

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cervarix sospensione iniettabile

Vaccino contro il Papillomavirus umano [tipi 16, 18] (Ricombinante, adiuvato, adsorbito)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

Proteina L1 del Papillomavirus <sup>1</sup> umano di tipo 16 <sup>2,3,4</sup>	20 microgrammi
Proteina L1 del Papillomavirus <sup>1</sup> umano di tipo 18 <sup>2,3,4</sup>	20 microgrammi

<sup>1</sup>Papillomavirus umano = HPV

<sup>2</sup>adiuvato con AS04 contenente:

3-O-desacyl-4'-monofosforil lipide A (MPL) <sup>3</sup>	50 microgrammi
---	----------------

<sup>3</sup> adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligrammi Al <sup>3+</sup> in totale
--	--

<sup>4</sup>Proteina L1 nella forma di particelle non infettive simili al virus (VLPs) prodotte mediante tecnologia del DNA ricombinante impiegando un sistema di espressione del Baculovirus che usa cellule Hi-5 Rix 4446 derivate da *Trichoplusia ni*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Sospensione bianca torbida.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Cervarix è un vaccino da somministrare dai 9 anni di età per la prevenzione delle lesioni ano-genitali precancerose (della cervice uterina, della vulva, della vagina e anali) e del cancro della cervice uterina e anale causati da determinati Papillomavirus umani (HPV) oncogeni. (Per informazioni rilevanti sui dati che supportano questa indicazione vedere i paragrafi 4.4 e 5.1).

L'uso di Cervarix deve essere effettuato secondo le raccomandazioni ufficiali.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La schedula di vaccinazione dipende dall'età del soggetto.

<b>Età al momento della prima iniezione</b>	<b>Immunizzazione e schedula</b>
Dai 9 ai 14 anni inclusi*	Due dosi da 0,5 ml. La seconda dose somministrata tra i 5 e i 13 mesi dopo la prima dose.
Dai 15 anni e oltre	Tre dosi da 0,5 ml ciascuna a 0, 1, 6 mesi**

\* Se la seconda dose di vaccino è somministrata prima del quinto mese dopo la prima dose, una terza dose deve sempre essere somministrata.

\*\* Se è necessaria flessibilità nel programma di vaccinazione, la seconda dose può essere somministrata tra 1 mese e 2,5 mesi dopo la prima dose e la terza dose tra i 5 e i 12 mesi dopo la prima dose.

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo (vedere paragrafo 5.1).

Si raccomanda che i soggetti che ricevono la prima dose di Cervarix completino il ciclo di vaccinazione con Cervarix (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica (bambini di età inferiore ai 9 anni)*

Cervarix non è indicato per l'impiego in bambini di età inferiore ai 9 anni a causa dell'assenza di dati di sicurezza e di immunogenicità in questo gruppo di età.

#### Modo di somministrazione

Cervarix deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare nella regione deltoidea (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

Cervarix non deve essere somministrato in nessuna circostanza per via intravascolare o intradermica. Non sono disponibili dati sulla somministrazione sottocutanea di Cervarix (vedere paragrafo 4.4).

Se Cervarix viene somministrato nello stesso momento di un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono essere sempre somministrati in siti di iniezione distinti (vedere paragrafo 4.5).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e supervisione medica, devono essere sempre immediatamente disponibili in caso di una rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

Si può verificare una sincope (svenimento) in seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione specialmente negli adolescenti che presentino una risposta psicogena all'iniezione. Questo fenomeno può essere accompagnato da vari disturbi neurologici come disturbi transitori alla vista, parestesie e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano poste in essere adeguate procedure per evitare infortuni causati dallo svenimento.

La somministrazione di Cervarix deve essere posticipata in soggetti che soffrono di una malattia febbrile acuta grave. Tuttavia la presenza di una infezione lieve, come un raffreddore, non costituisce controindicazione all'immunizzazione.

Il vaccino non deve essere in nessun caso somministrato per via intravascolare o intradermica. Non sono disponibili dati sulla somministrazione di Cervarix per via sottocutanea.

Come per gli altri vaccini somministrati per via intramuscolare, Cervarix deve essere somministrato con cautela in soggetti con trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione, dal momento che in tali soggetti si può verificare sanguinamento a seguito di somministrazione intramuscolare.

Come con qualsiasi vaccino, una risposta immunitaria protettiva può non essere ottenuta in tutti i soggetti vaccinati.

Cervarix proteggerà solo contro le malattie causate dal virus HPV tipi 16 e 18 e in una certa misura contro le patologie causate da altri determinati tipi di HPV correlati con l'attività oncogena (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, si devono continuare ad adottare le precauzioni appropriate contro le malattie a trasmissione sessuale.

Il vaccino è solo per uso profilattico e non ha alcun effetto sulle infezioni attive da HPV o sulle patologie cliniche in atto. Il vaccino non ha dimostrato di possedere un effetto terapeutico. Il vaccino pertanto non è indicato per il trattamento del cancro della cervice uterina, o della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN). Non è altresì indicato a prevenire la progressione di altre lesioni già instaurate correlate al virus HPV o infezioni esistenti dovute ai tipi di HPV presenti o non presenti nel vaccino. (Vedere paragrafo 5.1 "Efficacia in donne con evidenze di infezione da HPV16 o HPV18 all'ingresso nello studio).

La vaccinazione non è sostitutiva dell'abituale screening della cervice uterina. Poiché nessun vaccino è efficace al 100% e Cervarix non fornirà una protezione contro ogni tipo di HPV, o contro infezioni esistenti da HPV, l'abituale screening della cervice uterina rimane di cruciale importanza e deve seguire le raccomandazioni locali.

La durata della protezione non è stata pienamente stabilita. La tempistica e la necessità di una dose di richiamo non sono state stabilite.

Fatta eccezione per soggetti asintomatici infetti da virus dell'immunodeficienza umana asintomatica (HIV) per i quali sono disponibili dati limitati di immunogenicità (vedere paragrafo 5.1), non vi sono dati sull'uso di Cervarix in soggetti con compromissione della risposta immunitaria o pazienti che ricevono un trattamento immunosoppressivo. Come con altri vaccini, una risposta immunitaria adeguata può non essere raggiunta in tali individui.

Non sono disponibili dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia per supportare l'interscambiabilità di Cervarix con altri vaccini anti-HPV.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

In tutti gli studi clinici sono stati esclusi i soggetti che hanno ricevuto immunoglobuline o emoderivati nei 3 mesi precedenti la prima dose del vaccino.

##### Uso con altri vaccini

Cervarix può essere somministrato contemporaneamente con un vaccino di richiamo combinato contenente difterite (d), tetano (T) e pertosse [acellulare] (pa) con o senza virus della poliomielite inattivato (IPV), (vaccini dTpa, dTpa-IPV), senza alcuna interferenza clinicamente rilevante con la risposta anticorpale verso ciascun componente di entrambi i vaccini. La somministrazione sequenziale di vaccino combinato dTpa-IPV seguita dalla somministrazione di Cervarix un mese dopo, tendeva ad indurre la produzione delle GMTs anti-HPV-16 e anti-HPV-18 inferiori rispetto a quelle sviluppate a

seguito della sola somministrazione di Cervarix. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Cervarix può essere somministrato contemporaneamente ad un vaccino combinato contro l'epatite A (inattivato) e l'epatite B (rDNA) (Twinrix) o ad un vaccino contro l'epatite B (rDNA) (Engerix B). La somministrazione di Cervarix contemporaneamente a Twinrix non ha mostrato interferenze clinicamente rilevanti nella risposta anticorpale verso gli antigeni dell'HPV e dell'epatite A. La media geometrica delle concentrazioni anticorpali anti HBS era significativamente ridotta in caso di co-somministrazione, ma la rilevanza clinica di questa osservazione non è nota poiché i tassi di sieroprotezione sono rimasti immutati. La proporzione di soggetti che ha raggiunto un anti-HBS  $\geq$  10mUI/ml era del 98,3% per la vaccinazione contemporanea e il 100% per Twinrix somministrato da solo. Risultati simili sono stati osservati quando Cervarix è stato somministrato in concomitanza ad Engerix B con il 97,9% dei soggetti che ha raggiunto un anti-HBS  $\geq$  10mUI/ml in confronto al 100% dei soggetti in cui Engerix B era stato somministrato da solo.

