

**Cervarix<sup>TM</sup>**  
**Vaccin Papillomavirus Humain Types 16 et 18 (Recombinant, avec adjuvant AS04)**

## COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0,5 ml) contient:

Protéine L1 du Papillomavirus Humain type 16 <sup>1</sup>	20 microgrammes
Protéine L1 du Papillomavirus Humain type 18 <sup>1</sup>	20 microgrammes
3- <i>O</i> -desacyl-4'- monophosphoryl lipide A (MPL) <sup>2</sup>	50 microgrammes
Hydroxyde d'aluminium, hydraté <sup>2</sup>	0,5 milligrammes Al <sup>3+</sup>

<sup>1</sup> Protéine L1 sous forme de pseudo-particules virales (VLP) non infectieuses produites par la technologie de l'ADN recombinant par système d'expression Baculovirus.

<sup>2</sup> Le système adjuvant AS04 de GlaxoSmithKline est composé d'hydroxyde d'aluminium et de 3-*O*-desacyl-4'- monophosphoryl lipide A (MPL) (voir Pharmacodynamique)

## FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

## DONNEES CLINIQUES

### Indications

**Cervarix<sup>TM</sup>** est indiqué à partir de 9 ans pour la prévention des infections persistantes, des lésions ano-génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus) et des cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus (carcinome malpighien et adénocarcinome) causés par les papillomavirus humains (PVH) oncogènes (voir Mises en garde et précautions et Pharmacodynamique).

### Posologie et mode d'administration

Le schéma vaccinal dépend de l'âge du sujet.

Age au moment de la première injection	Immunisation et schéma
9 à 14 ans inclus	Deux doses de 0,5 ml. La seconde dose sera administrée entre 5 et 13 mois après la première* ou Trois doses de 0,5 ml à 0, 1 et 6 mois**
15 ans et plus	Trois doses de 0,5 ml à 0, 1 et 6 mois**

\*Si la seconde dose du vaccin est administrée avant le 5e mois qui suit la première dose, une troisième dose devra toujours être administrée.

\*\*Si une modification du schéma vaccinal s'avère nécessaire, la deuxième dose peut être administrée 1 mois à 2,5 mois après la première dose et la troisième dose 5 à 12 mois après la première dose.

Bien que la nécessité d'une dose de rappel n'ait pas été établie, une réponse anamnesticque a été observée après l'administration d'une «challenge» dose (voir Pharmacodynamique).

*Cervarix<sup>TM</sup>* doit être administré par injection intramusculaire dans la région deltoïdienne (voir Mises en garde et précautions et Interactions).

### **Contre-indications**

*Cervarix<sup>TM</sup>* ne doit pas être administré chez les sujets présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants du vaccin (voir Composition qualitative et quantitative et Liste des excipients).

### **Mises en garde et précautions**

Il convient habituellement de faire précéder la vaccination d'une revue des antécédents médicaux (en particulier pour les vaccinations antérieures et la survenue possible d'événements indésirables) et d'un examen clinique.

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié, et d'assurer une surveillance en cas de survenue (rare) de réactions anaphylactiques suite à l'administration du vaccin.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après, voire avant, toute vaccination comme réaction psychogène à l'injection. Il importe donc de mettre en place des mesures visant à prévenir les blessures en cas d'évanouissement.

Comme avec tout vaccin, l'administration de *Cervarix<sup>TM</sup>* doit être différée chez les sujets souffrant d'une maladie fébrile aiguë et sévère. Cependant, la présence d'une infection bénigne, telle qu'un rhume, ne justifie pas de différer la vaccination.

*Cervarix<sup>TM</sup>* ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique. Il n'existe pas de données relatives à l'administration sous-cutanée de *Cervarix<sup>TM</sup>*.

Comme pour les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, *Cervarix<sup>TM</sup>* doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou des troubles de la coagulation en raison du risque de saignement qui peut survenir chez ces sujets lors de l'administration intramusculaire du vaccin.

Comme avec tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés.

*Cervarix<sup>TM</sup>* est un vaccin prophylactique. Il n'est pas destiné à prévenir la progression des lésions dues au PVH présentes au moment de la vaccination. *Cervarix<sup>TM</sup>* ne protège pas contre tous les types de PVH oncogènes (voir Pharmacodynamique). La vaccination est une mesure de prévention primaire et ne remplace pas les frottis de col réguliers (prévention secondaire) ou les mesures de précaution contre l'exposition au PVH et aux maladies sexuellement transmissibles.

À l'exception des patientes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) asymptomatiques, pour lesquelles les données sont limitées (voir Pharmacodynamique), il n'existe pas de données relatives à l'administration de *Cervarix<sup>TM</sup>* chez les sujets présentant

une altération de la réponse immunitaire, tels que les sujets sous traitement immunosuppresseur. Une réponse immunitaire suffisante peut ne pas être obtenue chez ces sujets.

La durée de la protection n'a pas été complètement établie. Une efficacité protectrice persistante a été observée jusqu'à 9,4 ans après la première injection. Des études à long terme sont en cours pour établir la durée de la protection (voir Pharmacodynamique).

## Interactions

### Administration avec d'autres vaccins

**Cervarix<sup>TM</sup>** peut être co-administré avec les vaccins suivants: vaccin antidiphtérique, antitétanique et anticoquelucheux acellulaire au contenu antigénique réduit (dTca), vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) et vaccin dTca-VPI combiné; vaccin contre l'hépatite A (inactivé) (HepA), vaccin contre l'hépatite B (ADNr) (HepB) et vaccin combiné contre HepA-HepB.

Après l'administration concomitante de **Cervarix<sup>TM</sup>** et de **Twinrix<sup>TM</sup>** (vaccin combiné HepA-HepB), il n'a pas été observé d'interférence cliniquement pertinente dans la réponse en anticorps contre les antigènes du PVH et de l'hépatite A. La moyenne géométrique des titres d'anticorps anti-HBs a été inférieure lors de la co-administration, mais la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue vu que les taux de séroprotection restent inchangés. Les pourcentages de sujets ayant obtenu un titre d'anticorps anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml ont été de 98,3 % après la vaccination concomitante et de 100 % après l'administration de **Twinrix<sup>TM</sup>** seul.

Si **Cervarix<sup>TM</sup>** doit être administré en même temps qu'un autre vaccin injectable, ces vaccins doivent être administrés à des sites d'injections différents.

### Administration avec des contraceptifs hormonaux

Dans les études cliniques d'efficacité, près de 60 % des femmes ayant reçu **Cervarix<sup>TM</sup>** avaient pris des contraceptifs hormonaux. Rien n'indique que l'utilisation de contraceptifs hormonaux a un effet sur l'efficacité de **Cervarix<sup>TM</sup>**.

### Administration avec des traitements immunosuppresseurs systémiques

Comme avec les autres vaccins, une réponse suffisante peut ne pas être obtenue chez les sujets traités par immunosuppresseurs.

## Grossesse et allaitement

### Grossesse

L'effet de **Cervarix<sup>TM</sup>** sur la survie et le développement embryo-fœtal, périnatal et postnatal a été évalué chez les rats. Ces études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité, la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement postnatal.

