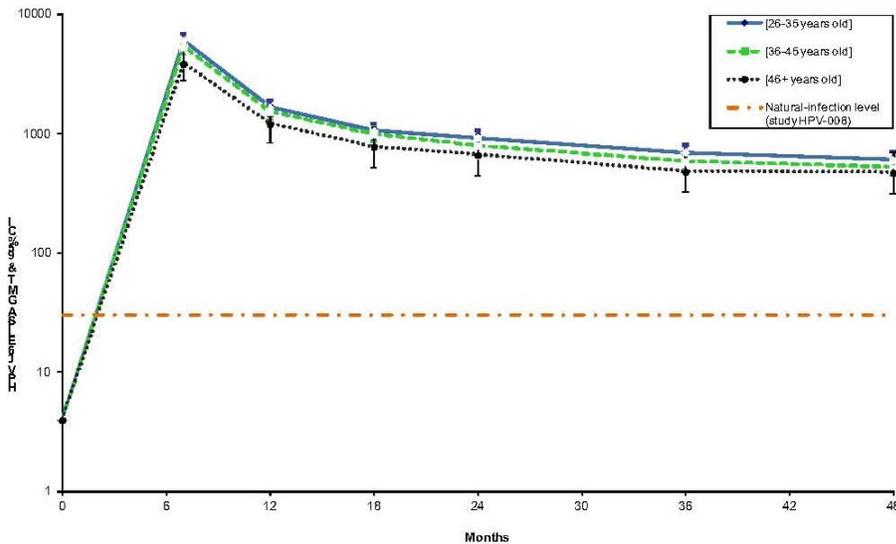
À la lumière de ces données d'immunogénicité, on peut déduire que CERVARIX est efficace chez les jeunes filles âgées de 9 à 14 ans.

#### **Immunogénicité chez les femmes de 26 ans et plus**

Dans l'étude HPV-015 réalisée chez des femmes de 26 ans et plus, au moment de l'évaluation à 48 mois, c.-à-d. 42 mois après l'administration de toutes les doses du vaccin, 100 % et 99,4 % des femmes séronégatives au départ présentaient des anticorps anti-VPH-16 et anti-VPH-18, respectivement. Les titres d'anticorps étaient maximums au mois 7, ont diminué progressivement jusqu'au mois 18, et se sont stabilisés ensuite atteignant un plateau jusqu'au mois 48.

Les résultats de l'étude HPV-015 confirment la réponse immunitaire solide induite par CERVARIX comparativement à la réponse immunitaire provoquée par une infection naturelle (voir la [figure 3](#) et la [figure 4](#)).

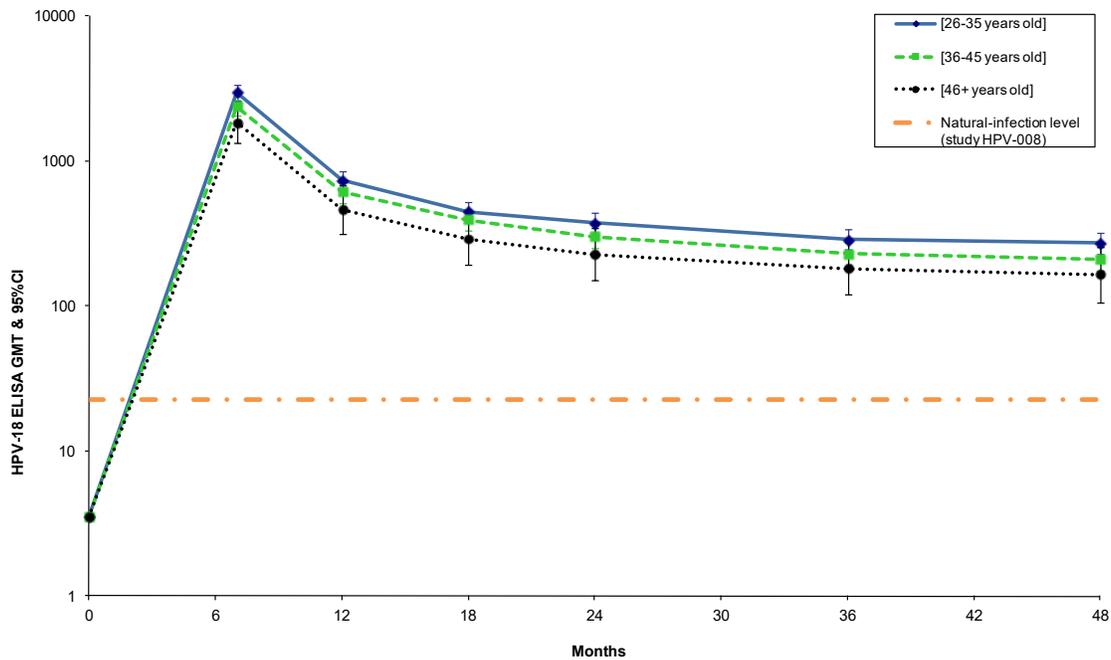
Figure 3 Cinétique des anticorps anti-VPH-16 selon le test ELISA chez des sujets séronégatifs au départ, par groupe d'âge (cohorte conforme au protocole pour l'immunogénicité)



