Cervarix

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cervarix suspension injectable en seringue préremplie
Cervarix suspension injectable en flacon
Cervarix suspension injectable, multidose

Vaccin Papillomavirus Humain [Types 16, 18] (Recombinant, avec adjuvant, adsorbé)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0,5 ml) contient :

Protéine L1 de Papillomavirus Humain[1] de type 16[2,3,4]	20 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain[1] de type 18[2,3,4]	20 microgrammes

[1]Papillomavirus Humain = HPV

[2]avec adjuvant AS04 contenant :

3-*O*-desacyl-4'- monophosphoryl lipide A (MPL)[3]	50 microgrammes
[3]adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté ($Al(OH)_3$)	0,5 milligramme Al^{3+} au total

[4]Protéine L1 sous forme de pseudo particules virales non infectieuses produites par la technique de l'ADN recombinant avec un système d'expression utilisant le Baculovirus et les cellules Hi-5 Rix4446 dérivées de *Trichoplusia ni*.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.
Suspension trouble blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cervarix est un vaccin indiqué, à partir de l'âge de 9 ans, dans la prévention 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 et de l'anus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV). Voir rubriques 4.4 et 5.1 pour des informations importantes concernant les données soutenant cette indication.

Cervarix doit être administré selon les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le schéma de vaccination dépend de l'âge du sujet.

Age au moment de la première injection	Vaccination et schéma
De 9 à 14 ans inclus*	Deux doses de 0,5 ml chacune. La deuxième dose est administrée entre 5 et 13 mois après la première dose
A partir 15 ans et plus	Trois doses de 0,5 ml chacune à 0, 1, 6 mois**

* Si la deuxième dose de vaccin est administrée avant le 5ème mois suivant la première dose, une troisième dose doit toujours être administrée.
** Si une flexibilité est nécessaire dans le schéma vaccinal, la deuxième dose peut être administrée entre 1 mois et 2,5 mois après la première dose et la troisième dose entre 5 et 12 mois après la première dose.

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie (voir rubrique 5.1).

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

Population pédiatrique (enfants âgés de moins de 9 ans)

Cervarix n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 9 ans, les données de tolérance et d'immunogénicité étant limitées dans cette population.

Mode d'administration

Cervarix doit être administré par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne (voir aussi rubriques 4.4 et 4.5).

Cervarix ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique. Il n'existe pas de donnée disponible sur l'administration de Cervarix par voie sous-cutanée (voir rubrique 4.4).

Si Cervarix est co-administré avec un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés en des sites d'injection différents (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

L'administration de Cervarix doit être différée chez les sujets souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère. Cependant la présence d'une infection mineure telle qu'un rhume n'est pas une contre-indication à la vaccination.

Ce vaccin ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique.
Il n'existe pas de donnée disponible sur l'administration de Cervarix par voie sous-cutanée.

Comme avec les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, Cervarix doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation, en raison du risque de saignement qui peut survenir lors de l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets.

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

Cervarix protège uniquement contre les maladies dues aux HPV de types 16 et 18 et dans une certaine mesure contre les maladies provoquées par certains autres types d'HPV oncogènes apparentés (voir rubrique 5.1). Par conséquent, les mesures appropriées de précaution vis-à-vis des maladies sexuellement transmissibles doivent continuer à être prises.

Ce vaccin doit être utilisé uniquement en prévention et n'a pas d'effet sur les infections HPV en cours ni sur des maladies cliniques préexistantes dues aux HPV. Ce vaccin n'a pas démontré d'effet thérapeutique. Le vaccin n'est donc pas indiqué pour le traitement du cancer du col de l'utérus ou des néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN). Il n'est pas non plus destiné à prévenir la progression d'autres lésions préexistantes associées aux HPV ou d'autres infections déjà présentes dues aux HPV vaccinaux ou non vaccinaux (voir rubrique 5.1 « Efficacité contre l'infection par HPV 16/18 chez les femmes ayant une infection prouvée par HPV 16 ou HPV 18 à l'entrée dans l'étude. »).

La vaccination ne remplace pas le dépistage en routine du cancer du col de l'utérus. Etant donné qu'aucun vaccin n'est efficace à 100% et que Cervarix ne protège pas contre tous les types d'HPV, ou contre les infections déjà existantes dues aux HPV, le dépistage en routine du cancer du col de l'utérus reste très important et doit suivre les recommandations locales.

La durée de la protection n'a pas encore été totalement établie. Le calendrier et la nécessité de dose(s) de rappel n'ont pas été établis.

A l'exception des sujets asymptomatiques infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) pour lesquels des données d'immunogénicité sont disponibles (voir rubrique 5.1), il n'y a pas de données sur l'utilisation de Cervarix chez les sujets qui présentent une altération de la réponse immunitaire comme, par exemple, les sujets recevant un traitement immunosuppresseur. Comme avec les autres vaccins, une réponse immunitaire satisfaisante peut ne pas être obtenue chez ces sujets.

On ne dispose d'aucune donnée de tolérance, immunogénicité ou efficacité pour permettre l'interchangeabilité de Cervarix avec d'autres vaccins HPV.

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

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

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Dans toutes les études cliniques, les sujets qui avaient reçu des immunoglobulines ou des produits dérivés du sang au cours des 3 mois précédant la première dose de vaccin ont été exclus.

Utilisation avec d'autres vaccins

Cervarix peut être administré simultanément avec un vaccin combiné de rappel diphtérique (d), tétanique (T) et coquelucheux (acellulaire) avec ou sans valence poliomyélitique inactivée (P) (vaccins dTca, dTca-P), sans qu'il y ait d'interférence cliniquement pertinente avec la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes de l'un ou l'autre vaccin. Une tendance à une plus faible moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps anti-HPV-16 et anti-HPV-18 a été observée lors de l'administration séquentielle du vaccin combiné dTca-P puis un mois après de Cervarix comparativement à l'administration de Cervarix seul. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Cervarix peut également être administré de façon concomitante avec un vaccin méningococcique des sérogroupes A, C, W-135, Y conjugué à l'anatoxine tétanique (MenACWY-TT) ; avec un vaccin combiné contre l'hépatite A (vaccin inactivé) et contre l'hépatite B (ADNr) (Twinrix) ou avec un vaccin contre l'hépatite B (ADNr) (Engerix B).
L'administration concomitante de Cervarix et de Twinrix (vaccin Hépatite A/Hépatite B) n'a montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis des antigènes HPV et hépatite A. La moyenne géométrique des concentrations en anticorps anti-HBs a été significativement plus faible après cette administration simultanée, mais la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue étant donné que les taux de séroprotection sont restés inchangés. Le pourcentage de sujets ayant atteint une concentration en anticorps anti-HBs ≥ 10mUI/ml a été de 98,3% après vaccination concomitante et de 100% après vaccination par Twinrix seul. Des résultats similaires ont été observés lorsque Cervarix était administré de façon concomitante avec Engerix B avec 97,9 % des sujets qui atteignaient une concentration anti-HBs ≥ 10 mUI/ml comparé à 100 % des sujets lorsqu'Engerix B était administré seul.