Les données recueillies à propos de femmes enceintes dans le cadre d'essais cliniques, de registres de grossesses et d'études épidémiologiques ne suggèrent pas que la vaccination avec **Cervarix<sup>TM</sup>** influence le risque d'anomalies chez le nouveau-né, y compris d'anomalies congénitales. Les données sont insuffisantes pour se prononcer quant à l'influence de la vaccination avec **Cervarix<sup>TM</sup>** sur le risque d'avortement spontané.

Il est conseillé aux femmes enceintes ou qui essaient de l'être de reporter la vaccination jusqu'au terme de la grossesse.

## **Allaitement**

L'administration de *Cervarix*<sup>TM</sup> chez des femmes qui allaitent et l'effet sur leurs enfants n'a pas été évaluée dans des essais cliniques.

*Cervarix*<sup>TM</sup> ne peut être utilisé pendant l'allaitement que si les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques éventuels.

Chez le rat, les données sérologiques semblent indiquer un transfert des anticorps anti-PVH16 et anti-PVH18 dans le lait pendant la période d'allaitement. Cependant on ne sait pas si les anticorps induits par le vaccin sont excrétés dans le lait maternel humain.

## **Effets sur la conduite et l'utilisation de machines**

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

## **Effets indésirables**

### *Données des essais cliniques*

Dans les essais cliniques, près de 45 000 doses de *Cervarix*<sup>TM</sup> ont été administrées à environ 16 000 sujets féminins âgés de 9 à 72 ans et près de 7 800 doses ont été administrées à environ 2 600 sujets masculins âgés entre 10 et 18 ans. Ces sujets ont été suivis afin d'évaluer la tolérance du vaccin.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté après la vaccination est une douleur locale au site d'injection, qui a été observée après administration de 78 % de toutes les doses. La majorité de ces réactions étaient de sévérité bénigne à modérée et de courte durée.

Les effets indésirables considérés comme ayant une relation au moins possible avec la vaccination ont été classés en fonction de leur fréquence, comme suit:

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ )

### Infections et infestations :

Peu fréquent: infection des voies respiratoires supérieures

### Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : lymphadénopathie

### Affections du système nerveux :

Très fréquent: céphalées

Peu fréquent: étourdissements

### Affections gastro-intestinales :

Fréquent: troubles gastro-intestinaux, incluant nausées, vomissements, diarrhées et douleur abdominale

### Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent: démangeaisons/prurit, éruption, urticaire

### Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Très fréquent: myalgies

Fréquent: arthralgies

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent: réactions au site d'injection incluant douleur, érythème, œdème, fatigue

Fréquent: fièvre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )

Peu fréquent : autres réactions au site d'injection, telles qu'induration, paresthésie locale

#### *Données de pharmacovigilance*

##### Affections du système immunitaire :

Rare : réactions allergiques (incluant des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes), angio-œdème

##### Affections du système nerveux :

Rare : syncope ou réactions vasovagales à l'injection, parfois accompagnées de mouvements tonico-cloniques.

#### **Surdosage**

Il n'existe pas de données suffisantes.

## **DONNEES PHARMACOLOGIQUES**

### **Pharmacodynamique**

Groupe pharmacothérapeutique: vaccin papillomavirus, J07BM02

#### *Mécanismes d'action*

Il a été démontré que les infections persistantes avec des PVH oncogènes sont responsables de quasiment tous les cas de cancers du col de l'utérus dans le monde. **Cervarix<sup>TM</sup>** est un vaccin recombinant non infectieux préparé à partir de pseudo-particules virales (VLP) hautement purifiées de la principale protéine L1 de la capsid des PVH oncogènes de types 16 et 18.

Comme les pseudo-particules virales ne contiennent pas d'ADN viral, elles ne peuvent pas infecter les cellules, s'y multiplier ni provoquer de maladie. Les études animales ont montré que l'efficacité des vaccins VLP L1 résulte en grande partie du développement d'une réponse immunitaire humorale et d'une mémoire immunitaire à médiation cellulaire.

**Cervarix<sup>TM</sup>** contient de l'AS04 comme adjuvant; dans les essais cliniques, l'AS04 a induit une réponse immunitaire plus élevée et plus durable que les mêmes antigènes adjuvantés uniquement avec du sel d'aluminium [Al(OH)<sub>3</sub>].

Les cancers du col de l'utérus invasifs incluent les carcinomes malpighiens (84 %) et les adénocarcinomes (16 %, jusqu'à 20 % dans les pays développés ayant mis en place des programmes de dépistage).

Les PVH de types 16 et 18 sont responsables de près de 70 % des cancers du col de l'utérus, 80 % des cancers de la vulve et du vagin, 90 % des cancers de l'anus, 70 % des néoplasies intraépithéliales de haut grade de la vulve (NIV 2/3) et du vagin (NIVa 2/3) associées au PVH et 78 % des néoplasies intraépithéliales de haut grade de l'anus (NIA 2/3) associées au PVH dans toutes les régions du monde. D'autres types de PVH oncogènes (PVH de types 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) peuvent également provoquer des cancers ano-génitaux. Les PVH-16, 18, 45 et 31 sont les 4 types les plus courants identifiés dans les carcinomes malpighiens (environ 76 %) et les adénocarcinomes (environ 91 %).

#### Evidence d'une réponse anamnétique (mémoire immunitaire)

Des sujets vaccinés ayant reçu une «challenge» dose à l'issue d'un délai moyen de 6,8 ans après le début de la vaccination ont développé au jour 7 une réponse immunitaire anamnétique à l'égard des PVH de types 16 et 18 (démontrée par la méthode ELISA et le test de neutralisation des pseudovirus). Un mois après l'administration de cette dose, les MGT

(moyennes géométriques des titres d'anticorps) étaient supérieures à celles observées un mois après la primo-vaccination.

La méthode ELISA a également mis en évidence une réponse anamnestic vis-à-vis des PVH de types 31 et 45.

#### *Efficacité prophylactique*

##### **Efficacité clinique chez les femmes âgées de 15 à 25 ans**

L'efficacité de *Cervarix*<sup>TM</sup> a été évaluée dans deux études cliniques randomisées en double aveugle contrôlées (HPV-001/007 et HPV-008) dans lesquelles a été inclus un total de 19 778 femmes âgées de 15 à 25 ans lors de l'entrée dans l'étude.

L'étude clinique HPV-001/007 a été menée en Amérique du Nord et en Amérique Latine. L'étude HPV-023 était une étude de suivi des femmes de la cohorte brésilienne de l'étude 001/007. Les critères d'inclusion étaient : prélèvements négatifs à l'ADN des PVH oncogènes (PVH de types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68), séronégativité aux anticorps anti-PVH16 et anti-PVH18 et cytologie normale. Ces caractéristiques sont représentatives d'une population présumée comme n'ayant pas été exposée à des types de PVH oncogènes avant la vaccination.