GMT = geometric mean antibody titre; Error bars = 95% confidence interval  
Natural infection: GMTs of subjects from Study HPV-008 who were HPV-16 or -18 DNA negative and seropositive at baseline (i.e., who had cleared a natural infection; GMT=29.8 EL.U/mL)

MGT = moyenne géométrique des titres d'anticorps; barres d'erreur = intervalle de confiance à 95 %  
Infection naturelle : MGT des sujets de l'étude HPV-008 qui étaient ADN(-) et séropositifs pour le VPH-16 ou le VPH-18 au départ (c.-à-d. qui avaient éliminé une infection naturelle; MGT = 29,8 U EL/mL)

**Figure 4** Cinétique des anticorps anti-VPV-18 selon le test ELISA chez des sujets séronégatifs au départ, par groupe d'âge (cohorte conforme au protocole pour l'immunogénicité)



MGT = moyenne géométrique des titres d'anticorps; barres d'erreur = intervalle de confiance à 95 %  
Infection naturelle : MGT des sujets de l'étude HPV-008 qui étaient ADN(-) et séropositifs pour le VPH-16 ou le VPH-18 au départ (c.-à-d. qui avaient éliminé une infection naturelle; MGT = 22,6 U EL/mL)

#### Immunogénicité de CERVARIX comparativement à GARDASIL

L'étude HPV-010 était un essai comparatif de non-infériorité qui a évalué l'immunogénicité de CERVARIX comparativement à celle de GARDASIL chez des femmes adultes en bonne santé de 18 à 45 ans. Au total, 1 106 sujets ont reçu au moins une dose de CERVARIX (N = 553) ou de GARDASIL (N = 553) conformément aux calendriers recommandés. L'immunogénicité a été analysée pour trois groupes d'âge différents : 18 à 26 ans (objectif principal de l'étude), 27 à 35 ans, et 36 à 45 ans (objectifs secondaires).

La non-infériorité de la réponse immunitaire induite par CERVARIX a été démontrée pour les anticorps neutralisants anti-VPV-16 et anti-VPV-18 dans tous les groupes d'âge, sept mois après l'administration de la première dose du vaccin (voir [Tableau 24](#)).

**Tableau 24** Évaluation de la non-infériorité sur le plan des titres d'anticorps neutralisants de CERVARIX comparativement à GARDASIL pour le VPH-16 et le VPH-18 au mois 7 (cohorte conforme au protocole)

	Âge (ans)	CERVARIX		GARDASIL		Ratio des MGT CERVARIX/GARDASIL (IC à 97,6 %)
		N*	MGT (DE <sub>50</sub> )	N*	MGT (DE <sub>50</sub> )	
VPV-16	18-26	104	36 791,8	103	10 053,1	3,66 (2,56, 5,23)
	27-35	90	23 907,9	85	4 958,4	4,82 (3,28, 7,09)
	36-45	96	17 301,5	83	7 634,4	2,27 (1,52, 3,39)
VPV-18	18-26	118	16 486,9	131	2 257,9	7,30 (5,14, 10,37)
	27-35	102	9 501,6	101	1 043,0	9,11 (6,01, 13,82)

## CONFIDENTIEL ÉBAUCHE

	36-45	110	9 845,5	91	1 438,8	6,84 (4,59, 10,19)
--	-------	-----	---------	----	---------	--------------------

DE<sub>50</sub> = Dose estimative = dilution du sérum entraînant une réduction de 50 % du signal comparativement à un témoin sans sérum

MGT = moyenne géométrique des titres d'anticorps

N = nombre de sujets pour lesquels on dispose de résultats post-vaccination

La non-infériorité était démontrée lorsque la limite inférieure de l'IC à 97,6 % était supérieure à 0,5.