Si Cervarix est co-administré avec un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés en des sites d'injection différents.

Utilisation avec des hormones contraceptives

Au cours des études cliniques, environ 60% des femmes ayant reçu Cervarix prenaient des contraceptifs hormonaux. Il n'a pas été démontré que la contraception hormonale a un impact sur l'efficacité de Cervarix.

Utilisation de traitements immunosuppresseurs systémiques

Voir rubrique 4.4.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude spécifique utilisant ce vaccin chez la femme enceinte n'a été réalisée. Les données recueillies chez les femmes enceintes dans le cadre de registres de grossesse, d'études épidémiologiques ou lors d'exposition accidentelle au cours des essais cliniques, sont insuffisantes pour conclure qu'il existe un risque d'issues défavorables de grossesse, y compris de fausse couche suite à une vaccination avec Cervarix.
Cependant lors du programme de développement clinique, un total de 10 476 grossesses a été rapporté incluant 5 387 femmes qui avaient reçu Cervarix. De manière générale, les proportions des issues de grossesse (par exemple nouveau-né normal, nouveau-né anormal incluant les anomalies congénitales, naissance prématurée et fausse-couche) ont été comparables, quel que soit le groupe vacciné, Cervarix ou autre.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité, la gestation, le développement embryonnaire ou foetal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter la vaccination par Cervarix pendant la grossesse. Les femmes enceintes ou essayant de le devenir, doivent être averties de reporter ou d'interrompre leur vaccination jusqu'à la fin de leur grossesse.

Allaitement

L'effet sur les nourrissons allaités de l'administration de Cervarix chez leurs mères n'a pas été évalué dans des études cliniques.

Cervarix ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques éventuels.

Fertilité

Il n'y a aucune donnée disponible sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, certains des effets mentionnés dans la rubrique 4.8 «Effets indésirables» peuvent affecter temporairement la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques, qui ont inclus des filles et des femmes âgées de 10 à 72 ans (parmi lesquelles 79,2% étaient âgées de 10 à 25 ans au moment de l'inclusion), 16 142 sujets de sexe féminin ont reçu Cervarix tandis que 13 811 sujets féminins ont reçu le produit contrôle. Ces sujets ont été suivis pendant toute la durée de l'étude pour détecter des événements indésirables graves. Dans un sous-groupe prédéfini de sujets (Cervarix = 8 130 versus contrôle = 5 786), les évènements indésirables ont été suivis durant les 30 jours suivant chaque injection.
Au cours de deux études cliniques incluant des hommes âgés de 10 à 18 ans, 2 617 hommes ont reçu Cervarix et ont fait l'objet d'une surveillance active afin d'évaluer la tolérance du vaccin.

L'effet indésirable le plus fréquemment observé après l'administration du vaccin a été une douleur au site d'injection survenue après administration de 78% de l'ensemble des doses. La majorité de ces effets a été d'intensité légère à modérée et de courte durée.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement liés à la vaccination ont été classés selon leur fréquence :

Les fréquences sont définies comme suit :
Très fréquent (≥ 1/10)
Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10)
Peu fréquent (≥ 1/1 000 et < 1/100)

Classe de système organe	Fréquence	Effets indésirables
Essais cliniques		
Infections et infestations	Peu fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Sensation vertigineuse
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Troubles gastro-intestinaux incluant nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Démangeaisons/prurit, éruption cutanée, 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, rougeur, gonflement, fatigue
	Fréquent	Fièvre (≥38°C)
	Peu fréquent	Autres réactions au site d'injection telles que induration, paresthésie locale
Après commercialisation		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inconnue*	Adénopathie
Affections du système immunitaire	Inconnue*	Réactions allergiques (incluant des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes), œdème de Quincke
Affections du système nerveux	Inconnue*	Syncope ou réaction vaso-vagale à l'injection, parfois accompagnées de mouvements tonico-cloniques (voir rubrique 4.4)

*Etant donné que ces événements ont été notifiés de manière spontanée, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de façon fiable.

Au cours des essais cliniques, le profil de tolérance observé chez les sujets avec une infection (antérieure ou en cours) par HPV a été semblable à celui observé chez les sujets qui avaient un test ADN négatif pour les HPV oncogènes ou qui étaient séronégatifs pour les anticorps anti-HPV 16 et anti-HPV 18.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, Vaccins Papillomavirus, code ATC : J07BM02

Mécanisme d'action

Cervarix est un vaccin recombinant non infectieux avec adjuvant, préparé à partir de pseudo particules virales (VLP pour Virus Like Particles) hautement purifiées de la principale protéine L1 de la capside des HPV oncogènes de types 16 et 18. Puisque les VLP ne contiennent pas d'ADN viral, elles ne peuvent ni infecter les cellules, ni se multiplier, ni provoquer de maladie. Les études chez l'animal ont montré que l'efficacité des vaccins VLP L1 résulte principalement d'une réponse immunitaire à médiation humorale.

Les HPV de types 16 et 18 sont estimés responsables d'environ 70% des cancers du col de l'utérus, 90% des cancers anaux, 70% des néoplasies intraépithéliales vaginales et vulvaires de haut grade liées à l'HPV et 78% des néoplasies intraépithéliales anales de haut grade (AIN 2/3) liées à l'HPV. D'autres types d'HPV oncogènes peuvent aussi être responsables d'environ 30% des cancers ano génitaux. Les HPV de types 45, 31 et 33 sont les 3 types d'HPV non vaccinaux les plus fréquemment identifiés dans les carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus (12,1%) et dans les adénocarcinomes (8,5%).

Le terme « lésions ano génitales précancéreuses » dans la rubrique 4.1 correspond aux néoplasies intraépithéliales cervicales de haut grade (CIN2/3), aux néoplasies intraépithéliales vulvaires de haut grade (VIN2/3), aux néoplasies intraépithéliales vaginales de haut grade (VaIN2/3) et aux néoplasies intraépithéliales anales de haut grade (AIN 2/3).