Se Cervarix deve essere somministrato contemporaneamente ad un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono essere sempre somministrati in differenti siti di iniezione.

#### Uso con contraccettivi ormonali

Negli studi clinici, circa il 60% delle donne che hanno ricevuto Cervarix faceva uso di contraccettivi ormonali. Non ci sono prove che l'uso di contraccettivi ormonali abbia un impatto sull'efficacia di Cervarix.

#### Uso con medicinali immunosoppressori sistemici

Vedere paragrafo 4.4.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non sono stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in gravidanza. I dati raccolti dai registri delle donne in gravidanza, dagli studi epidemiologici e di esposizione accidentale durante gli studi non sono sufficienti per stabilire se la vaccinazione con Cervarix influenzi o meno il rischio di esiti negativi per la gravidanza, compreso l'aborto spontaneo.

Tuttavia durante il programma di sviluppo clinico, sono stati segnalati un totale di 10.476 casi di gravidanza, in 5.387 dei quali era stato somministrato Cervarix. Complessivamente, la proporzione di donne in gravidanza che aveva segnalato un esito specifico (ad es.: nascita di un bambino normale, nascita di bambini anormali, incluse anomalie congenite, nascita prematura e aborto spontaneo) era simile fra i gruppi di trattamento.

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti dannosi, diretti o indiretti, sulla fertilità, la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Cervarix durante la gravidanza. Alle donne che sono incinte o che cercano una gravidanza, si consiglia di rinviare o interrompere la vaccinazione fino al completamento della gravidanza.

#### Allattamento

Negli studi clinici non è stato valutato l'effetto su bambini allattati al seno della somministrazione di Cervarix alle loro madri.

Cervarix deve essere usato durante l'allattamento al seno solo quando i possibili vantaggi superano i possibili rischi.

## Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti di cui al paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati" possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### **Riassunto del profilo di sicurezza**

Negli studi clinici che hanno arruolato donne e bambine di età compresa tra i 10 e i 72 anni (delle quali il 79,2% aveva un'età compresa tra i 10 e i 25 anni al tempo dell'arruolamento), Cervarix è stato somministrato a 16.142 femmine mentre 13.811 femmine hanno ricevuto il controllo. Questi soggetti sono stati osservati durante l'intera durata dello studio per monitorare la comparsa di eventi avversi gravi. In un sottogruppo predefinito di soggetti (Cervarix = 8.130 contro controllo = 5.786), gli eventi avversi sono stati monitorati per 30 giorni dopo ogni iniezione. In due studi clinici che hanno arruolato maschi di età compresa tra 10 e 18 anni, 2.617 maschi hanno ricevuto Cervarix e sono stati seguiti mediante sorveglianza di sicurezza attiva.

La reazione avversa più comunemente osservata dopo la somministrazione del vaccino è stata il dolore nella sede di iniezione che si è verificato dopo la somministrazione del 78% di tutte le dosi. La maggiorparte di tali reazioni era di gravità da lieve a moderata e di non lunga durata.

#### **Tabella delle reazioni avverse**

Le reazioni avverse che si possono considerare come almeno possibilmente correlate alla vaccinazione sono state elencate qui di seguito in base alla frequenza.

Le frequenze sono riportate come:

Molto comuni: ( $\geq 1/10$ )

Comuni: ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ )

Non comuni: ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ )

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Studi clinici</b>		
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Infezione del tratto respiratorio superiore
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Non comune	Capogiro
Patologie gastrointestinali	Comune	Sintomi gastrointestinali inclusi nausea, vomito, diarrea e dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito, eruzione cutanea, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Mialgia
	Comune	Artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Reazioni al sito di iniezione, inclusi dolore, arrossamento, gonfiore, affaticamento
	Comune	Febbre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
	Non comune	Altre reazioni al sito di iniezione come indurimento, parestesia locale

<b>Dati di Post-marketing</b>		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota*	Linfoadenopatia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota*	Reazioni allergiche (incluse reazioni anafilattiche e anafilattoidi), angioedema
Patologie del sistema nervoso	Non nota*	Sincope o risposte vasovagali alla iniezione, associate talora a movimenti tonico-clonici (vedere paragrafo 4.4)

\* Poiché questi eventi sono stati riportati spontaneamente, non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza.

Negli studi clinici un profilo di sicurezza simile è stato osservato confrontando soggetti con infezione pregressa o in corso da HPV, con soggetti negativi all'HPV DNA oncogeno o sieronegativi per anticorpi anti-HPV-16 e HPV-18.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)\*.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini, vaccini Papillomavirus, codice ATC: J07BM02

#### Meccanismo di azione

Cervarix è un vaccino adiuvato ricombinante non infettivo preparato da particelle altamente purificate simili al virus (VLPs) della proteina maggiore L1 del capsido dei tipi oncogeni HPV 16 e 18. Dal momento che le VLPs non contengono DNA virale, non possono infettare le cellule, riprodursi o causare la malattia. Gli studi condotti nell'animale hanno dimostrato che l'efficacia dei vaccini basati sulle VLP L1 sono ampiamente mediate dallo sviluppo di una risposta immune umorale.

Si stima che i ceppi HPV-16 e HPV-18 siano responsabili di circa il 70% dei tumori alla cervice, il 90% dei cancri anali, il 70% delle neoplasie vulvari e vaginali intraepiteliali di grado elevato HPV-correlate e il 78% delle neoplasie anali intraepiteliali di grado elevato (AIN 2/3) HPV-correlate. Anche altri tipi oncogeni di HPV possono causare tumori ano-genitali (circa il 30%). I virus HPV45, -31 e -33 sono i tre tipi di HPV non contenuti nel vaccino più frequentemente identificati nel carcinoma cervicale squamoso (12,1%) e nell'adenocarcinoma (8,5%).

Il termine "lesioni ano-genitali precancerose" nel paragrafo 4.1 corrisponde a Neoplasia intraepiteliale della cervice uterina di grado elevato (CIN 2/3), neoplasia vulvare intraepiteliale di grado elevato (VIN2/3), neoplasia vaginale intraepiteliale di grado elevato (VaIN2/3) e neoplasie anali intraepiteliali di grado elevato (AIN 2/3).

#### Studi clinici

#### Efficacia clinica in donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni

L'efficacia di Cervarix è stata verificata in due studi clinici controllati, randomizzati, in doppio cieco di fase II e III che hanno incluso un totale di 19.778 donne di età dai 15 ai 25 anni.

Lo studio di fase II (studio 001/007) ha arruolato solo donne che:

- hanno avuto esito negativo al test per il DNA dell'HPV oncogeno tipo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68
- erano sieronegative per l'HPV-16 e HPV-18
- presentavano una citologia normale

L'endpoint primario di efficacia è stato l'infezione incidente con il virus dell'HPV-16 e/o dell'HPV-18. La persistenza dell'infezione a dodici mesi è stata valutata come endpoint di efficacia addizionale.

Lo studio di fase III (studio 008) ha arruolato donne senza che ad esse venisse fatto un pre-screening per la presenza dell'infezione da HPV, es. senza tener conto della citologia basale, dello stato sierologico e di HPV DNA.

L'endpoint primario di efficacia è stato il CIN2+ associato all'HPV-16 e/o HPV-18(HPV-16/18). La Neoplasia Intraepiteliale Cervicale (CIN) di grado 2 e 3 (CIN2/3) e l'adenocarcinoma cervicale in situ (AIS) sono stati utilizzati negli studi clinici come markers surrogati per il cancro cervicale. L'endpoint secondario riguardava l'infezione persistente a 6 e 12 mesi.

E' stato anche dimostrato che l'infezione persistente che dura per almeno sei mesi è un marker surrogato rilevante per il cancro della cervice uterina in donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni.