L'intervalle de confiance à 97,6 % au mois 7 se fonde sur un niveau de signification bilatéral global de 0,048 (0,024 pour le VPH-16 et 0,024 pour le VPH-018).

\*Au mois 7 pour CERVARIX, 76 (36,5 %), 60 (33,9 %) et 47 (28,0 %) sujets ont été exclus de la cohorte conforme au protocole pour l'évaluation de l'immunogénicité chez les 18 à 26 ans, 27 à 35 ans et 36 à 45 ans, respectivement. Pour GARDASIL, les chiffres correspondants étaient 72 (34,4 %), 63 (35,2 %) et 54 (32,7 %).

Au mois 36, les ratios des MGT (CERVARIX/GARDASIL) pour le VPH-16 étaient de 5,89, 3,78 et 2,18 chez les 18 à 26 ans, 27 à 35 ans, et 36 à 45 ans, respectivement. Pour le VPH-18, les ratios des MGT étaient de 12,47, 9,25 et 8,75.

Dans le groupe CERVARIX, tous les sujets qui étaient au départ séronégatifs et ADN(-) dans tous les groupes d'âge sont demeurés séropositifs (100 %), après évaluation de la neutralisation par dosage des pseudovirions, pour les anticorps anti-VPH-16 et anti-VPH-18 au mois 36, à l'exception de deux sujets dans le groupe d'âge des 36 à 45 ans pour le VPH-18 (97,2 %). Dans le groupe GARDASIL, 98,4 %, 100 % et 100 % des sujets étaient séropositifs pour les anticorps anti-VPH-16, et 78,9 %, 70,5 % et 73,8 % étaient séropositifs pour les anticorps anti-VPH-18 dans les groupes d'âge 18 à 26 ans, 27 à 35 ans et 36 à 45 ans, respectivement.

Les titres d'anticorps mesurés par dosage des pseudovirions étaient de 2,2 à 5,9 fois plus élevés pour le VPH-16, et 7,7 à 9,4 fois plus élevés pour le VPH-18 dans tous les groupes d'âge dans le groupe CERVARIX comparativement au groupe GARDASIL au mois 36.

### **Immunogénicité chez des femmes infectées par le VIH**

Dans le cadre d'une étude clinique réalisée chez 120 femmes infectées par le VIH mais asymptomatiques (stade clinique 1 selon la classification de l'OMS) âgées de 18 à 25 ans (dont 60 ayant reçu CERVARIX), toutes les participantes étaient séropositives pour les VPH des types 16 et 18 après l'administration de la troisième dose (au mois 7) et la séropositivité pour les deux types de VPH a été maintenue jusqu'au mois 12. Les MGT semblent être plus faibles chez cette population de patientes que chez les participantes non infectées par le VIH, mais elles étaient plus de 15 fois plus grandes que celles associées à une infection naturelle par le VPH et égales ou supérieures aux MGT associées à une efficacité soutenue.

CERVARIX a été généralement bien toléré chez les femmes âgées de 18 à 25 ans infectées par le VIH jusqu'à six mois après l'administration de la dernière dose et pendant la période d'étude de 12 mois. Le vaccin n'a pas eu d'influence sur la numération des cellules CD4+, sur la charge virale du VIH ni sur le stade clinique du VIH.

## **15 MICROBIOLOGIE**

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Toxicologie et pharmacologie animales**

Les données non cliniques ne mettent en évidence aucun risque particulier chez les humains d'après les études standard : toxicité aiguë et chronique, tolérance locale et pharmacologie d'innocuité cardiovasculaire/respiratoire.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

**CONFIDENTIEL**  
**ÉBAUCHE**

Aucune étude n'a porté sur CERVARIX, mais l'adjuvant MPL n'a pas exercé d'effet mutagène dans les tests classiques de mutagénicité.

**Toxicologie pour la reproduction**

Les études animales dans lesquelles CERVARIX a été administré à des rates n'indiquent aucun effet nuisible direct ou indirect sur la fécondité, la gestation, le développement embryo-fœtal, la parturition ou le développement postnatal.