Etudes cliniques

Efficacité clinique chez des femmes âgées de 15 à 25 ans

L'efficacité de Cervarix a été évaluée dans deux études cliniques de phase II et III randomisées, contrôlées, en double aveugle, qui ont inclus un total de 19 778 femmes âgées de 15 à 25 ans.

L'étude de phase II (étude 001/007) a inclus seulement des femmes qui :

- avaient un test ADN négatif pour les HPV oncogènes des types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68
- étaient séronégatives pour HPV 16 et HPV 18 et
- avaient une cytologie normale

Le critère principal d'efficacité était l'infection incidente par HPV 16 et/ou HPV 18. L'infection persistante à 12 mois a été évaluée en tant que critère supplémentaire d'efficacité.

L'étude de phase III (étude 008) a inclus des femmes sans sélection préalable vis-à-vis de la présence d'une infection par HPV, c'est-à-dire sans tenir compte de leur cytologie et de leur statut HPV (sérologie ou test ADN) à l'inclusion.
Le critère principal d'efficacité était les CIN2+ associés à HPV 16 et/ou HPV 18 (HPV 16/18). Dans les essais cliniques, les néoplasies intraépithéliales (CIN) de grades 2 et 3 (CIN2/3) et l'adénocarcinome in situ (AIS) ont été utilisés comme marqueurs de substitution du cancer du col de l'utérus.
Les critères secondaires d'efficacité ont inclus l'infection persistante à 6 et à 12 mois.

Il a également été démontré que l'infection persistante durant au moins 6 mois est un marqueur de substitution pertinent du cancer du col de l'utérus chez les femmes âgées de 15 à 25 ans.

Efficacité prophylactique contre l'infection par HPV 16/18 dans la population non infectée par des HPV oncogènes

Les femmes (N=1 113) ont été vaccinées dans l'étude 001 et évaluées au plan de l'efficacité jusqu'au mois 27. Un sous-groupe de femmes (N=776) vaccinées dans l'étude 001 a été suivi dans l'étude 007 jusqu'à 6,4 ans (environ 77 mois) après la première dose (suivi moyen de 5,9 ans). Dans l'étude 001, il y a eu cinq cas d'infection persistante à 12 mois par HPV 16/18 (4 par HPV 16 ; 1 par HPV 18) dans le groupe contrôle et un cas par HPV 16 dans le groupe vaccin. Dans l'étude 007, l'efficacité de Cervarix contre les infections persistantes à 12 mois par HPV 16/18 a été de 100% (IC à 95% : 80,5 ; 100). Il y a eu seize cas d'infection persistante par HPV 16 et cinq cas d'infection persistante par HPV 18, tous dans le groupe contrôle.

Dans l'étude HPV-023, les sujets issus de la cohorte brésilienne (N=437) de l'étude 001/007 ont été suivis jusqu'à 8,9 ans en moyenne (écart-type de 0,4 ans) après la première dose. A la fin de l'étude, il n'y a eu aucun cas d'infection ou de lésions histopathologiques associées à l'HPV 16 ou à l'HPV 18 dans le groupe vacciné de l'étude HPV-023. Dans le groupe placebo, il y a eu 4 cas d'infection persistante à 6 mois et un cas d'infection persistante à 12 mois. L'étude n'avait pas la puissance pour démontrer une différence entre le vaccin et le placebo pour ces critères.

Efficacité prophylactique vis-à-vis des HPV 16 et 18 chez les femmes non infectées par HPV 16 et/ou HPV 18

Dans l'étude HPV-008, les analyses principales d'efficacité ont été conduites sur la cohorte « According to Protocol » (selon protocole) (cohorte ATP : incluant les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse, un test ADN négatif ainsi qu'une sérologie négative au mois 0 et un test ADN négatif au mois 6). Cette cohorte a inclus des femmes avec une cytologie normale ou de bas grade à l'inclusion et a seulement exclu les femmes avec une cytologie de haut grade (0,5% de la population totale). L'évaluation du nombre de cas pour la cohorte ATP a commencé au jour 1 suivant la troisième dose de vaccin.

Globalement, 74% des femmes incluses étaient naïves à la fois vis-à-vis de HPV 16 et HPV 18 (c'est-à-dire ADN négatives et séronégatives à l'inclusion).
Deux analyses de l'étude HPV-008 ont été réalisées : la première analyse, prédéfinie dans le protocole comme l'analyse primaire de l'étude a été faite lorsque 36 cas de CIN2+ associés à l'HPV 16/18 ont été confirmés dans la cohorte ATP et une seconde analyse réalisée en prenant en compte l'ensemble des données de fin d'étude.

L'efficacité du vaccin vis-à-vis du critère principal CIN2+ à la fin de l'étude est présentée dans le tableau 1. Dans une analyse supplémentaire, l'efficacité de Cervarix a été évaluée vis-à-vis des CIN3+ associées aux HPV 16/18.

Tableau 1 : Efficacité du vaccin contre les lésions de haut grade du col de l'utérus associées aux HPV 16/18 (cohorte ATP)

Critère HPV-16/18	**Cohorte ATP (1)**		
	Analyse de fin d'étude(3)		
	Cervarix (N = 7 338)	**Contrôle (N = 7 305)**	**Efficacité % (IC à 95%)**
	n(2)	**n**	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7 ; 98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6 ; 99,1)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe
n = nombre de cas
(1) ATP : inclut les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse (HPV 16 ou HPV 18), un test ADN négatif et une sérologie négative au mois 0 et un test ADN négatif au mois 6.
(2) incluant 4 cas de CIN2+ et 2 cas de CIN3+ dans lesquels un autre type d'HPV oncogène a été identifié dans la lésion en même temps qu'HPV 16 ou 18. Ces cas sont exclus dans l'analyse d'attribution des types d'HPV (voir sous le tableau).
(3) suivi moyen de 40 mois post dose 3

Dans l'analyse primaire, l'efficacité était de 92,9% (IC à 96,1%:79,9 ; 98,3) contre les CIN2+ et 80% (IC à 96,1%: 0,3 ; 98,1) contre les CIN3+. De plus, une efficacité du vaccin statistiquement significative a été démontrée contre les CIN2+ qu'elles soient associées à l'HPV 16 ou à l'HPV 18.

