

## **INTERNATIONAL PRODUCT INFORMATION**

**Cervarix**  
**Vaccin Papillomavirus Humain Types 16 et 18 (Recombinant, avec adjuvant AS04)**

## COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Suspension injectable.

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*)

## INFORMATIONS CLINIQUES

### Indications

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

### **Contre-indications**

Cervarix 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 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 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.

Comme pour les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, Cervarix 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 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 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 on dispose de données (voir *Pharmacodynamique*), il n'existe pas de données relatives à l'administration de Cervarix 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 peut être co-administré avec les vaccins suivants: vaccin antidiphthérique, antitétanique et anticoquelucheux acellulaire au contenu antigénique réduit (dTca), vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) et vaccin dTca-VPI combiné; vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugué à l'anatoxine tétanique (MenACWY-TT); 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 et de Twinrix (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 seul. Si Cervarix 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 avaient pris des contraceptifs hormonaux. Rien n'indique que l'utilisation de contraceptifs hormonaux a un effet sur l'efficacité de Cervarix.

### 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 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 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 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 chez des femmes qui allaitent et l'effet sur leurs enfants n'a pas été évaluée dans des essais cliniques.

Cervarix 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 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 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 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 pseudovirions). 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 anamnesticque 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 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	Cervarix 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		Contrôle		% Efficacité (96,1% CI)	Cervarix		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>	7 344	2	7 312	10	80,0% (0,3;98,1)	7 338	2	7 305	24	91,7% (66,6;99,1)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	8 040	2	8 080	22	90,9% (60,8;99,1)	8 068	2	8 103	40	95,0% (80,7;99,4)
NIC2+	ATP <sup>(1)</sup>	7 344	4	7 312	56	92,9% (79,9;98,3)	7 338	5	7 305	97	94,9% (87,7;98,4)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	8 040	5	8 080	91	94,5% (86,2;98,4)	8 068	6	8 103	135	95,6% (90,1;98,4)
NIC1+	ATP <sup>(1)</sup>	7 344	8	7 312	96	91,7% (82,4;96,7)	7 338	12	7 305	165	92,8% (87,1;96,4)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	8 040	11	8 080	135	91,8% (84,5;96,2)	8 068	15	8 103	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>	7 344	0	7 312	8	100% (36,4;100)	7 338	0	7 305	22	100% (81,8;100)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	8 040	0	8 080	20	100% (78,1;100)	8 068	0	8 103	38	100% (89,8;100)
NIC2+	ATP <sup>(1)</sup>	7 344	1	7 312	53	98,1% (88,4;100)	7 338	1	7 305	92	98,9% (93,8;100)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	8 040	2	8 080	87	97,7% (91,0;99,8)	8 068	2	8 103	128	98,4% (94,3;99,8)
NIC1+	ATP <sup>(1)</sup>	7 344	2	7 312	90	97,8% (91,4;99,8)	7 338	3	7 305	154	98,1% (94,3;99,6)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	8 040	5	8 080	128	96,1% (90,3;98,8)	8 068	6	8 103	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 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		Contrôle		% Efficacité (96,1 % CI)	Cervarix		Contrôle		% Efficacité (95 % CI)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
NIC3+	TVC non exposées au PVH <sup>(1)</sup>	5 449	3	5 436	23	87,0 % (54,9;97,7)	5 466	3	5 452	44	93,2 % (78,9;98,7)
	TVC <sup>(2)</sup>	8 667	77	8 682	116	33,4 % (9,1;51,5)	8 694	86	8 708	158	45,6 % (28,8;58,7)
NIC2+	TVC non exposées au PVH <sup>(1)</sup>	5 449	33	5 436	110	70,2 % (54,7;80,9)	5 466	61	5 452	172	64,9 % (52,7;74,2)
	TVC <sup>(2)</sup>	8 667	224	8 682	322	30,4 % (16,4;42,1)	8 694	287	8 708	428	33,1 % (22,2;42,6)
NIC1+	TVC non exposées au PVH <sup>(1)</sup>	5 449	106	5 436	211	50,1 % (35,9;61,4)	5 466	174	5 452	346	50,3 % (40,2;58,8)
	TVC <sup>(2)</sup>	8 667	451	8 682	577	21,7 % (10,7;31,4)	8 694	579	8 708	798	27,7 % (19,5;35,2)
Traitement cervical local	TVC non exposées au PVH <sup>(1)</sup>	5 449	26	5 436	83	68,8 % (50,0;81,2)	5 466	43	5 452	143	70,2 % (57,8;79,3)
	TVC <sup>(2)</sup>	8 667	180	8 682	240	24,7 % (7,4;38,9)	8 694	230	8 708	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 démontrée 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 a été évaluée dans une étude clinique de phase III randomisée en double aveugle (HPV-015) dans laquelle a été inclus un total de 5 778 femmes âgées de 26 à 72 ans (médiane : 37,0 ans). Cette étude a été menée en Amérique du Nord, en Amérique Latine, en Asie-Pacifique et en Europe. L'analyse finale a été effectuée à la fin de l'étude, 7 ans après l'administration de la première dose de Cervarix.