#### Efficacia profilattica contro l'infezione da HPV-16/18 in una popolazione naïve a tipi di HPV oncogeni

Le donne (N=1.113) sono state vaccinate nello studio 001 e valutate per l'efficacia fino al 27° mese. Un sottogruppo di donne (N=776) vaccinate nello studio 001 è stato seguito nello studio 007 fino a 6,4 anni (circa 77 mesi) dopo la prima dose (follow-up medio di 5,9 anni). Nello studio 001, ci sono stati cinque casi di infezione persistente a 12 mesi da HPV-16/18 (4 da HPV-16; 1 da HPV-18) nel gruppo di controllo e un caso di infezione da HPV-16 nel gruppo del vaccino. Nello studio 007 l'efficacia di Cervarix contro l'infezione persistente a 12 mesi da virus dell'HPV-16/18 è stata del 100% (95% IC: 80,5; 100). Ci sono stati sedici casi di infezione persistente da HPV-16, e cinque casi di infezione persistente da HPV-18, tutti nel gruppo di controllo.

Nello studio HPV-023, i soggetti della coorte brasiliana (N=437) dello studio 001/007 sono stati seguiti fino ad una media di 8,9 anni (deviazione standard 0,4 anni) dopo la prima dose. Al completamento dello studio, non ci sono stati casi di infezioni o lesioni istopatologiche associate ad HPV-16 o HPV-18 nel gruppo vaccino dello studio HPV-023. Nel gruppo placebo, ci sono stati 4 casi di infezione persistente a 6 mesi e 1 caso di infezione persistente a 12 mesi. Lo studio non aveva la potenza statistica per dimostrare una differenza tra il gruppo vaccino e il gruppo placebo in relazione a questi endpoints.

#### Efficacia profilattica contro i virus HPV-16/18 in donne naïve al virus dell'HPV-16 e/o dell'HPV-18

Nello studio HPV-008, le analisi primarie di efficacia sono state eseguite nella coorte in Accordo al Protocollo (coorte ATP: incluse donne che hanno ricevuto 3 dosi di vaccino e che erano DNA negative e sieronegative al mese 0 e DNA negative al mese 6 per i tipi di HPV considerati nell'analisi).

Questa coorte includeva donne con una citologia normale o di basso-gradò come valore di base ed escludeva solo donne con una citologia di grado elevato (0,5% della popolazione totale). Il conteggio dei casi per la coorte ATP è iniziato al giorno 1 dopo la terza dose di vaccino.

Complessivamente il 74% delle donne arruolate erano naïve ad entrambi i virus HPV-16 e HPV-18 (cioè DNA negative e sieronegative all'inizio dello studio).

Sono state eseguite due analisi dello studio HPV-008: una analisi evento-correlata effettuata una volta diagnosticati almeno 36 casi di lesione CIN2+ associati con HPV-16/18 nella coorte ATP e una analisi a completamento dello studio.



L'efficacia del vaccino verso l'endpoint primario CIN2+ alla fine dello studio è presentata nella Tabella 1. In una analisi supplementare, l'efficacia di Cervarix è stata valutata contro le lesioni CIN3+ correlate ai ceppi HPV-16/18.

**Tabella 1: Efficacia del vaccino contro le lesioni cervicali di grado elevato associate con HPV-16/18 (coorte ATP)**

Endpoint HPV-16/18	Coorte ATP <sup>(1)</sup>		
	Analisi a fine studio <sup>(3)</sup>		
	Cervarix (N = 7338)	Controlli (N = 7305)	% Efficacia (95% IC)
	n <sup>(2)</sup>	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6;99,1)

N = numero di soggetti inclusi in ogni gruppo  
n = numero di casi  
<sup>(1)</sup> ATP: include donne che hanno ricevuto 3 dosi di vaccino, che erano DNA negative e sieronegative al mese 0 e DNA negative al mese 6 per i tipi di HPV considerati (HPV-16 o HPV-18)  
<sup>(2)</sup> incluso 4 casi di CIN2+ e 2 casi di CIN3+ nei quali era stato identificato nella lesione un altro tipo di HPV oncogeno in concomitanza con il virus HPV-16 o HPV-18. Questi casi erano esclusi nella analisi di assegnazione del tipo di HPV (vedere Tabella sotto).  
<sup>(3)</sup> follow-up medio di 40 mesi dopo la dose 3

All'analisi evento-correlata l'efficacia era del 92,9% (96,1% IC: 79,9;98,3) contro CIN2+ e dell'80% (96,1% IC: 0,3;98,1) contro CIN3+. In aggiunta è stata dimostrata l'efficacia statisticamente significativa del vaccino contro CIN2+ associata con i virus HPV-16 e HPV-18 presi singolarmente.

Ulteriori esami dei casi con presenza di tipi multipli di HPV hanno considerato i tipi di HPV rilevati dal test Polymerase Chain Reaction (PCR) in almeno uno dei due campioni citologici precedenti, in aggiunta ai tipi rilevati nella lesione per distinguere il/i tipo/i di HPV più probabilmente responsabile/i della lesione (assegnazione del tipo di HPV). Questa analisi post-hoc esclude i casi (nel gruppo del vaccino e nel gruppo di controllo) che non erano considerati essere causalmente associati con le infezioni da HPV-16 o HPV-18 acquisite durante lo studio.

Sulla base dell'analisi post-hoc di assegnazione del tipo di HPV, si è rilevato 1 caso CIN2+ nel gruppo vaccino verso i 92 casi nel gruppo di controllo (Efficacia 98,9% (95% IC: 93,8; 100)) e nessun caso CIN3+ nel gruppo vaccino verso 22 casi nel gruppo di controllo (Efficacia 100% (95% IC: 81,8; 100)) alla fine dello studio.

Nella analisi evento-correlata, l'efficacia del vaccino contro CIN1 associata con i virus HPV16/18 osservati nella coorte ATP era del 94,1% (96,1% IC:83,4;98,5). L'efficacia del vaccino contro CIN1+ associata con i virus HPV16/18 osservati nella coorte ATP era del 91,7% (96,1% IC: 82,4;96,7). Alla fine dello studio, l'efficacia del vaccino contro CIN1 associata con i virus HPV16/18 osservati nella coorte ATP era del 92,8% (95% IC: 87,1;96,4).

All'analisi finale dello studio, ci sono stati 2 casi di VIN2 + o VaIN2 + nel gruppo vaccino e 7 casi nel gruppo di controllo nella coorte ATP associato all'HPV-16 o HPV-18. Lo studio non aveva una potenza in grado di dimostrare una differenza tra il vaccino e il gruppo di controllo per questi endpoint.

L'efficacia del vaccino contro gli endpoints virologici (infezione persistente a 6 mesi e a 12 mesi) associati con i virus HPV-16/18 osservati nella coorte ATP alla fine dello studio è presentata nella Tabella 2.

**Tabella 2: Efficacia del vaccino contro gli endpoints virologici associati con i virus HPV-16/18 (coorte ATP)**

endpoint HPV-16/18	Coorte ATP <sup>(1)</sup>		
	Analisi a fine studio <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 7338)	Controlli (N = 7305)	% Efficacia (95% IC)
	n/N	n/N	
<b>Infezione persistente a 6-mesi</b>	35/7182	588/7137	94,3% (92,0;96,1)
<b>Infezione persistente a 12-mesi</b>	26/7082	354/7038	92,9% (89,4;95,4)
N = numero di soggetti inclusi in ogni gruppo n = numero di casi (1) ATP: include donne che hanno ricevuto 3 dosi di vaccino, che erano DNA negative e sieronegative al mese 0 e DNA negative al mese 6 per i tipi di HPV considerati (HPV-16 o HPV-18) (2) follow-up medio di 40 mesi dopo la dose 3			

I risultati di efficacia all'analisi evento-correlata erano del 94,3% (96,1% IC:91,5;96,3) contro l'infezione persistente a 6-mesi e del 91,4% (96,1% IC: 89,4;95,4) contro l'infezione persistente a 12-mesi.

Efficacia contro i virus HPV-16/18 in donne con evidenza di infezione HPV-16 o HPV-18 all'inizio dello studio.

Non vi erano evidenze di protezione dalla malattia causata dai tipi di HPV per quei soggetti che erano HPV DNA positivi all'inizio dello studio. Tuttavia, gli individui già infettati (HPV DNA positivi) con uno dei tipi di HPV correlati al vaccino prima della vaccinazione erano protetti dalla malattia clinica causata dagli altri tipi di HPV presenti nel vaccino.

Efficacia contro l'HPV tipi 16 e 18 in donne con o senza precedente infezione o malattia.