L'effet de CERVARIX sur la survie et le développement embryo-fœtaux, périnataux et post-nataux a été évalué chez le rat. Les études de ce genre menées sur des animaux ne révèlent pas d'effets délétères directs ou indirects sur le plan de la fécondité, de la gestation, du développement embryo-fœtal, de la parturition ou du développement post-natal.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

### CERVARIX

#### **Vaccin contre les types 16 et 18 du virus du papillome humain (recombinant, avec AS04 comme adjuvant)**

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

#### **Pour quoi utilise-t-on CERVARIX?**

CERVARIX est un vaccin qui a été conçu pour protéger les femmes du cancer du col de l'utérus (partie inférieure de l'utérus) et des lésions cervicales anormales et précancéreuses (altérations des cellules du col de l'utérus qui risquent de devenir cancéreuses). Ces maladies sont causées par une infection par le virus du papillome humain (VPH) de types 16 et 18 ainsi que par d'autres types de VPH causant le cancer.

#### **Qu'est-ce que le cancer du col de l'utérus?**

Le cancer du col de l'utérus est une maladie grave parfois mortelle. Le cancer du col est causé par une infection par le VPH. Il y a environ 15 types de VPH qui causent la majorité des cas de cancer du col de l'utérus. Ces types de VPH ont le pouvoir de transformer des cellules normales du col en lésions précancéreuses anormales. En l'absence de traitement, certaines de ces lésions cervicales peuvent évoluer vers un cancer avec le temps. Le cancer du col de l'utérus touche les femmes de tous âges et, chez les femmes âgées de 20 à 44 ans, il est le cancer le plus répandu après le cancer du sein. Le dépistage du cancer du col de l'utérus (test Pap) permet de détecter des changements anormaux au niveau du col utérin, que l'on peut traiter.

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

Le VPH est un virus répandu qui s'attaque aux humains. Il se propage généralement par contact cutané durant les activités sexuelles. Dans la plupart des cas, les jeunes filles ou les femmes infectées par le VPH ne présenteront aucun symptôme et élimineront le virus. Toutefois, l'organisme n'acquiert pas une protection à long terme contre le VPH et doit continuer d'éliminer les nouveaux types de VPH ainsi que ceux auxquels il a été exposé antérieurement. Jusqu'à 80 % des femmes sexuellement actives seront infectées par le VPH au cours de leur vie, ce qui, dans certains cas, causera un cancer du col de l'utérus.

Le VPH-16 et le VPH-18 sont responsables d'environ 70 % des cas de cancer du col de l'utérus. D'autres types de VPH peuvent également causer un cancer du col de l'utérus. CERVARIX confère une protection contre le VPH-16 et le VPH-18 bien qu'il ne prévienne pas tous les cancers ni toutes les lésions précancéreuses causés par ces types de VPH ou d'autres types de VPH.

#### **Comment CERVARIX agit-il?**

CERVARIX agit en stimulant la production d'anticorps contre le VPH de types 16 et 18. Au cours des essais cliniques, ces anticorps ont protégé les femmes de 15 à 45 ans des maladies liées au VPH-16 et au VPH-18. Selon les anticorps produits chez les jeunes filles de 9 à 14 ans, tout porte à croire que les adolescentes seront aussi bien protégées que les femmes plus âgées.

## CONFIDENTIEL ÉBAUCHE

- CERVARIX n'est pas infectieux et ne peut donc pas causer de maladies reliées au VPH.
- CERVARIX ne traitera pas les maladies associées au VPH qui sont présentes au moment de la vaccination.
- Si vous avez présentement une infection par le VPH-16 ou le VPH-18, CERVARIX peut vous protéger de l'autre type de VPH contenu dans le vaccin.
- CERVARIX ne confère aucune protection contre les maladies qui sont causées par d'autres infections, y compris d'autres types de VPH.

### **Protection à long terme**

Lors des essais cliniques, la protection durable conférée par CERVARIX a persisté pendant une période atteignant 9,4 ans après l'administration de la première dose. Des études au long cours se déroulent actuellement en vue d'établir la durée de la protection.

CERVARIX, comme n'importe quel autre vaccin, peut ne pas conférer une protection complète à toutes les personnes qui ont été vaccinées. La vaccination ne remplace pas le dépistage périodique. Vous devez continuer de consulter votre médecin pour subir un examen régulier de dépistage du cancer du col de l'utérus (test Pap).

### **Quels sont les ingrédients de CERVARIX?**

Ingrédients médicinaux : protéine L1 du virus du papillome humain de type 16 et protéine L1 du virus du papillome humain de type 18 en tant que substances actives et AS04 comme système adjuvant (composé d'hydroxyde d'aluminium hydraté et de 3-*O*-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A [MPL]). Le système adjuvant est conçu pour stimuler la réponse de l'organisme à CERVARIX et ainsi assurer la présence durable d'anticorps. La durée de la protection n'a pas été établie. CERVARIX n'est pas infectieux et ne peut, de ce fait, causer de maladies liées au VPH.