Pour les cas impliquant plusieurs types d'HPV, afin de distinguer le(s) type(s) d'HPV le(s) plus probablement responsable(s) de la lésion (attribution des types d'HPV), une analyse complémentaire a pris en compte les types d'HPV détectés par PCR (Polymerase Chain Reaction) dans au moins un des deux prélèvements cytologiques précédents, en plus des types détectés dans la lésion. Cette analyse post-hoc a exclu les cas (dans le groupe vaccin comme dans le groupe contrôle) qui n'ont pas été considérés comme étant imputables à des infections par HPV 16 ou HPV 18 acquises au cours de l'étude.
Sur la base de cette analyse post-hoc d'attribution des types d'HPV, il y a eu 1 cas de CIN2+ dans le groupe vaccin contre 92 cas dans le groupe contrôle (Efficacité 98,9% (IC à 95% : 93,8 ; 100)) et aucun cas de CIN3+ dans le groupe vaccin contre 22 cas dans le groupe contrôle (Efficacité 100% (IC à 95% : 81,8 ; 100)) à la fin de l'étude.

Dans l'analyse primaire, l'efficacité du vaccin vis-à-vis des CIN1 associés aux HPV 16/18 dans la cohorte ATP a été de 94,1% (IC à 96,1% : 83,4 ; 98,5). L'efficacité du vaccin vis-à-vis des CIN1+ associées aux HPV 16/18 dans la cohorte ATP a été de 91,7% (IC à 96,1% : 82,4 ; 96,7). A l'analyse de fin d'étude, l'efficacité du vaccin contre les CIN1 associées à l'HPV16/18 observée dans la cohorte ATP était de 92,8% (IC à 95% : 87,1 ; 96,4).

Dans l'analyse de fin d'étude, il y a eu 2 cas de VIN2+ ou VaIN2+ dans le groupe vacciné et 7 cas dans le groupe contrôle de la cohorte ATP, associés à l'HPV 16 ou à l'HPV 18. L'étude n'avait pas la puissance pour démontrer une différence entre le groupe vacciné et le groupe contrôle sur ces critères.

L'efficacité du vaccin dans la cohorte ATP à la fin de l'étude vis-à-vis des critères virologiques (infection persistante à 6 et à 12 mois) associés aux HPV 16/18 est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Efficacité du vaccin vis-à-vis des critères virologiques associés aux HPV 16/18 (cohorte ATP)

Critère HPV-16/18	Cohorte ATP (1)		
	Analyse de fin d'étude (2)		
	Cervarix (N = 7 338)	Contrôle (N = 7 305)	Efficacité % (IC à 95%)
	n/N	n/N	
Infection persistante à 6 mois	35/7 182	588/7 137	94,3% (92,0 ; 96,1)
Infection persistante à 12 mois	26/7 082	354/7 038	92,9% (89,4 ; 95,4)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe
n = nombre de cas
(1) ATP : inclut les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse (HPV 16 ou HPV 18), un test ADN négatif et une sérologie négative au mois 0, et un test ADN négatif au mois 6.
(2) suivi moyen de 40 mois post dose 3

Les résultats d'efficacité dans l'analyse primaire étaient de 94,3% (IC à 96,1% : 91,5 ; 96,3) contre l'infection persistante à 6 mois et 91,4% (IC à 96,1%: 89,4 ; 95,4) contre l'infection persistante à 12 mois.

Efficacité vis-à-vis d'HPV 16/18 chez les femmes ayant une infection prouvée par HPV 16 ou HPV 18 à l'inclusion dans l'étude.

Il n'a pas été démontré de protection contre la maladie due aux types d'HPV pour lesquels les sujets étaient ADN HPV positifs à l'inclusion dans l'étude. Cependant, les sujets qui étaient déjà infectés (test ADN HPV positif) avant la vaccination par l'un des types d'HPV du vaccin ont été protégés des manifestations cliniques dues à l'autre type d'HPV du vaccin.

Efficacité vis-à-vis des HPV 16 et 18 chez les femmes avec et sans infection ou maladie antérieure.

La population totale vaccinée (TVC : Total Vaccinated Cohort) a inclus tous les sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin, quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion. Cette cohorte a inclus des femmes avec ou sans infection par HPV en cours et/ou antérieure. L'évaluation du nombre de cas pour la population TVC a commencé au jour 1 suivant la première dose de vaccin.
L'évaluation de l'efficacité est inférieure dans la population TVC car cette cohorte inclut les femmes ayant des infections/lésions préexistantes, sur lesquelles Cervarix n'est pas supposé avoir un impact.
La population TVC est proche de la population générale des femmes de 15 à 25 ans.

L'efficacité du vaccin vis-à-vis des lésions cervicales de haut garde associées aux HPV 16/18 dans la population TVC à la fin de l'étude est présentée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Efficacité du vaccin vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade associées aux HPV 16/18 (population TVC).

Critère HPV-16/18	TVC(1)		
	Analyse de fin d'étude (2)		
	Cervarix (N = 8 694)	Contrôle (N = 8 708)	Efficacité % (IC à 95%)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6 ; 69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9 ; 62,2)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe
n = nombre de cas
(1) TVC : inclut tous les sujets vaccinés (ayant reçu au moins une dose de vaccin) quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion. Cette cohorte inclut des femmes ayant des infections/lésions préexistantes.
(2) suivi moyen de 44 mois post dose 1

L'efficacité du vaccin vis-à-vis des critères virologiques (infection persistante à 6 et à 12 mois) associés aux HPV 16/18 dans la population TVC à la fin de l'étude est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Efficacité du vaccin vis-à-vis des critères virologiques associés aux HPV 16/18 (population TVC).

Critère HPV-16/18	**TVC(1)**		
	Analyse de fin d'étude (2)		
	Cervarix	**Contrôle**	**Efficacité % (IC à 95%)**
	n/N	**n/N**	
Infection persistante 6 mois	504/8 863	1 227/8 870	60,9% (56,6;64,8)
Infection persistante 12 mois	335/8 648	767/8 671	57,5% (51,7;62,8)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe
n = nombre de cas
(1) TVC : inclut tous les sujets vaccinés (ayant reçu au moins une dose de vaccin) quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion.
(2) suivi moyen de 44 mois post dose 1

Impact global du vaccin sur le fardeau des maladies du col de l'utérus dues aux HPV

Dans l'étude HPV-008, l'incidence des lésions cervicales de haut grade a été comparée entre le groupe placebo et le groupe vaccin quel que soit le type d'ADN HPV dans la lésion. L'efficacité du vaccin a été démontrée vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade à la fin de l'étude dans les populations TVC et TVC-naïve (tableau 5).
La population TVC-naïve est un sous-groupe de la population TVC ; elle inclut les femmes qui, à l'inclusion, avaient une cytologie normale, un test ADN HPV négatif pour les 14 types d'HPV oncogènes et qui étaient séronégatives vis-à-vis d'HPV 16 et HPV 18.