La coorte Totale di Vaccinati (TVC) includeva tutti i soggetti che avevano ricevuto almeno una dose di vaccino, indipendentemente dal loro stato HPV DNA, citologia e siero-stato al basale. Questa coorte includeva donne con o senza attuale e/o precedente infezione da HPV. Il conteggio dei casi per la TVC iniziava 1 giorno dopo la prima dose.

L'efficacia stimata era più bassa nella TVC poiché questa coorte includeva donne con lesioni/infezioni pre-esistenti, che non ci si attende siano modificate da Cervarix.

La TVC è una buona approssimazione alla popolazione generale femminile nella fascia di età dei 15 - 25 anni.

L'efficacia del vaccino contro le lesioni cervicali di grado elevato associate con i virus HPV-16/18 osservate nella TVC alla fine dello studio è presentata in Tabella 3.

**Tabella 3: Efficacia del vaccino contro le lesioni cervicali di grado elevato associate con i virus HPV-16/18 (TVC)**

endpoint HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analisi a fine studio <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 8694)	Controlli (N = 8708)	% Efficacia (95% IC)
	n	n	
<b>CIN2+</b>	90	228	60,7% (49,6; 69,5)
<b>CIN3+</b>	51	94	45,7% (22,9; 62,2)

N = numero di soggetti inclusi in ogni gruppo  
n = numero di casi  
(<sup>1</sup>) TVC: include tutti i soggetti vaccinati (che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino) indipendentemente dallo stato del DNA HPV, dalla citologia e dallo stato sierico al basale. Questa coorte include donne con infezioni/lesioni pre-esistenti.  
(<sup>2</sup>) follow-up medio di 44 mesi dopo la dose 1

L'efficacia del vaccino contro gli endpoints virologici (infezione persistente a 6-mesi e 12-mesi) associati con i virus HPV-16/18 osservata nella TVC alla fine dello studio è presentata nella Tabella 4.

**Tabella 4: Efficacia del vaccino contro gli endpoints virologici associati con i virus HPV-16/18 (TVC)**

endpoint HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analisi a fine studio <sup>(2)</sup>		
	Cervarix n/N	Controlli n/N	% Efficacia (95% IC)
<b>Infezione persistente a 6-mesi</b>	504/8863	1227/8870	60,9% (56,6; 64,8)
<b>Infezione persistente a 12-mesi</b>	335/8648	767/8671	57,5% (51,7; 62,8)

N = numero di soggetti inclusi in ogni gruppo  
n = numero di casi  
(<sup>1</sup>) TVC: include tutti i soggetti vaccinati (che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino) indipendentemente dallo stato del DNA HPV, dalla citologia e dallo stato sierico al basale.  
(<sup>2</sup>) follow-up medio di 44 mesi dopo la dose 1

Impatto complessivo del vaccino sul carico della malattia cervicale da HPV.

Nello studio HPV-008 è stata confrontata l'incidenza delle lesioni cervicali di grado elevato tra il gruppo placebo e il gruppo vaccino indipendentemente dal tipo di HPV DNA presente nella lesione. Nelle coorti TVC e TVC-naïve era stata dimostrata l'efficacia del vaccino contro le lesioni cervicali di grado elevato alla fine dello studio (Tabella 5).

La TVC-naïve è un sottoinsieme della TVC che include donne con una normale citologia, e che erano HPV DNA negative per i 14 tipi di HPV oncogeni e sieronegative per i virus HPV-16 e HPV-18 al basale.

**Tabella 5. Efficacia del vaccino contro le lesioni cervicali di grado elevato indipendentemente dal tipo di HPV DNA presente nella lesione**

	Analisi a fine studio <sup>(3)</sup>				
	Cervarix		Controlli		% Efficacia (95% IC)
	N	Casi	N	Casi	
<b>CIN2+</b>					
TVC-naïve <sup>(1)</sup>	5466	61	5452	172	64,9% (52,7; 74,2)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	287	8708	428	33,1% (22,2; 42,6)
<b>CIN3+</b>					
TVC-naïve <sup>(1)</sup>	5466	3	5452	44	93,2% (78,9; 98,7)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	86	8708	158	45,6% (28,8; 58,7)
N :numero di soggetti inclusi in ogni gruppo					
<sup>(1)</sup> TVC naïve: include tutti i soggetti vaccinati (che avevano ricevuto almeno una dose di vaccino) che presentavano citologia normale ed erano HPV DNA negativi per 14 tipi di HPV oncogeni e sieronegativi per i tipi di HPV 16 e 18 al basale.					
<sup>(2)</sup> TVC: include tutti i soggetti vaccinati (che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino) indipendentemente dallo stato del DNA HPV, dalla citologia e dallo stato sierico al basale.					
<sup>(3)</sup> follow-up medio di 44 mesi dopo la dose 1					

Alla fine dello studio, Cervarix aveva ridotto le procedure terapeutiche cervicali definitive (incluse escissione mediante ansa elettrochirurgica [LEEP], conizzazione a lama fredda e procedure laser) del 70,2% (95% IC: 57,8; 79,3) nella TVC-naïve e del 33,2% (95% IC: 20,8; 43,7) nella TVC.

#### Efficacia di protezione crociata

L'efficacia di protezione crociata di Cervarix contro gli endpoints istopatologici e virologici (infezione persistente) è stata valutata nello studio HPV 008 per 12 tipi di HPV oncogeni non contenuti nel vaccino.

Lo studio non è stato realizzato con una potenza sufficiente a valutare l'efficacia contro le patologie causate da singoli tipi di HPV. Le analisi contro gli endpoints primari sono state confuse da co-infezioni multiple nelle lesioni CIN2+.

A differenza degli endpoints istopatologici, gli endpoints virologici sono meno confondibili in caso di infezioni multiple.

Si dimostrava una consistente cross-protection verso gli endpoint infezione persistente a 6-mesi e lesioni CIN2+ da HPV-31, 33 e 45 in tutte le coorti in studio.

L'efficacia del vaccino alla fine dello studio contro l'infezione persistente a 6 mesi e CIN2+ associate ai singoli tipi di HPV oncogeni non presenti nel vaccino è presentata in Tabella 6 (coorte ATP).

**Tabella 6: Efficacia del vaccino per i tipi di HPV oncogeni non presenti nel vaccino**

ATP <sup>(1)</sup>						
Tipi di HPV	Infezione persistente a 6 mesi			CIN2+		
	Cervarix	Controllo	% Efficacia (95% IC)	Cervarix	Controllo	% Efficacia (95% IC)
	N	n		n	n	
<b>Tipi correlati al virus HPV-16 (specie A9)</b>						
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; 17,2)	3	8	62,5% (<0; 93,6)
HPV-52	346	374	8,3% (<0; 21,0)	24	33	27,6% (<0; 59,1)
HPV-58	144	122	-18,3% (<0; 7,7)	15	21	28,5% (<0; 65,7)
<b>Tipi correlati al virus HPV-18 (specie A7)</b>						
HPV-39	175	184	4,8% (<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; 23,8)	1	5	80,0% (<0; 99,6)
HPV-68	165	169	2,6% (<0; 21,9)	11	15	26,8% (<0; 69,6)
<b>Altri tipi</b>						
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; 13,1)	7	13	46,1% (<0; 81,8)
HPV-66	211	215	2,3% (<0; 19,6)	7	16	56,4% (<0; 84,8)
n= numero di casi (1) ATP: include donne che hanno ricevuto 3dosi di vaccino, erano DNA negative al mese 0 e al mese 6 per il tipo di HPV rilevante. Sono stati calcolati i limiti dell'intervallo di confidenza circa l'efficacia del vaccino. Quando il valore zero è incluso, cioè quando il limite inferiore del IC è <0 l'efficacia non è considerata statisticamente significativa.  L'efficacia contro CIN3 è stata dimostrata solo per l'HPV-31 e non vi erano evidenze di protezione contro AIS per qualsiasi altro tipo di HPV.						

### Efficacia clinica in donne dai 26 anni di età

L'efficacia di Cervarix è stata valutata in uno studio clinico di fase III in doppio cieco, randomizzato (HPV-015) che ha incluso un totale di 5778 donne di età compresa tra i 26 e 72 anni (mediana 37,0 anni). Lo studio è stato condotto in Nord America, America Latina, Asia Pacifica e Europa.