Le critère d'évaluation principal combinait un critère d'évaluation virologique et un critère d'évaluation histopathologique : infection associée au PVH-16/18 persistant pendant 6 mois et/ou NIC1+. Les analyses principales d'efficacité ont été réalisées sur la cohorte ATP pour l'efficacité et sur la cohorte TVC, qui incluait un sous-groupe composé d'une proportion allant jusqu'à 15 % de femmes ayant des antécédents de maladie ou d'infection à PVH.

L'efficacité du vaccin à la fin de l'étude est présentée dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 4 – Efficacité du vaccin à la fin de l'étude HPV-015**

Critère d'évaluation	ATP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Contrôle	Efficacité (%) (IC à 96,2 %)	Cervarix	Contrôle	Efficacité (%) (IC à 96,2 %)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
<b>PVH-16/18</b>						
IP6M et/ou NIC1+	7/1 852	71/1 818	90,5 % (78,6 ; 96,5)	93/2 768	209/2 778	56,8 % (43,8 ; 67,0)
IP6M	6/1 815	67/1 786	91,4 % (79,4 ; 97,1)	74/2 762	180/2 775	60,0 % (46,4 ; 70,4)
ASC-US+	3/1 852	47/1 818	93,8 % (79,9 ; 98,9)	38/2 727	114/2 732	67,3 % (51,4 ; 78,5)
<b>Efficacité croisée</b>						
PVH-31 IP6M	10/2 073	29/2 090	65,8 % (24,9 ; 85,8)	51/2 762	71/2 775	29,0 % (<0 ; 52,5)
PVH-45 IP6M	9/2 106	30/2 088	70,7 % (34,2 ; 88,4)	22/2 762	60/2 775	63,9 % (38,6 ; 79,6)
PVH-31 ASC-US+	5/2 117	23/2 127	78,4 % (39,1 ; 94,1)	34/2 727	55/2 732	38,7 % (2,0 ; 62,3)
PVH-45 ASC-US+	5/2 150	23/2 125	78,7 % (40,1 ; 94,1)	13/2 727	38/2 732	66,1 % (32,7 ; 84,1)
N = nombre de sujets dans chaque groupe n = nombre de sujets ayant rapporté au moins un événement dans chaque groupe IP 6M = infection persistant pendant 6 mois IC = intervalle de confiance ASC-US = atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (cytologie a normale) <sup>(1)</sup> 3 doses de vaccin, ADN négatif et séronégatif au mois 0 (sauf mention contraire) 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 (sauf mention contraire) au mois 0. Inclut 15 % de sujets ayant des antécédents de maladie/infection à PVH						

**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>	2 103	47	62,0 % (47,1 ; 73,1)	<b>Groupe PVH</b>	2 103	55	49,4 % (30,3 ; 63,6)
	<b>Groupe témoin</b>	2 107	124		<b>Groupe témoin</b>	2 107	109	
	<b>Col de l'utérus</b>							
	<b>Groupe PVH</b>	2 103	40	76,4 % (67,0 ; 83,5)	<b>Groupe PVH</b>	2 103	76	45,2 % (27,7 ; 58,7)
	<b>Groupe témoin</b>	2 107	170		<b>Groupe témoin</b>	2 107	139	
<b>Cohorte restreinte**</b>	<b>Anus</b>							
	<b>Groupe PVH</b>	1 003	8	83,6 % (66,7 ; 92,8)	<b>Groupe PVH</b>	1 629	31	61,8 % (42,8 ; 75,0)
	<b>Groupe témoin</b>	986	48		<b>Groupe témoin</b>	1 684	84	
	<b>Col de l'utérus</b>							
	<b>Groupe PVH</b>	1 003	10	87,9 % (77,4 ; 94,0)	<b>Groupe PVH</b>	1 629	49	51,3 % (31,9 ; 65,5)
	<b>Groupe témoin</b>	986	81		<b>Groupe témoin</b>	1 684	104	
<p>Groupe PVH : groupe de traitement ayant reçu le vaccin Cervarix            Groupe témoin : groupe de traitement ayant reçu le vaccin Havrix modifié (vaccin contre l'hépatite A)            *La cohorte totale inclut l'ensemble des femmes pour lesquelles des prélèvements a naux 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 pseudovirions 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 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 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 peut être déduite sur la base des données d'immunogénicité observée chez des fillettes vaccinées à l'âge de 9 à 14 ans.