Ingrédients non médicinaux : 3-*O*-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL), aluminium (sous forme d'hydroxyde d'aluminium), chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté et eau pour injection.

### **Qu'est-ce qu'un adjuvant?**

Un adjuvant est une substance ajoutée à un vaccin pour améliorer la réponse immunitaire et offrir ainsi une protection plus forte et plus durable.

Les adjuvants sont utilisés dans les vaccins depuis près de 80 ans. Presque tous les vaccins comportent un adjuvant. Les vaccins les plus courants sont conçus avec un adjuvant classique comme le sel d'aluminium.

Le système adjuvant utilisé dans CERVARIX est le AS04, qui est composé : 1) d'une substance naturelle qui provient d'un type d'organisme auquel la plupart des gens ont été exposés et 2) de sel d'aluminium.

### **CERVARIX est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

CERVARIX se présente sous forme de :

- seringue préremplie unidose de 0,5 mL

### **Ne pas utiliser CERVARIX si :**

CERVARIX ne doit pas être administré si vous avez déjà eu une réaction allergique au vaccin ou à l'un de ses composants. Les signes d'une réaction allergique peuvent comprendre une éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, l'essoufflement et l'enflure du visage ou de la langue.

## CONFIDENTIEL ÉBAUCHE

Un évanouissement peut survenir après, ou même avant, toute injection à l'aide d'une aiguille. Par conséquent, informez votre professionnel de la santé si, par le passé, vous avez perdu connaissance lors d'une injection. On recommande de garder les patients en observation pendant 15 minutes après l'administration du vaccin.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CERVARIX, 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 souffrez d'une infection sévère accompagnée d'une forte fièvre. Il est recommandé de retarder la vaccination en cas d'infection sévère ou de fièvre jusqu'au moment où vous serez rétablie. Une infection légère, telle qu'un rhume, ne devrait pas poser de problème, mais parlez-en d'abord à votre professionnel de la santé.
- vous avez un problème de saignement ou vous avez facilement des ecchymoses (des bleus).

**Autres mises en garde :**

### **Utilisation chez les enfants**

CERVARIX peut être utilisé chez des fillettes dès l'âge de 9 ans.

### **Grossesse**

Les professionnels de la santé doivent évaluer les bienfaits et les risques associés à l'administration du vaccin chez les femmes enceintes.

Dans les études cliniques, le taux de fausses couches chez les femmes qui sont tombées enceintes dans la période entourant la vaccination par CERVARIX était légèrement plus élevé que chez celles qui avaient reçu un vaccin témoin. On ne sait pas si cette différence est due à CERVARIX.

Si la grossesse se produit pendant la période de vaccination ou si vous essayez de devenir enceinte, il est recommandé de reporter ou d'interrompre la vaccination après la fin de la grossesse. Il est également recommandé de prendre des précautions adéquates pour éviter la grossesse pendant les 2 mois qui suivent la vaccination par CERVARIX.

Les patientes et les fournisseurs de soins de santé sont priés de signaler toute exposition au vaccin CERVARIX pendant la grossesse en composant le 1-800-387-7374.

### **Allaitement**

Les professionnels de la santé doivent soupeser les avantages et les risques éventuels de la vaccination chez les femmes qui allaitent.

**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 de médecine douce.**

**Les produits suivants pourraient interagir avec CERVARIX :**

CERVARIX peut être administré en même temps que l'un ou l'autre des vaccins suivants :

- BOOSTRIX-POLIO, un vaccin associé antidiphtérique, antitétanique, anticoquelucheux acellulaire et antipoliomyélitique inactivé;
- BOOSTRIX, un vaccin associé antidiphtérique, antitétanique et anticoquelucheux acellulaire;
- TWINRIX Junior, un vaccin bivalent contre l'hépatite A et l'hépatite B;

## CONFIDENTIEL ÉBAUCHE

- ENGERIX-B (10 mcg/0,5 mL), un vaccin contre l'hépatite B;
- MENACTRA, un vaccin polysaccharidique contre le méningocoque (groupes A, C, Y et W-135) conjugué à l'anatoxine diphtérique.

Adressez-vous à votre professionnel de la santé pour savoir quels vaccins peuvent être administrés en même temps que CERVARIX.