L'analisi finale è stata condotta al termine dello studio, 7 anni dopo la prima vaccinazione.

L'endpoint primario era una combinazione di un endpoint virologico e un endpoint istopatologico : infezione persistente a 6 mesi correlata a HPV-16/18 e/o CIN1+. Le analisi primarie di efficacia sono state eseguite sulla coorte ATP per l'efficacia e sulla TVC, che comprendeva un sottoinsieme di donne – fino al 15% - con una storia di infezione o malattia associata a HPV (definita come due o più strisci anormali in sequenza, colposcopia anormale, o biopsia o trattamento della cervice dopo striscio anormale o riscontri da colposcopia). L'inserimento di questo sottoinsieme ha permesso la valutazione dell'efficacia profilattica in una popolazione rappresentativa del mondo reale, poichè le donne adulte sono generalmente il gruppo di età target per lo screening della cervice.

L'efficacia del vaccino a conclusione dello studio è riassunta nella seguente tabella:

Non ci sono prove che la prevenzione di un'infezione persistente che dura per almeno 6 mesi sia un marker surrogato rilevante per la prevenzione del cancro del collo dell'utero nelle donne dai 26 anni di età.

**Tabella 7 – Efficacia del vaccino a conclusione dello studio HPV-015**

Endpoint	ATP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Controllo	% Efficacia (96,2% IC)	Cervarix	Controllo	% Efficacia (96,2% IC)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
<b>HPV-16/18</b>						
6M PI e/o CIN1+	7/1852	71/1818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8% (43,8; 67,0)
6M PI	6/1815	67/1786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7% (<0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8% (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3% (51,4; 78,5)
6M PI in soggetti sieropositivi solo al dato di partenza	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7% (6,3; 60,4)
<b>Efficacia di protezione crociata</b>						
HPV-31 6MPI	10/2073	29/2090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29% (<0; 52,5)
HPV-45 6MPI	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= numero di soggetti in ogni gruppo n= numero di soggetti riportanti almeno un evento in ogni gruppo 6M PI = infezione persistente da 6 mesi IC = Intervallo di Confidenza ASC-US= Atypical Cells of Undetermined Significance (citologia anormale) <sup>(1)</sup> 3 dosi di vaccino, DNA negative e siero negative al mese 0 (se non specificato) e DNA negative al 6° mese per i tipi HPV rilevanti (HPV-16 e/o HPV-18) <sup>(2)</sup> almeno una dose di vaccino, indipendentemente dal HPV DNA e stato sierico (se non specificato) al mese 0. Inclusi 15% dei soggetti con storia precedente di malattia/infezione HPV.						

L'efficacia del vaccino contro  $\geq$ ASC-US (citologia anormale) associata a tipi oncogeni non-vaccinali è stata del 37,2% (96,2% IC [21,3; 50,1]) (ATP).

L'efficacia contro CIN1+ a prescindere dal tipo di HPV rilevato nella lesione è stato del 22,9% (96,2% IC [4,8; 37,7]) (TVC).

Non c'è stata evidenza di protezione dalla malattia causata da HPV in soggetti dai 25 anni di età che erano DNA positivi e/o con la citologia anormale all'entrata nello studio.

#### Immunogenicità

##### Risposta immunitaria di Cervarix dopo il primo ciclo di vaccinazione

Non è stato identificato per i vaccini contro l'HPV alcun livello minimo anticorpale associato alla protezione contro il CIN di grado 2 e 3 o contro un'infezione persistente associata ai tipi di virus dell'HPV contenuti nel vaccino.

La risposta anticorpale ai tipi HPV-16 e HPV-18 è stata misurata impiegando un test ELISA (versione 2, metodologia MedImmune, modificata da GSK) tipo-specifico che ha dimostrato di essere correlato con il test di neutralizzazione basato sullo pseudovirione.

L'immunogenicità indotta da tre dosi di Cervarix è stata valutata in 5.465 soggetti di sesso femminile di età dai 9 ai 55 anni e in oltre 800 soggetti di sesso maschile di età compresa tra 10 e 18 anni.

Negli studi clinici, più del 99% delle donne inizialmente sieronegative hanno sierconvertito per entrambi i tipi HPV 16 e 18, un mese dopo la terza dose. Le medie geometriche dei titoli delle IgG indotte dal vaccino (GMT) erano ben oltre i titoli osservati in donne precedentemente infettate ma la cui infezione da HPV era stata eliminata (infezione naturale).

I soggetti inizialmente sieropositivi e sieronegativi hanno raggiunto titoli simili a seguito della vaccinazione.

#### Persistenza della risposta immunitaria a Cervarix

Lo studio 001/007, che ha incluso donne di età dai 15 ai 25 anni al momento della vaccinazione, ha valutato la risposta immunitaria contro i ceppi HPV-16 e HPV-18 fino a 76 mesi dopo la somministrazione della prima dose di vaccino. Nello studio 023 (un sottogruppo dello studio 001/007) la risposta immunitaria continuava ad essere valutata fino a 113 mesi. Nel gruppo vaccino, 92 soggetti disponevano di dati di immunogenicità per l'intervallo [M107-M113] dopo la somministrazione della prima dose di vaccino con follow-up mediano di 8,9 anni. Il 100% di questi soggetti (95% IC: 96,1;100) è rimasto sieropositivo per HPV-16 e HPV-18 con il test ELISA.

Le GMT delle IgG indotte dal vaccino sia per il tipo HPV-16 che per il tipo HPV-18 hanno raggiunto il picco al 7° mese e hanno quindi iniziato a diminuire fino a raggiungere un plateau dal 18° mese fino all'intervallo [M107-M113] continuando a rimanere, sia per HPV-16 che per HPV-18, almeno 10 volte superiori alle GMT determinate con il test ELISA, osservate in donne la cui infezione naturale da HPV era stata eliminata.

Nello studio 008, l'immunogenicità fino al 48° mese era simile alla risposta osservata nello studio 001. È stato osservato un profilo di cinetica simile con gli anticorpi neutralizzanti.

In un altro studio clinico (studio 014), condotto in donne di età dai 15 ai 55 anni, tutti i soggetti avevano sierconvertito ad entrambi i tipi di HPV 16 e 18 dopo la terza dose (7° mese). Le GMT erano, comunque, più basse nelle donne sopra i 25 anni. Quattrocentosettanta soggetti (di cui 142 di età tra i 15 e i 25 anni, 172 di età tra i 26 e i 45 anni e 156 di età tra i 46 e i 55 anni) che hanno portato a termine lo studio HPV-014 ricevendo la schedula a tre dosi sono stati seguiti fino a 10 anni nello studio di estensione HPV-060. Dieci anni dopo la somministrazione della prima dose, il 100% dei soggetti di età tra 15-25 anni, 99,2% dei soggetti di età tra 26-45 anni e 96,3% dei soggetti di età tra 46-55 anni erano ancora sieropositivi per HPV-16, e 99,2%, 93,7% e 83,8% per HPV-18, rispettivamente. In tutti i gruppi di età, le GMTs sono rimaste almeno da 5 a 32 volte per HPV-16 e da 3 a 14 volte per HPV-18 al di sopra di quelle riscontrate in donne dopo un'infezione naturale per entrambi gli antigeni.

#### Evidenza di Risposta Anamnestic (Memoria Immunitaria)

Nello studio 024 (un sottoinsieme dello studio 001/007) è stata somministrata una dose challenge di Cervarix a 65 soggetti dopo un intervallo medio di 6,8 anni dalla somministrazione della prima dose di vaccino. A distanza di una settimana e di un mese dalla dose challenge è stata osservata una risposta immune anamnestic a HPV-16 e HPV-18 (con ELISA), le GMTs, un mese dopo la dose challenge, superavano quelle osservate un mese dopo la vaccinazione primaria a 3 dosi.

#### Estensione dell'efficacia di Cervarix dalle giovani donne alle adolescenti

In una analisi aggregata (HPV-029, HPV-30 e HPV -48), il 99,7% e il 100% delle bambine dell'età di 9 anni hanno reagito sierologicamente all'HPV tipo 16 e 18, rispettivamente dopo la terza dose (al mese 7) con GMTs almeno 1,4 volte e 2,4 volte più elevate quando confrontate ai soggetti di sesso femminile con età compresa tra i 10-14 anni e 15-25 anni, rispettivamente.