Tableau 5 : Efficacité du vaccin vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade quel que soit le type d'ADN HPV dans la lésion.

	Analyse de fin d'étude (3)				
	Cervarix		**Contrôle**		**Efficacité % (IC à 95%)**
	N	**Cas**	**N**	**Cas**	
CIN2+					
TVC-naïve(1)	5 466	61	5 452	172	64,9% (52,7 ; 74,2)
TVC(2)	8 694	287	8 708	428	33,1% (22,2 ; 42,6)
CIN3+					
TVC-naïve(1)	5 466	3	5 452	44	93,2% (78,9 ; 98,7)
TVC(2)	8 694	86	8 708	158	45,6% (28,8 ; 58,7)

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe
(1) TVC-naïve : inclut tous les sujets vaccinés (ayant reçu au moins une dose de vaccin) qui, à l'inclusion, avaient une cytologie normale, un test ADN HPV négatif pour les 14 types d'HPV oncogènes et qui étaient séronégatifs vis-à-vis d'HPV 16 et HPV 18.
(2) TVC : inclut tous les sujets vaccinés (ayant reçu au moins une dose de vaccin) quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion.
(3) suivi moyen de 44 mois post dose 1

Dans l'analyse de fin d'étude, Cervarix a réduit les procédures d'excision cervicale (incluant les conisations à l'anse diathermique ou au bistouri et les procédures au laser) de 70,2% (IC à 95% : 57,8 ; 79,3) dans la population TVC-naïve et de 33,2% (IC à 95% : 20,8 : 43,7) dans la population TVC.

Efficacité due à une protection croisée

L’efficacité de Cervarix en terme de protection croisée vis-à-vis des critères histopathologiques et virologiques (infection persistante) a été évaluée dans l’étude HPV-008 pour les 12 types d’HPV oncogènes non vaccinaux. L’étude n’était assez puissante pour évaluer l’efficacité contre les maladies dues à un type d’HPV donné. L’analyse vis-à-vis du critère principal a été biaisée par de multiples co-infections dans les lésions CIN2+. Contrairement aux critères histopathologiques, les critères virologiques sont moins biaisés par des infections multiples.

Une protection croisée a été démontrée vis-à-vis des critères : infection persistante 6 mois et CIN2+ dans toutes les cohortes de l’étude pour HPV 31, 33 et 45.

L’efficacité du vaccin à la fin de l’étude vis-à-vis de l’infection persistante à 6 mois et des CIN2+ associées à chacun des types d’HPV oncogènes non vaccinaux est présentée dans le tableau 6 (cohorte ATP).

Tableau 6 : Efficacité du vaccin pour les types d’HPV oncogènes non vaccinaux.

ATP[1]						
Type d'HPV	Infection persistante à 6 mois			CIN2+		
	Cervarix	Contrôle	Efficacité % (IC à 95%)	Cervarix	Contrôle	Efficacité % (IC à 95%)
	n	n		n	n	
Types apparentés au HPV de type 16 (espèce A9)						
HPV-31	58	247	76,8% (69,0 ; 82,9)	5	40	87,5% (68,3 ; 96,1)
HPV-33	65	117	44,8% (24,6 ; 59,9)	13	41	68,3% (39,7 ; 84,4)
HPV-35	67	56	-19,8% (<0,0 ; 17,2)	3	8	62,5% (<0,0 ; 93,6)
HPV-52	346	374	8,3% (<0,0 ; 21,0)	24	33	27,6% (<0,0 ; 59,1)
HPV-58	144	122	-18,3% (<0,0 ; 7,7)	15	21	28,5% (<0,0 ; 65,7)
Types apparentés au HPV de type 18 (espèce A7)						
HPV-39	175	184	4,8% (<0,0 ; 23,1)	4	16	74,9% (22,3 ; 93,9)
HPV-45	24	90	73,6% (58,1 ; 83,9)	2	11	81,9% (17,0 ; 98,1)
HPV-59	73	68	-7,5% (<0,0 ; 23,8)	1	5	80,0% (<0,0 ; 99,6)
HPV-68	165	169	2,6% (<0,0 ; 21,9)	11	15	26,8% (<0,0 ; 69,6)
Autres types						
HPV-51	349	416	16,6% (3,6 ; 27,9)	21	46	54,4% (22,0 ; 74,2)
HPV-56	226	215	-5,3% (<0,0 ; 13,1)	7	13	46,1% (<0,0 ; 81,8)
HPV-66	211	215	2,3% (<0,0 ; 19,6)	7	16	56,4% (<0,0 ; 84,8)

n= nombre de cas
[1] ATP : inclut les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse, un test ADN négatif au mois 0 et au mois 6.
Les limites de l'intervalle de confiance (IC) encadrant les valeurs de l'efficacité du vaccin ont été calculées. Quand la valeur zéro est incluse, c'est-à-dire quand la limite inférieure de l'IC est <0, l'efficacité n'est pas considérée comme statistiquement significative.

L'efficacité vis-à-vis des CIN3 a seulement été démontrée pour l'HPV-31 et il n'y avait aucune preuve de protection vis-à-vis des AIS quel que soit le type d'HPV.

Efficacité clinique chez des femmes âgées de 26 ans et plus

L'efficacité de Cervarix a été évaluée dans un essai clinique en double aveugle, randomisé de Phase III (HPV-015) qui a inclus un total de 5 778 femmes âgées de 26 à 72 ans (médiane : 37,0 ans). L'étude a été conduite en Amérique du Nord, en Amérique Latine, dans la région Asie Pacifique et en Europe. L'analyse finale a été réalisée à la conclusion de l'étude, 7 ans après la première vaccination.
Le critère principal d'évaluation était une combinaison de critères virologiques et d'évaluation histopathologique : infection persistante à 6 mois liée à HPV-16/18 et / ou CIN1+.
Les analyses principales d'efficacité ont été réalisées sur la cohorte ATP pour l'efficacité et la population TVC qui comprenait un sous-groupe allant jusqu'à 15% de femmes ayant des antécédents d'infection ou de maladie associées à HPV (définis comme deux frottis ou plus successifs anormaux, une colposcopie anormale ou une biopsie ou un traitement du col de l'utérus après des résultats de frottis ou de colposcopie anormaux). L'inclusion

de ce sous-groupe a permis l'évaluation de l'efficacité prophylactique dans une population censée refléter la situation en vie réelle puisque les femmes adultes sont dans la tranche d'âge généralement ciblée pour le dépistage cervical.