Si CERVARIX doit être administré en même temps qu'un autre vaccin injectable, l'administration des vaccins doit toujours se faire à des endroits différents et au moyen de seringues différentes.

L'effet de CERVARIX ne sera peut-être pas optimal si le vaccin est utilisé en même temps que des médicaments qui inhibent le système immunitaire.

Au cours des essais cliniques, les contraceptifs oraux (la « pilule ») n'ont pas réduit la protection conférée par CERVARIX.

### **Comment prendre CERVARIX :**

#### **Dose habituelle :**

CERVARIX vous sera injecté dans un muscle par un professionnel de la santé.

Vous ou votre fille recevrez en tout trois ou deux injections. Si vous avez entre 15 et 45 ans, CERVARIX ne peut être administré que selon le calendrier de vaccination de 3 doses. Si vous avez entre 9 et 14 ans, votre professionnel de la santé pourrait décider de vous administrer CERVARIX selon le calendrier de vaccination de 2 doses.

Calendrier de 3 doses :

- première injection : à une date choisie par vous et votre professionnel de la santé;
- deuxième injection : 1 mois après la première injection;
- troisième injection : 6 mois après la première injection.

Calendrier de 2 doses :

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

Le calendrier de vaccination pourra être modifié au besoin. Demandez les détails à votre professionnel de la santé.

#### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de CERVARIX, 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 :**

Il est important que vous suiviez les directives de votre professionnel de la santé en ce qui a trait aux visites subséquentes. Si vous oubliez un rendez-vous, demandez conseil à votre professionnel de la santé.

Si vous ne recevez pas la série complète de trois injections, votre protection contre le cancer du col de l'utérus

## CONFIDENTIEL ÉBAUCHE

pourrait être réduite.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CERVARIX?

Comme tous les médicaments, CERVARIX peut causer des effets secondaires, bien que ce ne soit pas le cas chez toutes les personnes qui le reçoivent.

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

Vous pourriez ressentir :

- une douleur ou un inconfort au point d'injection
- ou vous pourriez constater :
- une rougeur ou une enflure au point d'injection

En général, toutefois, ces effets disparaissent au bout de quelques jours.

Voici d'autres effets secondaires qui ont été observés après l'administration de CERVARIX au cours des essais cliniques :

Très courants (peuvent survenir à une fréquence supérieure à 1 dose de vaccin sur 10)

- maux de tête
- douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire non provoquée par l'effort
- fatigue

Courants (peuvent survenir à une fréquence pouvant atteindre 1 dose de vaccin sur 10)

- symptômes gastro-intestinaux, y compris nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominale
- démangeaisons, éruption cutanée avec rougeur, urticaire
- douleur articulaire
- fièvre ( $\geq 38$  °C)

Peu courants (peuvent survenir à une fréquence pouvant atteindre 1 dose de vaccin sur 100)

- infection des voies respiratoires supérieures
- étourdissements
- autres réactions au point d'injection telles qu'une masse dure, des picotements ou un engourdissement
- enflure des ganglions du cou, des aisselles ou de l'aîne

Rares (peuvent survenir à une fréquence pouvant atteindre 1 dose de vaccin sur 1 000)

- Réactions allergiques. On peut les reconnaître par :
  - Une éruption cutanée avec démangeaisons aux mains et aux pieds
  - Une enflure au niveau des yeux et du visage
  - La difficulté à respirer ou à avaler
  - Une chute soudaine de la tension artérielle et une perte de connaissance

Ces réactions surviennent habituellement peu de temps après la vaccination. Cependant, si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, contactez immédiatement un médecin.

- Évanouissement, parfois accompagné de tremblements ou de raideur

## CONFIDENTIEL ÉBAUCHE

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 GlaxoSmithKline 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 :

- Ne pas utiliser CERVARIX après la date de péremption indiquée sur l'emballage. Le vaccin peut être utilisé jusqu'au dernier jour du mois indiqué.
- Conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C).
- Ne pas congeler.
- Laisser le produit dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.
- Garder le vaccin hors de la portée et de la vue des enfants.

### Pour en savoir plus sur CERVARIX :

- 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 du fabricant ([www.gsk.ca](http://www.gsk.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-7374.

Le présent dépliant a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Dernière révision : 9 novembre 2023

©2023 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

MENACTRA est une marque de commerce de Sanofi Pasteur Inc.

Toutes les autres marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.