### **Durée de la réponse immunitaire 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, une séroconversion a été observée chez tous les sujets un mois après la troisième dose. Au temps d'évaluation du mois 84, c'est-à-dire 78 mois après la fin du schéma de vaccination complet, 99,3 % et 95,9 % 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 84.

Dans une autre étude clinique (HPV-014) menée chez des femmes âgées de 15 à 55 ans (229 âgées de 15 à 25 ans, 226 âgées de 26 à 45 ans et 211 âgées de 46 à 55 ans), toutes les femmes étaient séropositives pour les PVH de types 16 et 18 après la troisième dose (au mois 7). Les MGT étaient cependant plus faibles dans la population des 26-55 ans que chez les femmes âgées de 15 à 25 ans. Les sujets (142 âgés de 15 à 25 ans, 172 âgés de 26 à 45 ans et 156 âgés de 46 à 55 ans) qui ont terminé l'étude HPV-014 et qui avaient reçu le schéma à 3 doses ont été suivis pendant une période allant jusqu'à 10 ans dans l'étude d'extension HPV-060. Dix ans après l'administration de la première dose, 100 % des sujets du groupe des 15-25 ans, 99,2 % des sujets du groupe des 26-45 ans et 96,3 % des sujets du groupe des 46-55 ans étaient toujours séropositifs pour le PVH-16, tandis que 99,2 %, 93,7 % et 83,8 % des groupes respectifs étaient toujours séropositifs pour le PVH-18. Dans tous les groupes d'âge, les MGT sont demeurées 5 à 32 fois plus élevées pour le PVH-16 et 3 à 14 fois plus élevées pour le PVH-18 par rapport à celles induites chez les femmes ayant éliminé une infection naturelle.

### **Comparaison de l'immunogénicité de Cervarix 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 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 (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/ Gardasil) IC à 95 % (LI ; LS)
<b>Mois 7</b>		<b>Cervarix 0,6 mois</b>		<b>Gardasil 0,6 mois</b>		
	<b>Anti-PVH-16</b>	<b>357</b>	<b>8 256</b>	<b>353</b>	<b>4 886</b>	<b>1,7 (1,5 ; 1,9)</b>
	<b>Anti-PVH-18</b>	<b>357</b>	<b>5 268</b>	<b>353</b>	<b>1 166</b>	<b>4,5 (4,0 ; 5,1)</b>
		<b>Cervarix 0,6 mois</b>		<b>Gardasil 0,2,6 mois</b>		
	<b>Anti-PVH-16</b>	<b>357</b>	<b>8 256</b>	<b>351</b>	<b>4 789</b>	<b>1,7 (1,5 ; 1,9)</b>
	<b>Anti-PVH-18</b>	<b>357</b>	<b>5 268</b>	<b>351</b>	<b>1 636</b>	<b>3,2 (2,8 ; 3,7)</b>
<b>Mois 12</b>		<b>Cervarix 0,6 mois</b>		<b>Gardasil 0,6 mois</b>		
	<b>Anti-PVH-16</b>	<b>355</b>	<b>2 217</b>	<b>347</b>	<b>1 260</b>	<b>1,8 (1,5 ; 2,0)</b>
	<b>Anti-PVH-18</b>	<b>355</b>	<b>1 296</b>	<b>347</b>	<b>261</b>	<b>5,0 (4,3 ; 5,7)</b>
		<b>Cervarix 0,6 mois</b>		<b>Gardasil 0,2,6 mois</b>		
	<b>Anti-PVH-16</b>	<b>355</b>	<b>2 217</b>	<b>348</b>	<b>1 567</b>	<b>1,4 (1,2 ; 1,6)</b>
	<b>Anti-PVH-18</b>	<b>355</b>	<b>1 296</b>	<b>348</b>	<b>469</b>	<b>2,8 (2,4 ; 3,2)</b>
<p><b>MGT</b> = moyenne géométrique des titres d'anticorps par ELISA  <b>N</b> = nombre de sujets pour lesquels des résultats étaient disponibles après la vaccination  <b>IC à 95 %</b> = intervalle de confiance à 95 % pour le rapport des MGT (modèle Anova – variance poolée) ;  <b>LI</b> = limite inférieure, <b>LS</b> = limite supérieure ; valeur de p = 0,0001  L'association entre les taux d'anticorps et l'efficacité clinique n'est pas totalement élucidée.</p>						