L'efficacité du vaccin à la conclusion de l'étude est résumée dans le tableau suivant.

Il n'a pas été prouvé que la prévention d'une infection persistante durant au moins 6 mois soit un marqueur de substitution pertinent de la prévention du cancer du col de l'utérus chez les femmes âgées de 26 ans et plus.

Tableau 7: Efficacité du vaccin à la conclusion de l'étude HPV-015.

Critère	ATP(1)			TVC(2)		
	Cervarix	**Contrôle**	**Efficacité % (IC 96,2%)**	**Cervarix**	**Contrôle**	**Efficacité %**
	n/N	**n/N**		**n/N**	**n/N**	**(IC 96,2%)**
HPV-16/18						
IP 6M et/ou CIN1+	7/1 852	71/1 818	90,5% (78,6 ; 96,5)	93/2 768	209/2 778	56,8% (43,8 ; 67,0)
6M PI	6/1 815	67/1 786	91,4% (79,4 ; 97,1)	74/2 762	180/2 775	60 % (46,4 ; 70,4)
CIN2+	1/1 852	6/1 818	83,7% (<0,0 ; 99,7)	33/2 733	51/2 735	35,8% (<0,0 ; 61,0)
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)
IP 6M seulement chez les sujets séropositifs à l'inclusion	3/851	13/837	78% (15,0 ; 96,4)	42/1 211	65/1 192	38,7% (6,3 ; 60,4)
Efficacité protectrice croisée						
HPV-31 IP 6M	10/2073	29/2090	65,8 % (24,9;85,8)	51/2762	71/2775	29 % (<0,0;52,5)
HPV-45 IP 6M	9/2106	30/2088	70,7 % (34,2;88,4)	22/2762	60/2775	63,9 % (38,6;79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78,4 % (39,1;94,1)	34/2727	55/2732	38,7 % (2,0;62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78,7 % (40,1;94,1)	13/2727	38/2732	66,1 % (32,7;84,1)

N= nombre de sujets dans chaque groupe
n= nombre de sujets rapportant au moins un événement dans chaque groupe
IP 6M = infection persistante à 6 mois
IC= Intervalle de Confiance
ASC-US= Cellules atypiques de signification non déterminée (cytologie anormale)
(1) inclut les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse (HPV 16 et/ou 18) : un test ADN négatif et une sérologie négative au mois 0 (sauf spécification) et un test ADN négatif au mois 6.
(2) au moins une dose de vaccin, quels que soient le test ADN et le statut sérologique au mois 0 (sauf spécification). Inclut 15% de sujets avec des antécédents de maladie/infection due à l'HPV

L'efficacité vis-à-vis des ≥ ASC-US (cytologie anormale) associée à des oncogènes non vaccinaux était de 37,2% (IC 96,2% [21,3 ; 50,1]) (cohorte ATP).

Quel que soit le type de HPV détecté dans la lésion, l'efficacité vis-à-vis du CIN1+ était de 22,9 % (IC 96,2% [4,8 ; 37,7]) (population TVC).

Il n'y a pas de preuve de protection contre la maladie causée par le HPV chez les sujets âgés de 25 ans et plus, qui avaient un test ADN positif et/ou avec une cytologie anormale à l'inclusion dans l'étude.

Immunogénicité

Réponse immunitaire à Cervarix après primovaccination

Il n'a pas été défini pour les vaccins HPV de taux minimum d'anticorps protecteur contre les CIN de grade 2 ou 3 ou contre l'infection persistante due aux types HPV contenus dans le vaccin.

La réponse en anticorps anti-HPV 16 et anti-HPV 18 a été mesurée en utilisant un test direct ELISA spécifique à chaque type (version 2, méthodologie MedImmune, modifié par GSK) et connu pour être corrélé au test de neutralisation utilisant des pseudovirions (PBNA : Pseudovirion-Based Neutralisation Assay).

L'immunogénicité induite par 3 doses de Cervarix a été évaluée chez 5 465 jeunes filles et femmes âgées de 9 à 55 ans et plus de 800 sujets de sexe masculin âgés de 10 à 18 ans.

Dans les études cliniques, plus de 99% des sujets initialement séronégatifs ont eu une séroconversion après la troisième dose aux HPV à la fois de types 16 et 18. La moyenne géométrique des titres (MGT) en IgG induites par le vaccin était largement au dessus des titres observés chez les femmes qui avaient été précédemment infectées mais qui avaient éliminé l'infection (infection naturelle). Les sujets initialement séropositifs et séronégatifs ont atteint des taux similaires après vaccination.

Persistance de la réponse immunitaire à Cervarix

L'étude 001/007 (qui a inclus des femmes âgées de 15 à 25 ans au moment de la vaccination) a évalué la réponse immunitaire contre les HPV 16 et les HPV 18 jusqu'à 76 mois après l'administration de la première dose de vaccin. Dans l'étude 023 (sous-groupe de l'étude 001/007), l'évaluation de la réponse immunitaire a continué jusqu'à 113 mois. 92 sujets dans le groupe vacciné avaient des données d'immunogénicité à l'intervalle [M107-M113] après la première dose de vaccin avec un suivi médian de 8,9 ans. Parmi ces sujets, 100% des femmes (IC 95% : 96,1 ; 100) sont restées séropositives vis-à-vis d'HPV 16 et HPV 18 selon le test ELISA.
Les MGTs en IgG induites par le vaccin pour, à la fois, HPV 16 et HPV 18, présentaient un pic au mois 7 et diminuaient ensuite pour atteindre un plateau à partir du mois 18 jusqu'à l'intervalle [M107-M113] avec des MGTs (test ELISA) pour HPV 16 et HPV 18 au moins encore 10 fois supérieures aux MGTs observées (test ELISA) chez les femmes qui avaient éliminé une infection naturelle par HPV.
Dans l'étude 008, l'immunogénicité jusqu'au mois 48 a été similaire à la réponse observée dans l'étude 001. Un profil cinétique similaire a été observé pour les anticorps neutralisants.