In due studi clinici (HPV-012 e HPV -013) condotti in bambine e ragazze di età compresa tra i 10 e i 14 anni, tutti i soggetti hanno presentato sierconversione ad entrambi i tipi di HPV 16 e 18 dopo la terza dose (7° mese) con le GMT almeno 2 volte maggiori di quelle delle donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni.

Negli studi clinici (HPV-070 e HPV-048) condotti in bambine e ragazze di età compresa tra i 9 e i 14 anni che hanno ricevuto un ciclo con schedula a 2 dosi (0, 6 mesi o 0, 12 mesi) e in giovani donne di età compresa tra 15 e 25 anni che hanno ricevuto Cervarix secondo la schedula standard 0, 1, 6 mesi, tutti i soggetti hanno presentato sierconversione ad entrambi i tipi di HPV 16 e 18 un mese dopo la seconda dose. La risposta immunitaria dopo 2 dosi nelle bambine e ragazze di età compresa tra 9 e 14 anni è risultata non inferiore alla risposta dopo 3 dosi nelle giovani donne di età compresa tra 15 e 25 anni.

Sulla base di questi dati di immunogenicità, l'efficacia di Cervarix viene estesa alla fascia di età compresa tra i 9 e i 14 anni.

#### Durata della risposta immunitaria nelle donne dai 26 anni di età

Nello studio di fase III (HPV-015) nelle donne dai 26 anni in poi, tutti i soggetti presentavano sierconversione un mese dopo la terza dose. A 84 mesi, cioè 78 mesi dopo il completamento dell'intero ciclo di vaccinazione, il 99,3 % e il 95,9% delle donne inizialmente sieronegative erano rimaste sieropositive per gli anticorpi anti-HPV-16 e anti-HPV 18, rispettivamente. Tutte le donne inizialmente sieropositive sono rimaste sieropositive per entrambi gli anticorpi anti-HPV-16 e anti-HPV-18. I titoli anticorpali hanno raggiunto un picco al mese 7, sono poi gradualmente diminuiti fino al mese 18 e si sono stabilizzati fino a raggiungere un plateau fino al mese 84.

#### L'immunogenicità nei maschi di età compresa tra 10 a 18 anni

L'immunogenicità nei maschi è stata valutata in 2 studi clinici HPV-011 (N = 173) e HPV-040 (N = 556). I dati hanno mostrato un'immunogenicità simile in maschi e femmine. Nello studio HPV-011, tutti i soggetti hanno mostrato sierconversione sia per HPV-16 che 18 ed i livelli GMT erano non inferiori a quelli osservati nelle donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni nello studio HPV-012.

#### Bridging di efficacia clinica contro le lesioni anali e i tumori

Nessuno studio di efficacia contro le lesioni anali precancerose è stato condotto con Cervarix. Tuttavia, gli studi condotti su bambine di età compresa tra 9 e 14 anni (studio HPV-071) e su donne di età compresa tra 18 e 45 anni (studio HPV-010) hanno stabilmente dimostrato una maggiore risposta immunitaria con Cervarix rispetto al vaccino di confronto per cui i dati di efficacia su lesioni anali precancerose risultano conclusivi ed hanno dimostrato protezione.

#### Immunogenicità in donne con infezione da HIV

Nello studio HPV-020, condotto in Sud Africa, 22 soggetti non infetti da HIV e 42 soggetti infetti da HIV (studio clinico 1 WHO; coorte ATP per l'immunogenicità) hanno ricevuto Cervarix. Tutti i soggetti erano sieropositivi nel test ELISA sia per HPV 16 che per HPV 18 un mese dopo la terza dose (Mese 7) e la sieropositività per HPV 16 e HPV 18 era mantenuta fino al Mese 12. Le GMT sembravano essere più basse nel gruppo infetto da HIV (senza sovrapposizione dell'intervallo di confidenza 95%). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. Non sono stati misurati gli anticorpi funzionali. Non esiste alcuna informazione circa la protezione contro l'infezione persistente o le lesioni precancerose nelle donne con infezione da HIV.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non pertinente.



### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rilevano rischi particolari per l'essere umano sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità acuta e per dosi ripetute, tollerabilità locale, fertilità, tossicità embrio-fetale e postnatale (fino alla fine del periodo di allattamento).

I dati sierologici suggeriscono il trasferimento degli anticorpi anti-HPV-16 e anti-HPV-18 attraverso l'allattamento nei ratti. Tuttavia, non è noto se gli anticorpi indotti dal vaccino siano secreti nel latte materno umano.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro (NaCl)

Sodio diidrogeno fosfato diidrato ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )

Acqua per preparazioni iniettabili

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

Cervarix deve essere somministrato il prima possibile dopo essere stato rimosso dal frigorifero.

Tuttavia, è stata dimostrata stabilità quando conservato fuori dal frigorifero fino a 3 giorni a temperatura compresa tra 8°C e 25°C o fino ad 1 giorno a temperatura compresa tra 25°C e 37°C. Se non utilizzato al termine di questo periodo il vaccino deve essere eliminato.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,5 ml di sospensione in un flaconcino (vetro tipo I) per 1 dose con un tappo (gomma butilica).

Confezioni da 1, 10 e 100 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Durante la conservazione del flacone si può osservare un deposito bianco fine con un supernatante chiaro incolore. Ciò non costituisce segno di deterioramento.

Prima di effettuare la somministrazione, il contenuto del flacone deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo l'agitazione per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso che si riscontri uno qualsiasi di tali fatti, scartare il vaccino.

Il vaccino deve essere agitato bene prima dell'uso.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Belgio

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 Settembre 2007  
Data del rinnovo più recente: 17 Settembre 2012

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cervarix sospensione iniettabile, multidose

Vaccino contro il Papillomavirus umano [tipi 16, 18] (Ricombinante, adiuvato, adsorbito)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

Proteina L1 del Papillomavirus <sup>1</sup> umano di tipo 16 <sup>2,3,4</sup>	20 microgrammi
Proteina L1 del Papillomavirus <sup>1</sup> umano di tipo 18 <sup>2,3,4</sup>	20 microgrammi

<sup>1</sup>Papillomavirus umano = HPV

<sup>2</sup>adiuvato con AS04 contenente:

3-O-desacyl-4'-monofosforil lipide A (MPL) <sup>3</sup>	50 microgrammi
---	----------------

<sup>3</sup> adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligrammi Al <sup>3+</sup> in totale
--	--

<sup>4</sup>Proteina L1 nella forma di particelle non infettive simili al virus (VLPs) prodotte mediante tecnologia del DNA ricombinante impiegando un sistema di espressione del Baculovirus che usa cellule Hi-5 Rix 4446 derivate da *Trichoplusia ni*.

Questo è un contenitore multidose. Vedere paragrafo 6.5 per il numero di dosi per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Sospensione bianca torbida.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Cervarix è un vaccino da somministrare dai 9 anni di età per la prevenzione delle lesioni ano-genitali precancerose (della cervice uterina, della vulva, della vagina e anali) e del cancro della cervice uterina e anale causati da determinati Papillomavirus umani (HPV) oncogeni. (Per informazioni rilevanti sui dati che supportano questa indicazione vedere i paragrafi 4.4 e 5.1).

L'uso di Cervarix deve essere effettuato secondo le raccomandazioni ufficiali.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

La schedula di vaccinazione dipende dall'età del soggetto.

<b>Età al momento della prima iniezione</b>	<b>Immunizzazione e schedula</b>
Dai 9 ai 14 anni inclusi*	Due dosi da 0,5 ml. La seconda dose somministrata tra i 5 e i 13 mesi dopo la prima dose.
Dai 15 anni e oltre	Tre dosi da 0,5 ml ciascuna a 0, 1, 6 mesi**

\*Se la seconda dose di vaccino è somministrata prima del quinto mese dopo la prima dose, una terza dose deve sempre essere somministrata.

\*\* Se è necessaria flessibilità nel programma di vaccinazione, la seconda dose può essere somministrata tra 1 mese e 2,5 mesi dopo la prima dose e la terza dose tra i 5 e i 12 mesi dopo la prima dose.

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo (vedere paragrafo 5.1).