L'étude clinique HPV-008 a été menée en Amérique du Nord, en Amérique Latine, en Europe, en Asie Pacifique et en Australie. Des échantillons ont été prélevés avant la vaccination pour la recherche de l'ADN des PVH oncogènes (PVH de types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68) et la détermination des titres sériques d'anticorps anti-PVH16 et anti-PVH18. Les femmes ont été vaccinées quels qu'aient été leur cytologie initiale et leur statut PVH (sérologie et ADN). Ces caractéristiques sont représentatives d'une population incluant des femmes présentant des signes d'infection antérieure et/ou en cours par le PVH.

Comme dans toute étude d'efficacité prophylactique, les sujets qui étaient initialement infectés par un type de PVH particulier n'ont pas été inclus dans l'évaluation de l'efficacité du vaccin contre ce type.

Les lésions néoplasiques intra-épithéliales cervicales (NIC) de grades 2 et 3 (NIC2+) ont été utilisées dans les études cliniques comme marqueurs de substitution pour le cancer du col de l'utérus. Il a été démontré que les infections persistantes durant au moins 6 mois étaient également un marqueur de substitution pertinent pour le cancer du col de l'utérus. Bien que les NIC de grade 1 ne soient pas un marqueur de substitution pour le cancer du col de l'utérus, ces lésions nécessitent un suivi médical.

##### **1. Efficacité du vaccin contre PVH-16/18 chez des femmes n'ayant pas été exposées à des types de PVH oncogènes (études HPV-001/007/023)**

Le tableau 1 présente les résultats d'efficacité pour les critères d'évaluation histologiques associés au PVH de type 16 et/ou 18 (PVH-16/18) observés dans l'étude HPV-001/007 (Cohorte totale, c'est-à-dire les femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin).

**Tableau 1 : Efficacité du vaccin contre les NIC2+ et NIC1+ associés au PVH-16/18**

Critère d'évaluation PVH-16/18	<i>Cervarix</i> <sup>TM</sup> N = 481	Contrôle (sel d'aluminium) N = 470	% Efficacité (IC à 95 %)
	Nombre de cas		
NIC2+ <sup>(1)</sup>	0	9	100 % (51,3;100)
NIC1+ <sup>(2)</sup>	0	15	100 % (73,4;100)

<sup>(1)</sup> lésions néoplasiques intra-épithéliales cervicales de grade 2 et plus  
<sup>(2)</sup> lésions néoplasiques intra-épithéliales cervicales de grade 1 et plus

L'efficacité contre les anomalies cytologiques dues au PVH-16/18 a été de 96,7 % (IC à 95 % : 87,3;99,6).

L'efficacité contre les infections persistantes causées par PVH-16/18 a été respectivement de 98,2 % (IC à 95 % : 89,5;100) et de 96,9 % (IC à 95 % : 81,4;99,9) selon la définition à 6 mois et à 12 mois.

Dans l'étude HPV-023, les femmes (N = 437) ont été suivies pendant une durée allant jusqu'à 9,4 ans (113 mois environ) après la première dose. Aucun cas de nouvelle infection ou de lésions histopathologiques dues au PVH-16/18 n'a été rapporté dans le groupe vacciné. Dans le groupe placebo, il a été observé 4 cas d'infection persistante pendant 6 mois, 1 cas d'infection persistante pendant 12 mois et 1 cas de NIC1+ dues au PVH-16/18.

Dans l'analyse descriptive combinée des études HPV-001/007/023, l'efficacité contre l'infection incidente causée par le PVH-16/18 et l'infection persistante pendant 6 mois a été respectivement de 91,0 % (IC à 95 % : 80,3 ; 96,5) et 96,8 % (IC à 95 % : 80,4 ; 99,9). Malgré les signes d'exposition continue à des infections par le PVH observés dans le groupe contrôle, il n'a pas été mis en évidence de diminution de la protection chez les femmes vaccinées.

## **2. Efficacité du vaccin chez des femmes présentant des signes d'infection antérieure et/ou en cours par le PVH (étude HPV-008)**

### **2.1 Efficacité prophylactique contre PVH-16/18 chez des femmes n'ayant pas été exposées au PVH de type 16 et/ou 18**

Dans l'étude HPV-008, les analyses d'efficacité principales ont été effectuées sur la cohorte Per protocole (cohorte ATP (According to Protocol)): incluant les femmes ayant reçu 3 doses du vaccin et qui n'avaient pas été exposées au type de PVH pertinent au mois 0 et au mois 6) et sur la Cohorte vaccinée totale (cohorte TVC-1 (Total Vaccinated Cohort-1)): incluant les femmes qui avaient reçu au moins une dose du vaccin et qui n'avaient pas été exposées au type de PVH pertinent au mois 0). Les deux cohortes incluaient des femmes ayant une cytologie normale ou de faible grade au début de l'étude et seules les femmes présentant des anomalies cytologiques de haut grade ont été exclues (0,5 %). De plus, des analyses d'efficacité ont été effectuées sur la Cohorte vaccinée totale (TVC) plus grande et sur la cohorte TVC de femmes n'ayant pas été exposées au PVH.

Dans l'étude HPV-008, environ 26 % des femmes présentaient des signes d'infection en cours et/ou passée par PVH-16/18 et moins de 1 % des femmes avaient un test positif à l'ADN pour les PVH de types 16 et 18 au début de l'étude.

L'analyse finale de l'étude HPV-008 était une analyse événementielle, c'est-à-dire qu'elle a été effectuée lorsqu'au moins 36 cas de lésions NIC2+ associées au PVH-16/18 ont été observés dans la cohorte ATP. La durée moyenne de suivi a été d'environ 39 mois après la première dose.

Une analyse de fin d'étude incluant toutes les femmes de la Cohorte vaccinée totale (TVC) a été effectuée à la fin de la période de suivi de 4 ans (48 mois après la première dose).

Dans l'analyse définie par le protocole, l'efficacité du vaccin contre les NIC1+ et les NIC2+ associées au PVH-16/18 a été statistiquement significative dans les cohortes ATP et TVC-1. Des investigations supplémentaires ont montré, dans plusieurs cas de NIC1+, NIC2+ et NIC3+ la présence dans la lésion de nombreux types de PVH oncogènes. Une attribution de cas en fonction du type de PVH a été appliquée (analyse exploratoire) de manière à pouvoir distinguer le ou les type(s) de PVH le(s) plus susceptible(s) d'être responsables d'une lésion du ou des type(s) de PVH ne présentant qu'une association temporelle. Cette attribution de cas a pris en compte les types de PVH détectés par PCR (réaction en chaîne par polymérase) dans au moins un des deux échantillons cytologiques précédents, en plus des types détectés dans la lésion. Sur la base de cette attribution de cas en fonction du type de PVH, l'analyse a exclu les cas (dans le groupe vacciné et dans le groupe contrôle) qui n'étaient pas considérés comme ayant une relation causale avec les infections par le PVH de type 16 ou de type 18 acquises pendant l'étude.

Les résultats observés dans les deux analyses (analyse définie par le protocole et attribution de cas en fonction du type de PVH) sont présentés dans le tableau 2.