Dans une autre étude clinique (étude 014) réalisée chez des femmes âgées de 15 à 55 ans, la séroconversion a été obtenue chez tous les sujets vis-à-vis des 2 types d'HPV 16 et 18 après la troisième dose (au mois 7). Les MGT étaient cependant moins élevées chez les femmes de plus de 25 ans. Quatre cent soixante-dix sujets (142 âgés de 15 à 25 ans, 172 âgés de 26 à 45 ans et 156 âgés de 46 à 55 ans) ayant terminé l'étude HPV-014 et ayant reçu un schéma en 3 doses, ont été suivis jusqu'à 10 ans dans l'étude d'extension HPV-60. 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 HPV-16 et respectivement 99,2 %, 93,7 % et 83,8 % pour le HPV-18. Dans tous les groupes d'âge, les MGT sont restées au moins 5 à 32 fois pour le HPV-16 et 3 à 14 fois pour le HPV-18 au-dessus de celles induites chez les femmes qui ont éliminé une infection naturelle pour ces deux antigènes.

Existence d'une réponse anamnestique (mémoire immunitaire)

Dans l'étude 024 (un sous-groupe de l'étude 001/007), une dose additionnelle de Cervarix a été administrée à 65 sujets à un intervalle moyen de 6,8 ans après la première dose de vaccin. Une réponse immunitaire anamnestique vis-à-vis d'HPV 16 et d'HPV 18 (mesurée par le test ELISA) a été observée une semaine et un mois après cette dose additionnelle ; les MGT un mois après cette dose additionnelle dépassaient les MGT observées un mois après la primovaccination en 3 doses.

Extrapolation de l'efficacité de Cervarix des jeunes femmes adultes aux adolescentes.

Dans une analyse combinée (HPV-029, -30 et -48), la séroconversion a été obtenue chez 99,7% et 100% des filles de 9 ans vis-à-vis, respectivement, des types d'HPV 16 et 18, après la troisième dose (au mois 7) avec des MGTs au moins 1,4 et 2,4 fois plus élevées que celles des filles âgées de 10 à 14 ans et des femmes âgées de 15 à 25 ans, respectivement.

Dans les deux études cliniques (HPV-012 et -013) réalisées chez des filles âgées de 10 à 14 ans, la séroconversion a été obtenue chez tous les sujets vis-à-vis des 2 types d'HPV 16 et 18 après la troisième dose (au mois 7) avec une MGT au moins 2 fois plus élevée que celle des femmes âgées de 15 à 25 ans.

Dans des essais cliniques (HPV-070 et HPV-048) réalisés chez des filles âgées de 9 à 14 ans recevant Cervarix selon un schéma en 2 doses (0, 6 mois ou 0, 12 mois) et des jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans recevant Cervarix selon le schéma standard en 3 doses (0, 1, 6 mois), tous les sujets ont séroconverti aux 2 types d'HPV 16 et 18 un mois après la seconde dose. La réponse immunitaire après 2 doses chez des filles âgées de 9 à 14 ans a été non inférieure à la réponse après 3 doses chez des femmes âgées de 15 à 25 ans.

L'efficacité de Cervarix chez les filles âgées de 9 à 14 ans a été déduite de ces données d'immunogénicité.

Durée de la réponse immunitaire chez les femmes âgées de 26 ans et plus

Dans l'étude de Phase III (HPV-015) chez des femmes âgées de 26 ans et plus tous les sujets ont séroconverti 1 mois après la troisième dose. Au mois 84, c'est-à-dire 78 mois après la réalisation complète du schéma de vaccination, 99,3% et 95,9% des femmes initialement séronégatives sont devenues séropositives pour les anticorps anti-HPV-16 et anti-HPV-18, respectivement. Toutes les femmes initialement séropositives sont restées séropositives pour les anticorps à la fois anti-HPV-16 et anti-HPV-18.
Les titres en anticorps ont atteint leur maximum au mois 7 puis ont progressivement diminué jusqu'au mois 18 et se sont stabilisés pour atteindre un plateau jusqu'au mois 84.

Immunogénicité chez les hommes âgés de 10 à 18 ans

L'immunogénicité chez les hommes a été évaluée au cours de 2 essais cliniques HPV-011 (N = 173) et HPV-040 (N = 556). Les données ont montré une immunogénicité comparable chez l'homme et chez la femme. Dans l'étude HPV-011, tous les sujets ont séroconverti à HPV 16 et 18 et les MGT étaient non inférieurs à ceux observés dans l'étude HPV-012 chez les femmes âgées de 15 à 25 ans.

Extrapolation des données d'efficacité clinique sur les lésions pré-cancéreuses et cancers de l'anus

Aucune étude d'efficacité sur les lésions précancéreuses anales n'a été menée avec Cervarix. Cependant, des études menées chez les filles âgées de 9 à 14 ans (étude HPV-071) et chez les femmes âgées de 18 à 45 ans (étude HPV-010) ont montré de manière constante, une réponse immunitaire supérieure de Cervarix versus le comparateur pour lequel les données d'efficacité sur les lésions précancéreuses anales ont été concluantes et ont montré une protection.

Immunogénicité chez les femmes infectées par le VIH

Deux études cliniques ont évalué la tolérance et l'immunogénicité de Cervarix :
1. Dans l'étude HPV-020, réalisée en Afrique du Sud, 22 sujets non infectés par le VIH et 42 sujets infectés par le VIH (stade clinique de niveau 1 selon la classification OMS ; cohorte ATP pour l'immunogénicité) ont reçu Cervarix.
2. L'étude HPV-019, une étude comparative entre Cervarix et un vaccin HPV quadrivalent, a été menée au Brésil, en Estonie, en Inde et en Thaïlande chez 289 sujets de sexe féminin non infectés par le VIH (cohorte ATP = 157) et 257 sujets de sexe féminin infectés par le VIH (cohorte ATP = 166), âgés de 15 à 25 ans.
Lors de l'inclusion, les sujets infectés par le VIH devaient dans les deux études: être asymptomatiques indépendamment de leur stade clinique antérieur; avoir une charge virale indétectable (c'est-à-dire une charge virale < 400 copies/ml) pendant au moins six mois sous traitement antirétroviral (ART) (HPV-020) ou pendant au moins un an sous traitement antirétroviral hautement actif (HAART) (HPV-019); ne pas être diagnostiqués d'une tuberculose active (TB) ou suivre un traitement antituberculeux; dans l'étude HPV-019 uniquement - avoir un nombre de cellules CD4 > 350 cellules/mm^3.