Si raccomanda che i soggetti che ricevono la prima dose di Cervarix completino il ciclo di vaccinazione con Cervarix (vedere paragrafo 4.4).

### *Popolazione pediatrica (bambini di età inferiore ai 9 anni)*

Cervarix non è indicato per l'impiego in bambini di età inferiore ai 9 anni a causa dell'assenza di dati di sicurezza e di immunogenicità in questo gruppo di età.

### Modalità di somministrazione

Cervarix deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare nella regione deltoidea (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

Cervarix non deve essere somministrato in nessuna circostanza per via intravascolare o intradermica. Non sono disponibili dati sulla somministrazione sottocutanea di Cervarix (vedere paragrafo 4.4).

Se Cervarix viene somministrato nello stesso momento di un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono essere sempre somministrati in siti di iniezione distinti (vedere paragrafo 4.5).

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e supervisione medica, devono essere sempre immediatamente disponibili in caso di una rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

Si può verificare una sincope (svenimento) in seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione specialmente negli adolescenti che presentino una risposta psicogena all'iniezione. Questo fenomeno può essere accompagnato da vari disturbi neurologici come disturbi transitori alla vista, parestesie e

movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano poste in essere adeguate procedure per evitare infortuni causati dallo svenimento.

La somministrazione di Cervarix deve essere posticipata in soggetti che soffrono di una malattia febbrile acuta grave. Tuttavia la presenza di una infezione lieve, come un raffreddore, non costituisce controindicazione all'immunizzazione.

Il vaccino non deve essere in nessun caso somministrato per via intravascolare o intradermica. Non sono disponibili dati sulla somministrazione di Cervarix per via sottocutanea.

Come per gli altri vaccini somministrati per via intramuscolare, Cervarix deve essere somministrato con cautela in soggetti con trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione, dal momento che in tali soggetti si può verificare sanguinamento a seguito di somministrazione intramuscolare.

Come con qualsiasi vaccino, una risposta immunitaria protettiva può non essere ottenuta in tutti i soggetti vaccinati.

Cervarix proteggerà solo contro le malattie causate dal virus HPV tipi 16 e 18 e in una certa misura contro le patologie causate da altri determinati tipi di HPV correlati con l'attività oncogenica (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, si deve continuare ad adottare le precauzioni appropriate contro le malattie a trasmissione sessuale.

Il vaccino è solo per uso profilattico e non ha alcun effetto sulle infezioni attive da HPV o sulle patologie cliniche in atto. Il vaccino non ha dimostrato di possedere un effetto terapeutico. Il vaccino pertanto non è indicato per il trattamento del cancro della cervice uterina, o della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN). Non è altresì indicato a prevenire la progressione di altre lesioni già instaurate correlate al virus HPV o infezioni esistenti dovute ai tipi di HPV presenti o non presenti nel vaccino. (Vedere paragrafo 5.1 "Efficacia in donne con evidenze di infezione da HPV16 o HPV18 all'ingresso nello studio).

La vaccinazione non è sostitutiva di un regolare screening della cervice uterina. Poiché nessun vaccino è efficace al 100% e Cervarix non fornirà una protezione contro ogni tipo di HPV, o contro infezioni esistenti da HPV, l'abituale screening della cervice uterina rimane di cruciale importanza e deve seguire le raccomandazioni locali.

La durata della protezione non è stata pienamente stabilita. La tempistica e la necessità di una dose di richiamo non sono state stabilite.

Fatta eccezione per soggetti asintomatici infetti da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) per i quali sono disponibili dati limitati di immunogenicità (vedere paragrafo 5.1), non vi sono dati sull'uso di Cervarix in soggetti con compromissione della risposta immunitaria o pazienti che ricevono un trattamento immunosoppressivo. Come con altri vaccini, una risposta immunitaria adeguata può non essere raggiunta in tali individui.

Non sono disponibili dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia per supportare l'interscambiabilità di Cervarix con altri vaccini anti-HPV.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

In tutti gli studi clinici sono stati esclusi i soggetti che hanno ricevuto immunoglobuline o emoderivati nei 3 mesi precedenti la prima dose del vaccino.

##### Uso con altri vaccini

Cervarix può essere somministrato contemporaneamente con un vaccino di richiamo combinato contenente difterite (d), tetano (T) e pertosse [acellulare] (pa) con o senza virus della poliomielite inattivato (IPV), (vaccini dTpa, dTpa-IPV), senza alcuna interferenza clinicamente rilevante con la

risposta anticorpale verso ciascun componente di entrambi i vaccini. La somministrazione sequenziale di vaccino combinato dTpa-IPV seguita dalla somministrazione di Cervarix un mese dopo, tendeva ad indurre la produzione delle GMTs anti-HPV-16 e anti-HPV-18 inferiori rispetto a quelle sviluppate a seguito della sola somministrazione di Cervarix. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Cervarix può essere somministrato contemporaneamente ad un vaccino combinato contro l'epatite A (inattivato) e l'epatite B (rDNA) (Twinrix) o ad un vaccino contro l'epatite B (rDNA) (Engerix B). La somministrazione di Cervarix contemporaneamente a Twinrix non ha mostrato interferenze clinicamente rilevanti nella risposta anticorpale verso gli antigeni dell'HPV e dell'epatite A. La media geometrica delle concentrazioni anticorpali anti HBS era significativamente ridotta in caso di co-somministrazione, ma la rilevanza clinica di questa osservazione non è nota poiché i tassi di sieroprotezione sono rimasti immutati. La proporzione di soggetti che ha raggiunto un anti-HBS  $\geq 10\text{mUI/ml}$  era del 98,3% per la vaccinazione contemporanea e il 100% per Twinrix somministrato da solo. Risultati simili sono stati osservati quando Cervarix è stato somministrato in concomitanza ad Engerix B con il 97,9% dei soggetti che ha raggiunto un anti-HBS  $\geq 10\text{mUI/ml}$  in confronto al 100% dei soggetti in cui Engerix B era stato somministrato da solo.

Se Cervarix deve essere somministrato contemporaneamente ad un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono essere sempre somministrati in differenti siti di iniezione.

#### Uso con contraccettivi ormonali

Negli studi clinici, circa il 60% delle donne che hanno ricevuto Cervarix faceva uso di contraccettivi ormonali. Non ci sono prove che l'uso di contraccettivi ormonali abbia un impatto sull'efficacia di Cervarix.

#### Uso con medicinali immunosoppressori sistemici

Vedere paragrafo 4.4.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non sono stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in gravidanza.

I dati raccolti dai registri delle donne in gravidanza, dagli studi epidemiologici e di esposizione accidentale durante gli studi non sono sufficienti per stabilire se la vaccinazione con Cervarix influenzi o meno il rischio di esiti negativi per la gravidanza, compreso l'aborto spontaneo.

Tuttavia durante il programma di sviluppo clinico, sono stati segnalati un totale di 10.476 casi di gravidanza, in 5.387 dei quali era stato somministrato Cervarix. Complessivamente, la proporzione di donne in gravidanza che aveva segnalato un esito specifico (ad es.: nascita di un bambino normale, nascita di bambini anormali, incluse anomalie congenite, nascita prematura e aborto spontaneo) era simile fra i gruppi di trattamento.

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti dannosi, diretti o indiretti, sulla fertilità, la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Cervarix durante la gravidanza. Alle donne che sono incinte o che cercano una gravidanza, si consiglia di rinviare o interrompere la vaccinazione fino al completamento della gravidanza.

#### Allattamento

Negli studi clinici non è stato valutato l'effetto su bambini allattati al seno della somministrazione di Cervarix alle loro madri.

Cervarix deve essere usato durante l'allattamento al seno solo quando i possibili vantaggi superano i possibili rischi.

### Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti di cui al paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati" possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### **Riassunto del profilo di sicurezza**

Negli studi clinici che hanno arruolato donne e bambine di età compresa tra i 10 e i 72 anni (delle quali il 79,2% aveva un'età compresa tra i 10 e i 25 anni al tempo dell'arruolamento), Cervarix è stato somministrato a 16.142 femmine mentre 13.811 femmine hanno ricevuto il controllo. Questi soggetti sono stati osservati durante l'intera durata dello studio per monitorare la comparsa di effetti indesiderati gravi. In un sottogruppo predefinito di soggetti (Cervarix = 8.130 contro controllo = 5.786), gli effetti indesiderati sono stati monitorati per 30 giorni dopo ogni iniezione. In due studi clinici che hanno arruolato maschi di età compresa tra 10 e 18 anni, 2.617 maschi hanno ricevuto Cervarix e sono stati seguiti mediante sorveglianza di sicurezza attiva.