**Tableau 2: Efficacité du vaccin contre les NIC1+, NIC2+ et NIC3+ associés au PVH-16/18**

Critère d'évaluation PVH-16/18		Analyse finale de l'étude					Analyse de fin d'étude				
		Cervarix <sup>TM</sup>		Contrôle		% Efficacité (96,1% CI)	Cervarix <sup>TM</sup>		Contrôle		% Efficacité (95% CI)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
<b>Analyse définie par le protocole (ATP et TVC-1)</b>											
NIC3+	ATP <sup>(1)</sup>	7344	2	7312	10	80,0% (0,3;98,1)	7338	2	7305	24	91,7% (66,6;99,1)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	8040	2	8080	22	90,9% (60,8;99,1)	8068	2	8103	40	95,0% (80,7;99,4)
NIC2+	ATP <sup>(1)</sup>	7344	4	7312	56	92,9% (79,9;98,3)	7338	5	7305	97	94,9% (87,7;98,4)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	8040	5	8080	91	94,5% (86,2;98,4)	8068	6	8103	135	95,6% (90,1;98,4)
NIC1+	ATP <sup>(1)</sup>	7344	8	7312	96	91,7% (82,4;96,7)	7338	12	7305	165	92,8% (87,1;96,4)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	8040	11	8080	135	91,8% (84,5;96,2)	8068	15	8103	210	92,9% (88,0;96,1)
<b>Attribution de cas en fonction du type de PVH (analyse exploratoire) (ATP et TVC-1)</b>											
NIC3+	ATP <sup>(1)</sup>	7344	0	7312	8	100% (36,4;100)	7338	0	7305	22	100% (81,8;100)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	8040	0	8080	20	100% (78,1;100)	8068	0	8103	38	100% (89,8;100)
NIC2+	ATP <sup>(1)</sup>	7344	1	7312	53	98,1% (88,4;100)	7338	1	7305	92	98,9% (93,8;100)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	8040	2	8080	87	97,7% (91,0;99,8)	8068	2	8103	128	98,4% (94,3;99,8)
NIC1+	ATP <sup>(1)</sup>	7344	2	7312	90	97,8% (91,4;99,8)	7338	3	7305	154	98,1% (94,3;99,6)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	8040	5	8080	128	96,1% (90,3;98,8)	8068	6	8103	196	97,0% (93,3;98,9)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe

n = nombre de cas

<sup>(1)</sup> 3 doses de vaccin, ADN négatif et séronégatif au mois 0 et ADN négatif au mois 6 pour le type de PVH pertinent (PVH-16 ou PVH-18)

<sup>(2)</sup> au moins une dose de vaccin, ADN négatif et séronégatif pour le type de PVH pertinent (PVH-16 ou PVH-18) au mois 0

De plus, au moment de l'analyse finale de l'étude, une efficacité du vaccin statistiquement significative contre les NIC2+ associés individuellement au PVH de type 16 et de type 18 a été démontrée dans les deux cohortes pour chaque analyse.

L'efficacité du vaccin contre les infections persistant pendant 6 mois et 12 mois et contre les anomalies cytologiques ( $\geq$  ASCUS) associées au PVH-16/18 a également été évaluée.

L'efficacité du vaccin observée pour chaque critère d'évaluation a été statistiquement significative dans les deux cohortes :

Lors de l'analyse finale de l'étude :

- infection persistant pendant 6 mois : 94,3% (91,5;96,3) dans la cohorte ATP et 90,2% (87,3;92,6) dans la cohorte TVC-1,
- infection persistant pendant 12 mois : 91,4% (86,1;95,0) dans la cohorte ATP et 85,3% (79,9; 89,4) dans la cohorte TVC-1,
- anomalies cytologiques ( $\geq$  ASCUS) : 89,0% (84,9;92,1) dans la cohorte ATP et 86,7% (82,8; 89,8) dans la cohorte TVC-1.

Lors de l'analyse de fin d'étude :

- infection persistant pendant 6 mois : 94,3% (92,0;96,1) dans la cohorte ATP et 91,0% (88,5;93,0) dans la cohorte TVC-1,
- infection persistant pendant 12 mois : 92,9% (89,4;95,4) dans la cohorte ATP et 88,2% (84,5%; 91,2%) dans la cohorte TVC-1,
- anomalies cytologiques ( $\geq$  ASCUS) : 90,7% (87,8;93,1) dans la cohorte ATP et 88,6% (85,6; 91,0) dans la cohorte TVC-1.

Lors de l'analyse finale de l'étude, une efficacité statistiquement significative du vaccin contre les NIV1+ (lésions néoplasiques intra-épithéliales vulvaires de grade 1 et plus) ou les NIVa1+ (lésions néoplasiques intra-épithéliales vaginales de grade 1 et plus) associées au PVH-16/18 a également été observée dans les deux cohortes : 80,0 % (IC à 96,1 % : 0,3; 98,1) dans la cohorte ATP et 83,2 % (IC à 96,1 % : 20,2;98,4) dans la cohorte TVC-1. Dans l'analyse de fin d'étude, l'efficacité du vaccin contre les NIV1+ ou les NIVa1+ associées au PVH-16/18 a été de 75,1 % (IC à 95 % : 22,9;94,0) dans la cohorte ATP et de 77,7 % (IC à 95 % : 32,4;94,5) dans la cohorte TVC-1. Dans la cohorte ATP, il a été observé deux cas de NIV2+ ou NIVa2+ associées au PVH-16 ou au PVH-18 dans le groupe vacciné et sept cas dans le groupe de contrôle. L'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour démontrer une différence entre le groupe vacciné et le groupe de contrôle pour ces événements.

Il n'a pas été mis en évidence de protection contre les maladies causées par les types de PVH pour lesquels les sujets étaient PHV ADN positifs lors de l'inclusion dans l'étude. Cependant, les sujets déjà infectés avant la vaccination par un des types de PVH du vaccin ont été protégés de la maladie clinique causée par l'autre type de PVH contenu dans le vaccin.

## **2.2 Impact global du vaccin sur la charge morbide des infections par le PVH**

L'efficacité globale du vaccin, quel que soit le type d'ADN de PVH présent dans la lésion et stratifiée par le statut ADN de PVH et sérologie initial, a été évaluée dans l'étude HPV-008.

L'efficacité du vaccin contre les lésions NIC3+, NIC2+ et NIC1+ a été démontrée dans les cohortes TVC et TVC-femmes non exposées au PVH, qui incluaient toutes les femmes vaccinées (Tableau 3). L'impact de *Cervarix*<sup>TM</sup> sur la réduction des traitements cervicaux locaux (résection à l'anse diathermique, conisation, bistouri ou laser) a également été démontré dans les mêmes cohortes (Tableau 3).

La cohorte TVC-femmes non exposées au PVH est un sous-ensemble de la Cohorte vaccinée totale qui inclut les femmes ayant une cytologie normale et un test négatif pour l'ADN de 14 types de PVH oncogènes (PVH-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) et une sérologie négative pour le PVH-16 et le PVH-18 lors de l'inclusion dans l'étude.