Dans les deux études, une séroconversion de 100 % a été observée au mois 7 pour les deux antigènes, chez les sujets infectés par le VIH recevant Cervarix, au sein de la cohorte ATP. Dans l'étude HPV-019, la séropositivité au mois 24 après la vaccination par Cervarix était de 100% pour les anticorps HPV-16 et > 96 % pour les anticorps HPV-18, avec une moyenne géométrique des concentrations (MGC) plus de 12 fois supérieure à la réponse à une infection naturelle par le HPV.
Dans les deux études, les MGCs en anticorps chez les sujets infectés par le VIH sont apparues inférieures à celles des sujets VIH négatifs (pas de recoupement de l'intervalle de confiance à 95%).

Dans l'étude HPV-019, la supériorité des réponses immunitaires (ratios des MGT en anticorps neutralisants) aux deux antigènes HPV-16 et HPV-18 a été démontrée avec Cervarix par rapport au vaccin HPV quadrivalent, au mois 7 chez les sujets infectés par le VIH. La pertinence clinique de ces observations est inconnue. Aucune donnée d'efficacité clinique n'existe sur la protection contre l'infection persistante ou les lésions précancéreuses chez les femmes infectées par le VIH.
La réactogénicité et le profil de tolérance de Cervarix observés chez les femmes infectées par le VIH étaient cohérents avec le profil de tolérance connu chez les sujets sains (voir rubrique 4.8).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, toxicité avec une dose unique et/ou avec des doses répétées, tolérance locale, fertilité, toxicité embryologique, foetale et post-natale (jusqu'à la fin de la période de lactation), n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Les données sérologiques suggèrent un passage des anticorps anti-HPV 16 et anti-HPV 18 dans le lait durant la période de lactation chez le rat. Cependant, on ne sait pas si les anticorps induits par la vaccination sont excrétés dans le lait maternel humain.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium (NaCl)
Phosphate monosodique dihydraté (NaH_2PO_4,2 H_2O)
Eau pour préparations injectables

Pour les adjuvants, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

5 ans.

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

Toutefois, la stabilité a été démontrée lorsqu'il a été conservé hors du réfrigérateur jusqu'à 3 jours à des températures comprises entre 8°C et 25°C, ou jusqu'à 1 jour à des températures comprises entre 25°C et 37°C. Le vaccin sera jeté s'il n'a pas été utilisé à la fin de cette période.

Flacon multidose
Il est recommandé d'utiliser le flacon immédiatement après son ouverture. Si le flacon n'est pas utilisé immédiatement, il doit être conservé au réfrigérateur (2°C – 8°C) au maximum pendant 6 heures. Au-delà des 6 heures, il doit être éliminé.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Flacon multidose
Pour la conservation après une première utilisation, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie
0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc butyle) et d'un embout protecteur en caoutchouc.

Boîtes de 1 et de 10, avec ou sans aiguille(s).

Flacon
0,5 ml de suspension en flacon (verre de type I) pour 1 dose avec un bouchon (caoutchouc butyle).

Boîtes de 1, 10 et 100.

Flacon multidose
1 ml de suspension en flacon (verre de type I) pour 2 doses avec un bouchon (caoutchouc butyle).

Boîtes de 1, 10 et 100.

L'embout protecteur et le bouchon-piston en caoutchouc de la seringue préremplie ainsi que le bouchon du flacon sont fabriqués avec du caoutchouc synthétique.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

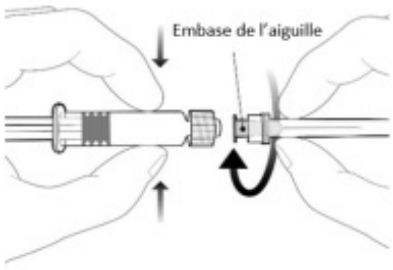
6.6 Précautions particulières de manipulation et d'élimination

Seringue préremplie
Durant le stockage de la seringue, un fin dépôt blanc avec un surnageant incolore et limpide peut être observé. Ceci n'est pas un signe de détérioration.

Avant administration, le contenu de la seringue doit être inspecté visuellement, avant et après agitation, pour détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique.
Si l'un ou l'autre cas est observé, jetez le vaccin.

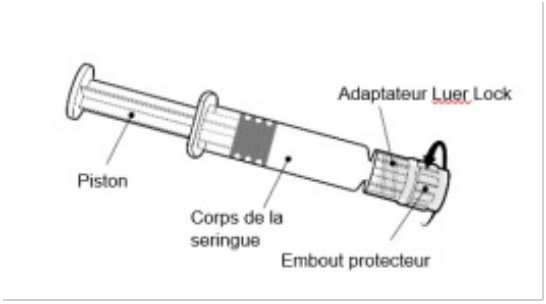
Le vaccin doit être bien agité avant utilisation.

Instructions d'utilisation de la seringue préremplie



Tenir la seringue par le corps de la seringue et non par le piston.
Dévisser l'embout protecteur de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

Pour fixer l'aiguille, connecter l'embase de l'aiguille sur l'adaptateur Luer Lock et tourner d'un quart de tour dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à sentir un blocage.
Ne pas tirer le piston en dehors du corps de la seringue. Si cela se produit, ne pas administrer le vaccin.



Flacon
Durant le stockage du flacon, un fin dépôt blanc avec un surnageant incolore et limpide peut être observé. Ceci n'est pas un signe de détérioration.

Avant administration, le contenu du flacon doit être inspecté visuellement, avant et après agitation, pour détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique.
Si l'un ou l'autre cas est observé, jetez le vaccin.

Le vaccin doit être bien agité avant utilisation.

Flacon multidose
Durant le stockage du flacon, un fin dépôt blanc avec un surnageant incolore et limpide peut être observé. Ceci n'est pas un signe de détérioration.

Avant administration, le contenu du flacon doit être inspecté visuellement, avant et après agitation, pour détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique.
Si l'un ou l'autre cas est observé, jetez le vaccin.

Le vaccin doit être bien agité avant utilisation.

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

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

GlaxoSmithKline Biologicals SA.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgique

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

Seringue préremplie
EU/1/07/419/004
EU/1/07/419/005
EU/1/07/419/006
EU/1/07/419/007
EU/1/07/419/008
EU/1/07/419/009

Flacon
EU/1/07/419/001
EU/1/07/419/002
EU/1/07/419/003

Flacon multidose
EU/1/07/419/010
EU/1/07/419/011
EU/1/07/419/012

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Date de première autorisation : 20 septembre 2007
Date de dernier renouvellement : 17 septembre 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

26/04/2023 (v19)

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.
1