Chez les femmes âgées de 18 à 45 ans

Dans une étude de non-infériorité comparant Cervarix à Gardasil (étude HPV-010) chez des femmes âgées de 18 à 45 ans, la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par Cervarix 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 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		Gardasil		Rapport des MGT Cervarix/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 ; 10,2)
Mois 60	PVH-16	18-26	35	4 118	40	530	7,8 (4,3 ; 14,0)
		27-35	43	1 925	29	346	5,6 (3,0 ; 10,2)
		36-45	46	1 784	47	765	2,3 (1,3 ; 4,3)
	PVH-18	18-26	39	1 523	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 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**

Deux études cliniques ont évalué la sécurité et l'immunogénicité de Cervarix :

1. Une étude menée chez 120 femmes infectées par le VIH, asymptomatiques et âgées de 18 à 25 ans (61 sujets ayant reçu Cervarix), en Afrique du Sud (HPV-020).
2. Une étude comparative de Cervarix et Gardasil, menée chez 257 femmes infectées par le VIH, asymptomatiques et âgées de 15 à 25 ans (129 sujets ayant reçu Cervarix), au Brésil, en Estonie, en Inde et en Thaïlande (HPV-019).

Dans les deux études, le taux de séroconversion au mois 7 parmi les sujets infectés par le VIH et ayant reçu Cervarix était de 100 % pour les deux antigènes. Dans l'étude HPV-019, le taux de séropositivité au mois 24 après la vaccination avec Cervarix était de 100 % pour les anticorps anti-PVH16 et > 96 % pour les anticorps anti-PVH18, le niveau de moyenne géométrique des concentrations (MGC) étant plus de 12 fois plus élevé que la réponse aux infections naturelles par le PVH. Dans les deux études, les MGC chez les sujets infectés par le VIH étaient plus faibles que chez les sujets négatifs pour le VIH. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Dans l'étude HPV-019, la supériorité de la réponse immunitaire (anticorps neutralisants) contre les antigènes du VPH-16 (rapport des MGT = 2,74 [IC à 95 % : 1,83-4,11]) et du VPH-18 (rapport des MGT = 7,44 [IC à 95 % : 4,79-11,54]) a été démontrée avec Cervarix par rapport à Gardasil, au mois 7 chez les sujets infectés par le VIH.

La réactogénicité et le profil de tolérance observés pour Cervarix chez les femmes infectées par le VIH étaient conformes au profil de tolérance observé chez les sujets sains (voir *Effets indésirables*).

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.

### **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 doit être administré dès que possible après avoir été sorti du réfrigérateur.

Cependant, les données des études de stabilité indiquent que Cervarix présenté en flacons monodose ou multidose 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) pour 2 doses.

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

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

## Incompatibilités

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

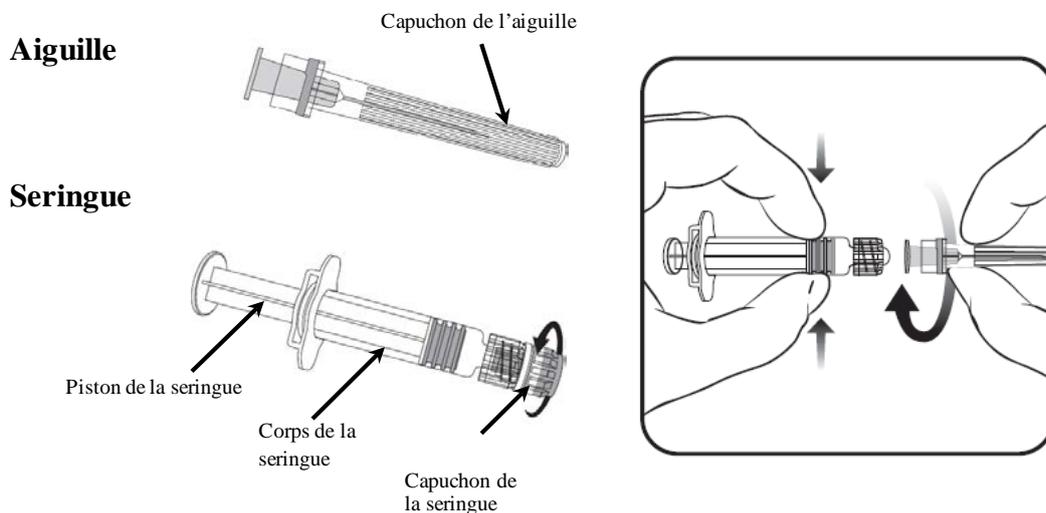
## Mode d'emploi/de manipulation

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



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.

**Gardasil est une marque déposée qui est détenue par MSD. Toutes les autres marques déposées sont détenues, en pleine propriété ou sous licence, par le groupe de sociétés GSK.**

**Version number: GDS027/IP1021/ Date of issue: 14 October 2019**

**©[year] GSK group of companies or its licensor**

**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