**Tableau 3 : Efficacité du vaccin quels que soient le type d'ADN de PVH présent dans la lésion et le statut sérologique initial**

		Analyse finale de l'étude					Analyse de fin d'étude				
		Cervarix <sup>TM</sup>		Contrôle		%	Cervarix <sup>TM</sup>		Contrôle		%
		N	n	N	n		N	n	N	n	
NIC3+	TVC non exposées au PVH <sup>(1)</sup>	5449	3	5436	23	87,0 % (54,9;97,7)	5466	3	5452	44	93,2 % (78,9;98,7)
	TVC <sup>(2)</sup>	8667	77	8682	116	33,4 % (9,1;51,5)	8694	86	8708	158	45,6 % (28,8;58,7)
NIC2+	TVC non exposées au PVH <sup>(1)</sup>	5449	33	5436	110	70,2 % (54,7;80,9)	5466	61	5452	172	64,9 % (52,7;74,2)
	TVC <sup>(2)</sup>	8667	224	8682	322	30,4 % (16,4;42,1)	8694	287	8708	428	33,1 % (22,2;42,6)
NIC1+	TVC non exposées au PVH <sup>(1)</sup>	5449	106	5436	211	50,1 % (35,9;61,4)	5466	174	5452	346	50,3 % (40,2;58,8)
	TVC <sup>(2)</sup>	8667	451	8682	577	21,7 % (10,7;31,4)	8694	579	8708	798	27,7 % (19,5;35,2)
Traitement cervical local	TVC non exposées au PVH <sup>(1)</sup>	5449	26	5436	83	68,8 % (50,0;81,2)	5466	43	5452	143	70,2 % (57,8;79,3)
	TVC <sup>(2)</sup>	8667	180	8682	240	24,7 % (7,4;38,9)	8694	230	8708	344	33,2 % (20,8;43,7)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe  
n = nombre de cas  
<sup>(1)</sup> TVC non exposées au PVH: inclut tous les sujets vaccinés (qui ont reçu au moins une dose du vaccin), ayant une cytologie normale et un test négatif pour l'ADN de 14 types de PVH oncogènes et une sérologie négative pour le PVH -16 et le PVH -18 lors de l'inclusion dans l'étude.  
<sup>(2)</sup> TVC: inclut tous les sujets vaccinés (qui ont reçu au moins une dose du vaccin)

### **2.3 Efficacité prophylactique contre les infections causées par des types de PVH oncogènes autres que les types 16 et 18**

Dans l'étude HPV-008, l'efficacité du vaccin contre 12 types de PVH oncogènes non inclus dans le vaccin (types 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) a été évaluée dans les cohortes ATP et TVC-1.

Lors de l'analyse finale de l'étude, l'efficacité statistiquement significative du vaccin contre les NIC2+ pour tous les types de PVH combinés (types 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) à l'exclusion du PVH de types 16 et 18 a été démontré avec 54,0 % (IC à 96,1 % : 34,0;68,4) dans la cohorte ATP et de 46,0 % (IC à 96,1 % : 27,0;60,3) dans la cohorte TVC-1. Lors de l'analyse de fin d'étude, l'efficacité du vaccin contre les NIC2+ pour tous les types de

PVH combinés à l'exclusion du PVH de types 16 et 18 a été de 46,8 % (IC à 95 % : 30,7;59,4) dans la cohorte ATP et de 40,8 % (IC à 95 % : 25,5;53,1) dans la cohorte TVC-1.

Lors de l'analyse finale de l'étude, une efficacité statistiquement significative du vaccin contre les infections persistant pendant 6 mois et contre les NIC2+ a été observée pour chacun des types de PVH ci-dessous :

- infections persistant pendant 6 mois : types 31, 33, 45 dans la cohorte ATP; types 31, 33, 45, 51 dans la cohorte TVC-1.
- NIC2+ : types 31, 51, 58 dans la cohorte ATP; types 31, 33, 35, 51 dans la cohorte TVC-1.

Lors de l'analyse de fin d'étude, un nombre de cas plus élevé et une limite inférieure de l'IC à 95 % au-dessus de zéro ont été observés pour les PVH de types 31, 33, 45 et 51, à la fois pour les infections persistantes pendant 6 mois et les NIC2+ dans les cohortes ATP et TVC-1. Pour les NIC2+, une limite inférieure de l'IC à 95 % au-dessus de zéro a également été observée pour le PVH de type 39 dans la cohorte ATP et pour le PVH de type 66 dans la cohorte TVC-1.

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

L'efficacité de *Cervarix*<sup>TM</sup> a été évaluée dans une étude clinique de phase III randomisée en double aveugle (HPV-015) dans laquelle a été inclus un total de 5 777 femmes âgées de 26 ans et plus. Les femmes ayant des antécédents de maladie/infection à PVH pouvaient participer à cette étude qui a été menée en Amérique du Nord, en Amérique Latine, en Asie-Pacifique et en Europe. Une analyse intermédiaire a été effectuée une fois que tous les sujets avaient passé la visite d'étude du mois 48.

Les analyses principales d'efficacité ont été réalisées sur la cohorte ATP pour l'efficacité et sur la cohorte TVC.

L'efficacité du vaccin pour le critère d'évaluation principal combiné (infection persistant pendant 6 mois et/ou NIC1+) associée au PVH-16/18 est présentée dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 4 : Efficacité du vaccin contre les infections persistant pendant 6 mois et/ou les NIC1+ associées au PVH-16/18 dans les cohortes ATP et TVC**

Critère d'évaluation PVH-16/18	ATP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	<i>Cervarix</i> <sup>TM</sup>	Contrôle	Efficacité (%) (IC à 97,7 %)	<i>Cervarix</i> <sup>TM</sup>	Contrôle	Efficacité (%) (IC à 97,7 %)
	N=1 898	N=1 854		N=2 772	N=2 779	
	n	n	n	n		
IP 6M et/ou NIC1+	7	36	81,1 % (52,1; 94,0)	90	158	43,9 % (23,9; 59,0)
IP 6M et/ou NIC1+ (AAT PVH)	7	36	81,1 % (52,1; 94,0)	89	155	43,5 % (23,1; 58,7)

N= nombre de sujets dans chaque groupe

n= nombre de sujets ayant rapporté au moins un événement dans chaque groupe

AAT PVH = algorithme d'attribution du type de PVH

IP 6M = infection persistant pendant 6 mois

NIC1+ = NIC1, NIC2, NIC3, AIS (adénome *in situ*) ou ICC (cancer invasif du col de l'utérus)

IC = intervalle de confiance

<sup>(1)</sup> 3 doses de vaccin, ADN négatif et séronégatif au mois 0 et ADN négatif au mois 6 pour le type de PVH pertinent (PVH-16 et/ou PVH-18)

<sup>(2)</sup> au moins une dose de vaccin, quel que soit le statut ADN PVH et le statut sérologique au mois 0. Inclut 15 % de sujets ayant des antécédents de maladie/infection à PVH.

Dans la cohorte ATP, l'efficacité du vaccin contre les infections persistant pendant 6 mois a été de 79,1 % (IC à 97,7 % [27,6;95,9] pour le PVH-31 et de 76,9 % (IC à 97,7 % [18,5; 95,6] pour le PVH-45.

#### Efficacité clinique contre l'infection anale prévalente chez les femmes âgées de 18 à 25 ans

L'étude HPV-009 a évalué l'efficacité du vaccin contre l'infection anale prévalente lors de la visite d'étude à 4 ans. L'efficacité du vaccin contre les PVH-16/18 et contre les types PVH-31/33/45 non inclus dans le vaccin est présentée dans le Tableau 5. L'infection cervicale chez une même femme à la même visite a été évaluée à titre de comparaison.

**Tableau 5 : Efficacité contre l'infection prévalente de l'anus et du col de l'utérus associée aux PVH-16/18 et PVH-31/33/45 dans l'étude HPV-009**

		Nombre de femmes	Nombre d'infections PVH-16/18	Efficacité du vaccin contre les PVH-16/18 (IC à 95 %)		Nombre de femmes	Nombre d'infections PVH-31/33/45	Efficacité du vaccin contre les PVH-31/33/45 (IC à 95 %)
<b>Cohorte totale*</b>	<b>Anus</b>							
	<b>Groupe PVH</b>	2103	47	62,0 % (47,1 ; 73,1)	<b>Groupe PVH</b>	2103	55	49,4 % (30,3 ; 63,6)
	<b>Groupe témoin</b>	2107	124		<b>Groupe témoin</b>	2107	109	
	<b>Col de l'utérus</b>							
	<b>Groupe PVH</b>	2103	40	76,4 % (67,0 ; 83,5)	<b>Groupe PVH</b>	2103	76	45,2 % (27,7 ; 58,7)
	<b>Groupe témoin</b>	2107	170		<b>Groupe témoin</b>	2107	139	
<b>Cohorte restreinte**</b>	<b>Anus</b>							
	<b>Groupe PVH</b>	1003	8	83,6 % (66,7 ; 92,8)	<b>Groupe PVH</b>	1629	31	61,8 % (42,8 ; 75,0)
	<b>Groupe témoin</b>	986	48		<b>Groupe témoin</b>	1684	84	
	<b>Col de l'utérus</b>							
	<b>Groupe PVH</b>	1003	10	87,9 % (77,4 ; 94,0)	<b>Groupe PVH</b>	1629	49	51,3 % (31,9 ; 65,5)
	<b>Groupe témoin</b>	986	81		<b>Groupe témoin</b>	1684	104	
<p>Groupe PVH : groupe de traitement ayant reçu le vaccin <i>Cervarix</i><sup>TM</sup>            Groupe témoin : groupe de traitement ayant reçu le vaccin <i>Havrix</i><sup>TM</sup> modifié (vaccin contre l'hépatite A)            *La cohorte totale inclut l'ensemble des femmes pour lesquelles des prélèvements anaux sont disponibles            **La cohorte restreinte pour l'efficacité contre les infections PVH-16/18 inclut les sujets issus de la cohorte totale sans signe d'une infection PVH-16 et PVH-18 prévalente du col de l'utérus ou d'anticorps PVH-16 et PVH-18 avant la vaccination, et ayant reçu trois doses de vaccin contre le PVH ou de vaccin témoin. La cohorte restreinte pour l'efficacité contre les PVH-31/33/45 inclut les femmes issues de la cohorte totale sans signe d'une infection PVH-31/33/45 prévalente du col de l'utérus avant la vaccination, et ayant reçu trois doses de vaccin contre le PVH ou de vaccin témoin.</p>								

### Réponse immunitaire induite par le vaccin

La réponse immunitaire contre les PVH-16 et PVH-18 a été mesurée par un test ELISA utilisant des références spécifiques à chaque type et pour lequel une forte corrélation avec les tests de neutralisation a été démontrée (y compris avec le test de neutralisation des pseudovirus développé par le US National Cancer Institute). Une transsudation d'anticorps sériques au niveau de la muqueuse cervicale a été démontrée dans des essais cliniques. L'immunogénicité induite par trois doses de *Cervarix*<sup>TM</sup> a été évaluée chez plus de 5000 femmes âgées de 9 à 55 ans et chez plus de 800 hommes âgés de 10 à 18 ans. Dans les essais cliniques, plus de 99% des sujets qui étaient initialement séronégatifs ont séroconverti à la fois au PVH-16 et au PVH-18 un mois après la troisième injection. La moyenne géométrique des titres (MGT) d'IgG induits par le vaccin était nettement supérieure à celle observée chez les femmes qui avaient précédemment présenté une infection naturelle avec le PVH mais qui avaient éliminé cette infection. Les titres d'anticorps induits par la

vaccination étaient similaires chez les sujets initialement séronégatifs ou initialement séropositifs.

### **Immunogénicité chez les femmes de 15 à 25 ans**

Dans l'étude HPV-001/007, la réponse immunitaire contre les PVH-16 et PVH-18 a été évaluée pendant une période allant jusqu'à 76 mois après la première dose chez des femmes âgées de 15 à 25 ans au moment de la vaccination.

Dans l'étude HPV-023, cette réponse immunitaire a continué à être évaluée jusqu'à 9,4 ans après la première dose dans un sous-groupe de la population de l'étude HPV-001/007. Dans cette étude HPV-023, 100% des femmes se sont avérées séropositives aux PVH-16 et PVH-18, par la méthode ELISA ou le test de neutralisation des pseudovirions (pseudovirion-based neutralizing assay, PBNA), jusqu'à 9,4 ans après la première vaccination.

Les moyennes géométriques des titres (MGT) d'IgG induits par le vaccin contre les PVH-16 et PVH-18 ont atteint un pic au mois 7 avant de diminuer jusqu'à atteindre un plateau à compter du mois 18 sans autre diminution notable jusqu'à la fin de la période de suivi (mois 113). Au mois 113, les MGT pour les PVH-16 et PVH-18 étaient toujours au moins 10 fois supérieures aux titres observés chez les femmes ayant précédemment présenté une infection PVH mais qui avaient éliminé cette infection (infection naturelle) et 100% des femmes étaient séropositives aux deux antigènes.

Dans l'étude HPV-008, l'immunogénicité jusqu'au mois 48 a été comparable à celle observée dans l'étude HPV-001/007. Un profil cinétique comparable a été observé avec les anticorps neutralisants.

### **Extrapolation de l'efficacité de *Cervarix*<sup>TM</sup> démontrée chez les sujets de 15 à 25 ans à d'autres groupes d'âge**

Dans une analyse combinée (études HPV-029, HPV-030 et HPV-048), le taux de séroconversion pour le PVH de type 16 et de type 18 a été respectivement de 99,7 % et de 100 % chez les fillettes âgées de 9 ans après la troisième dose (au mois 7), avec des MGT au moins 1,4 fois et 2,4 fois plus élevées que chez les jeunes filles âgées de 10 à 14 ans et 15 à 25 ans respectivement.

Dans deux études cliniques (HPV-012 et HPV-013) menées chez des fillettes âgées de 10 à 14 ans, tous les sujets ont séroconverti à la fois aux PVH de type 16 et de type 18 après la troisième injection (au mois 7), avec des MGT au moins deux fois plus élevées que chez les femmes âgées de 15 à 25 ans.

Dans une étude clinique en cours (HPV-070) menée chez des fillettes âgées de 9 à 14 ans recevant la vaccination selon un schéma en deux doses (0, 6 mois ou 0, 12 mois), une séroconversion pour les PVH de types 16 et 18 a été observée chez tous les sujets un mois après la seconde dose. La réponse immunitaire après deux doses chez les fillettes âgées de 9 à 14 ans a été non inférieure à la réponse immunitaire observée après trois doses chez les sujets âgés de 15 à 25 ans.

L'efficacité de *Cervarix*<sup>TM</sup> peut être déduite sur la base des données d'immunogénicité observée chez des fillettes vaccinées à l'âge de 9 à 14 ans.

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

Dans l'étude de phase III (HPV-015) menée chez des femmes âgées de 26 ans et plus, au temps d'évaluation du mois 48, c'est-à-dire 42 mois après la fin du schéma de vaccination complet, 100 % et 99,4 % respectivement des femmes qui étaient séronégatives au début de l'étude étaient toujours séropositives pour les anticorps contre le PVH-16 et le PVH-18. Les titres d'anticorps ont atteint un pic le mois 7, ils ont ensuite diminué progressivement jusqu'au mois 18 et se sont stabilisés pour atteindre un plateau jusqu'au mois 48.

Dans une autre étude clinique (HPV-014) menée chez des femmes âgées de 26 à 55 ans (N = 362), tous les sujets étaient séropositifs pour les PVH de types 16 et 18 après la troisième dose (au mois 7). Les MGT étaient plus faibles dans cette population que chez les sujets âgés de 15 à 25 ans. Cependant, tous les sujets sont restés séropositifs pour le PVH-16 et tous les sujets sauf un sont restés séropositifs pour le PVH-18 pendant toute la phase de suivi (jusqu'au mois 48), les taux d'anticorps étant maintenus à des niveaux nettement supérieurs à ceux observés après une infection naturelle.

### **Comparaison de l'immunogénicité de *Cervarix*<sup>TM</sup> et de Gardasil**

#### **Chez les jeunes filles âgées de 9 à 14 ans**

Dans une étude comparative incluant Gardasil (étude HPV-071), menée chez des jeunes filles âgées de 9 à 14 ans, la supériorité de la réponse immunitaire induite par *Cervarix*<sup>TM</sup> administré selon un schéma à 2 doses (0 et 6 mois) comparé à celui de Gardasil administré selon un schéma à 2 doses (0 et 6 mois) ainsi que le schéma standard à 3 doses (0, 2, 6 mois) a été démontrée tant pour le PVH-16 que pour le PVH-18 par ELISA (Tableau 6).



**Tableau 6 : Evaluation de la supériorité de la réponse immunitaire anti-PVH-16 et anti-PVH-18 pour Cervarix<sup>TM</sup> (schéma à 2 doses 0, 6 mois) par rapport à Gardasil (schéma à 2 doses 0, 6 mois et schéma 3 à doses 0, 2, 6 mois) un mois et six mois après la dernière dose (cohorte vaccinée totale)**

	Anticorps	N	GMT	N	GMT	Rapport des MGT (Cervarix <sup>TM</sup> / Gardasil) IC à 95 % (LI ; LS)
Mois 7		Cervarix <sup>TM</sup> 0,6 mois		Gardasil 0,6 mois		
	Anti-PVH-16	357	8256	353	4886	1,7 (1,5 ; 1,9)
	Anti-PVH-18	357	5268	353	1166	4,5 (4,0 ; 5,1)
		Cervarix <sup>TM</sup> 0,6 mois		Gardasil 0,2,6 mois		
	Anti-PVH-16	357	8256	351	4789	1,7 (1,5 ; 1,9)
	Anti-PVH-18	357	5268	351	1636	3,2 (2,8 ; 3,7)
Mois 12		Cervarix <sup>TM</sup> 0,6 mois		Gardasil 0,6 mois		
	Anti-PVH-16	355	2217	347	1260	1,8 (1,5 ; 2,0)
	Anti-PVH-18	355	1296	347	261	5,0 (4,3 ; 5,7)
		Cervarix <sup>TM</sup> 0,6 mois		Gardasil 0,2,6 mois		
	Anti-PVH-16	355	2217	348	1567	1,4 (1,2 ; 1,6)
	Anti-PVH-18	355	1296	348	469	2,8 (2,4 ; 3,2)

MGT = moyenne géométrique des titres d'anticorps par ELISA

N = nombre de sujets pour lesquels des résultats étaient disponibles après la vaccination

IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 % pour le rapport des MGT (modèle Anova – variance poolée) ;

LI = limite inférieure, LS = limite supérieure ; valeur de p = 0,0001

L'association entre les taux d'anticorps et l'efficacité clinique n'est pas totalement élucidée.

#### Chez les femmes âgées de 18 à 45 ans

Dans une étude de non-infériorité comparant Cervarix<sup>TM</sup> à Gardasil (étude HPV-010) chez des femmes âgées de 18 à 45 ans, la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par Cervarix<sup>TM</sup> a été démontrée pour les anticorps neutralisants contre le PVH-16 et le PVH-18 dans toutes les cohortes d'âges pendant une durée allant jusqu'à trois ans après la première vaccination (Tableau 7).

**Tableau 7 : Evaluation de la non-infériorité\* entre Cervarix<sup>TM</sup> et Gardasil en termes de titres d'anticorps neutralisants contre le PVH-16 et le PVH-18 au mois 7 et au mois 60 (ATP) dans l'étude HPV-010**

		Age (ans)	Cervarix <sup>TM</sup>		Gardasil		Rapport des MGT Cervarix <sup>TM</sup> /Gardasil IC à 97,6 % au mois 7 IC à 95 % au mois 60
			N	MGT (DE <sub>50</sub> )	N	MGT (DE <sub>50</sub> )	
Mois 7	PVH-16	18-26	104	36 792	103	10 053	3,7 (2,6 ; 5,2)
		27-35	90	23 908	85	4 958	4,8 (3,3 ; 7,1)
		36-45	96	17 301	83	7 634	2,3 (1,5 ; 3,4)
	PVH-18	18-26	118	16 487	131	2 258	7,3 (5,1 ; 10,4)
		27-35	102	9 502	101	1 043	9,1 (6,0 ; 13,9)
		36-45	110	9 845	91	1 439	6,8 (4,6 ; 10,)
Mois 60	PVH-16	18-26	35	4118	40	530	7,8 (4,3 ; 14,0)
		27-35	43	1925	29	346	5,6 (3,0 ; 10,2)
		36-45	46	1784	47	765	2,3 (1,3 ; 4,3)
	PVH-18	18-26	39	1523	52	126	12,1 (6,6 ; 22,1)
		27-35	54	967	36	74	13,0 (7,6 ; 22,2)
		36-45	55	817	51	105	7,8 (4,5 ; 13,3)

DE<sub>50</sub> = dose estimée = dilution du sérum induisant une réduction de 50 % du signal par rapport à un contrôle sans sérum ; MGT = moyenne géométrique des titres d'anticorps.  
N = nombre de sujets pour lesquels des résultats étaient disponibles après la vaccination.  
La non-infériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC à 97,6 % ou de l'IC à 95 % était supérieure à 0,5.  
\* La supériorité de la réponse immunitaire induite par Cervarix<sup>TM</sup> a également été démontrée jusqu'au mois 60 pour les anticorps neutralisants contre le PVH-16 et le PVH-18 dans toutes les cohortes d'âges. L'association entre les taux d'anticorps et l'efficacité clinique n'est pas totalement élucidée.

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

Dans une étude clinique menée chez 120 patientes séropositives pour le VIH asymptomatiques âgées de 18 à 25 ans (60 sujets ayant reçu Cervarix<sup>TM</sup>), toutes les femmes étaient séropositives pour les PVH de types 16 et 18 après la troisième dose (au mois 7) et la séropositivité pour les PVH de types 16 et 18 a été maintenue jusqu'au mois 12. Les MGT semblent être plus faibles dans cette population que celles observées chez les sujets négatifs pour le VIH, mais elles ont été plus de 15 fois supérieures à la réponse à l'infection naturelle par le PVH et supérieures ou égales au niveau des MGT pour lesquels une efficacité maintenue a été démontrée.

Cervarix<sup>TM</sup> a été généralement bien toléré chez les femmes âgées de 18 à 25 ans infectées par le VIH pendant une durée allant jusqu'à six mois après la dernière dose du vaccin et pendant la période de 12 mois de l'étude, le vaccin n'a pas influé sur le taux de CD4+, le taux d'ARN VIH et le stade clinique de l'infection par le VIH.

### **Immunogénicité chez les hommes âgés de 10 à 18 ans**

L'immunogénicité chez les hommes a été évaluée au cours de 2 études cliniques : HPV-011 (N = 173) et HPV-040 (N = 556). Les données ont révélé une immunogénicité comparable entre les hommes et les femmes. Dans l'étude HPV-011, tous les sujets étaient séropositifs pour les PVH-16 et 18 et les taux des MGT étaient non inférieurs à ceux observés chez les femmes âgées de 15 à 25 ans dans l'étude HPV-012.

## Pharmacocinétique

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

## Essais cliniques

Voir rubrique « Pharmacodynamique ».

## Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues d'études conventionnelles de pharmacologie portant sur la sécurité, de toxicologie à dose unique et répétée, de tolérance locale, de fertilité, de toxicité embryo-fœtale et postnatale (jusqu'à la fin de la période d'allaitement), n'ont pas révélé de risque particulier pour l'être humain.

## DONNEES PHARMACEUTIQUES

### Liste des excipients

Chlorure de sodium, phosphate monosodique dihydraté, eau pour préparations injectables.

### Incompatibilités

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

### Durée de conservation

La date de péremption est indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage.

### Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (+2°C – +8°C). Ne pas congeler.

Le vaccin doit être conservé dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

*Cervarix<sup>TM</sup>* doit être administré dès que possible après avoir été sorti du réfrigérateur.

Cependant, les données des études de stabilité indiquent que *Cervarix<sup>TM</sup>* présenté en flacons monodose reste stable et qu'il peut être administré s'il a été conservé en-dehors du réfrigérateur pendant trois jours au maximum à une température comprise entre 8°C et 25°C ou pendant un jour au maximum à une température comprise entre 25°C à 37°C.

Après la première ouverture du flacon multidose, il est recommandé d'utiliser le vaccin immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, le vaccin doit être conservé au réfrigérateur (+2°C – +8°C). S'il n'est pas utilisé dans les 6 heures, il doit être jeté.

### Nature et contenu de la présentation

0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc butyle) avec ou sans aiguille.

0,5 ml de suspension en flacon (verre de type I) avec bouchon (caoutchouc butyle).

1 ml de suspension en flacon (verre de type I) avec bouchon (caoutchouc butyle).

*Cervarix<sup>TM</sup>* se présente sous forme de suspension blanche trouble. Pendant la conservation, la suspension peut présenter un léger dépôt blanc avec un surnageant transparent incolore.

### Mode d'emploi/de manipulation

Un fin dépôt blanc avec un surnageant transparent incolore peut être observé lors de la conservation de la seringue ou du flacon. Cela ne constitue pas un signe de détérioration. Avant administration, le contenu de la seringue ou du flacon doit être inspecté visuellement avant et après agitation pour détecter la présence de toute particule étrangère et/ou toute altération de l'aspect physique. Au cas où l'un ou l'autre serait observé, le vaccin doit être jeté.

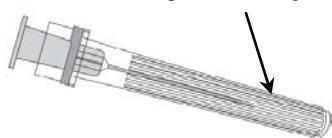
Bien agiter avant l'emploi.

Lors de l'utilisation d'un flacon multidose, chaque dose de 0,5 ml doit être prélevée en utilisant une aiguille et une seringue stériles; des précautions doivent être prises pour éviter la contamination du contenu.

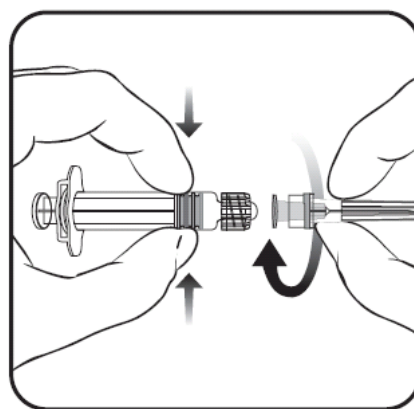
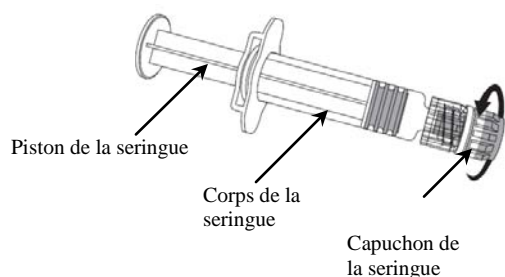
### Instructions pour l'administration du vaccin présenté en seringue préremplie

#### **Aiguille**

Capuchon de l'aiguille



#### **Seringue**



1. Tout en tenant le **corps** de la seringue d'une main (éviter de tenir le piston), dévisser le capuchon de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
2. Pour fixer l'aiguille à la seringue, insérer l'aiguille dans la seringue et la faire tourner dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que vous sentiez qu'elle est bien fixée (voir l'illustration).
3. Retirer le capuchon de l'aiguille, qui peut parfois être légèrement rigide.
4. Administrer le vaccin.

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles dans chaque pays.

***Cervarix, Twinrix et Havrix* sont des noms de marque des sociétés du groupe GSK.**

**Version number: GDS024/IPI019/ Date of issue: 02/Mar/15**

**©2015 GSK group of companies**

**Manufacturer:**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
89, rue de l'Institut - 1330 Rixensart  
Belgium

Tel: (32) 2 656 81 11 Fax: (32) 2 656 80 00

\* year of creation/update of the artwork