La reazione avversa più comunemente osservata dopo la somministrazione del vaccino è stata il dolore nella sede di iniezione che si è verificato dopo la somministrazione del 78% di tutte le dosi. La maggioranza di tali reazioni era di gravità da lieve a moderata e di non lunga durata.

### **Tabella delle reazioni avverse**

Le reazioni avverse che si possono considerare come almeno possibilmente correlate alla vaccinazione sono state elencate qui di seguito in base alla frequenza.

Le frequenze sono riportate come:

Molto comuni: ( $\geq 1/10$ )

Comuni: ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ )

Non comuni: ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ )

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Studi clinici</b>		
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Infezione del tratto respiratorio superiore
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Non comune	Capogiro
Patologie gastrointestinali	Comune	Sintomi gastrointestinali, inclusi nausea, vomito, diarrea e dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito, eruzione cutanea, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Mialgia
	Comune	Artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di	Molto comune	Reazioni al sito di iniezione, inclusi dolore, arrossamento, gonfiore, affaticamento

sommministrazione	Comune	Febbre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
	Non comune	Altre reazioni al sito di iniezione come indurimento al sito di iniezione, parestesia locale
<b>Dati di Post-marketing</b>		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota*	Linfoadenopatia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota*	Reazioni allergiche (incluse reazioni anafilattiche e anafilattoidi), angioedema
Patologie del sistema nervoso	Non nota*	Sincope o risposte vasovagali alla iniezione, associate talora a movimenti tonico-clonici (vedere paragrafo 4.4)

\* Poiché questi eventi sono stati riportati spontaneamente, non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza.

Negli studi clinici un profilo di sicurezza simile è stato osservato confrontando soggetti con infezione pregressa o in corso da HPV, con soggetti negativi all'HPV DNA oncogeno o sieronegativi per anticorpi anti-HPV-16 e HPV-18.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)\*.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini, vaccini Papillomavirus, codice ATC: J07BM02

#### Meccanismo di azione

Cervarix è un vaccino adiuvato ricombinante non infettivo preparato da particelle altamente purificate simili al virus (VLPs) della proteina maggiore L1 del capsido dei tipi oncogeni HPV 16 e 18. Dal momento che le VLPs non contengono DNA virale, non possono infettare le cellule, riprodursi o causare la malattia. Gli studi condotti nell'animale hanno dimostrato che l'efficacia dei vaccini basati sulle VLP L1 sono ampiamente mediate dallo sviluppo di una risposta immune umorale.

Si stima che i ceppi HPV-16 e HPV-18 siano responsabili di circa il 70% dei tumori alla cervice, il 90% dei cancri anali, il 70% delle neoplasie vulvari e vaginali intraepiteliali di grado elevato HPV-correlate e il 78% delle neoplasie anali intraepiteliali di grado elevato (AIN 2/3) HPV-correlate. Anche altri tipi oncogeni di HPV possono causare tumori ano-genitali (circa il 30%). I virus HPV45, -31 e -33 sono i tre tipi di HPV non contenuti nel vaccino più frequentemente identificati nel carcinoma cervicale squamoso (12,1%) e nell'adenocarcinoma (8,5%).

Il termine "lesioni ano-genitali precancerose" nel paragrafo 4.1 corrisponde a Neoplasia intraepiteliale della cervice uterina di grado elevato (CIN 2/3), neoplasia vulvare intraepiteliale di grado elevato (VIN2/3), neoplasia vaginale intraepiteliale di grado elevato (VaIN2/3) e neoplasie anali intraepiteliali di grado elevato (AIN 2/3).



## Studi clinici

### Efficacia clinica in donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni

L'efficacia di Cervarix è stata verificata in due studi clinici controllati, randomizzati, in doppio cieco di fase II e III che hanno incluso un totale di 19.778 donne di età dai 15 ai 25 anni.

Lo studio di fase II (studio 001/007) ha arruolato solo donne che:

- hanno avuto esito negativo al test per il DNA dell'HPV oncogeno tipo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68
- erano sieronegative per l'HPV-16 e HPV-18
- presentavano una citologia normale

L'endpoint primario di efficacia è stato l'infezione incidente con il virus dell'HPV-16 e/o dell'HPV-18. La persistenza dell'infezione a dodici mesi è stata valutata come endpoint di efficacia addizionale.

Lo studio di fase III (studio 008) ha arruolato donne senza che ad esse venisse fatto un pre-screening per la presenza dell'infezione da HPV, es. senza tener conto della citologia basale, dello stato sierologico e di HPV DNA.

L'endpoint primario di efficacia è stato il CIN2+ associato all'HPV-16 e/o HPV-18 (HPV-16/18). La Neoplasia Intraepiteliale Cervicale (CIN) di grado 2 e 3 (CIN2/3) e l'adenocarcinoma cervicale in situ (AIS) sono stati utilizzati negli studi clinici come markers surrogati per il cancro cervicale.. L'endpoint secondario riguardava l'infezione persistente a 6 e 12 mesi.

E' stato anche dimostrato che l'infezione persistente che dura per almeno sei mesi è un marker surrogato rilevante per il cancro della cervice uterina in donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni.

### Efficacia profilattica contro l'infezione da HPV-16/18 in una popolazione naïve a tipi di HPV oncogeni

Le donne (N=1.113) sono state vaccinate nello studio 001 e valutate per l'efficacia fino al 27° mese. Un sottogruppo di donne (N=776) vaccinate nello studio 001 è stato seguito nello studio 007 fino a 6,4 anni (circa 77 mesi) dopo la prima dose (follow-up medio di 5,9 anni). Nello studio 001, ci sono stati cinque casi di infezione persistente a 12 mesi da HPV-16/18 (4 da HPV-16; 1 da HPV-18) nel gruppo di controllo e un caso di infezione da HPV-16 nel gruppo del vaccino. Nello studio 007 l'efficacia di Cervarix contro l'infezione persistente a 12 mesi da virus dell'HPV-16/18 è stata del 100% (95% IC: 80,5; 100). Ci sono stati sedici casi di infezione persistente da HPV-16, e cinque casi di infezione persistente da HPV-18, tutti nel gruppo di controllo.

Nello studio HPV-023, i soggetti della coorte brasiliana (N=437) dello studio 001/007 sono stati seguiti fino ad una media di 8,9 anni (deviazione standard 0,4 anni) dopo la prima dose. Al completamento dello studio, non ci sono stati casi di infezioni o lesioni istopatologiche associate ad HPV-16 o HPV-18 nel gruppo vaccino dello studio HPV-023. Nel gruppo placebo, ci sono stati 4 casi di infezione persistente a 6 mesi e 1 caso di infezione persistente a 12 mesi. Lo studio non aveva la potenza statistica per dimostrare una differenza tra il gruppo vaccino e il gruppo placebo in relazione a questi endpoints.

### Efficacia profilattica contro i virus HPV-16/18 in donne naïve al virus dell'HPV-16 e/o dell'HPV-18

Nello studio HPV-008, le analisi primarie di efficacia sono state eseguite nella coorte in Accordo al Protocollo (coorte ATP: incluse donne che hanno ricevuto 3 dosi di vaccino e che erano DNA negative e sieronegative al mese 0 e DNA negative al mese 6 per i tipi di HPV considerati nell'analisi). Questa coorte includeva donne con una citologia normale o di basso-grado come valore di base ed escludeva solo donne con una citologia di grado elevato (0,5% della popolazione totale). Il conteggio dei casi per la coorte ATP è iniziato al giorno 1 dopo la terza dose di vaccino.

Complessivamente il 74% delle donne arruolate erano naïve ad entrambi i virus HPV-16 e HPV-18 (cioè DNA negative e sieronegative all'inizio dello studio).

Sono state eseguite due analisi dello studio HPV-008: una analisi evento-correlata effettuata una volta diagnosticati almeno 36 casi di lesione CIN2+ associati con HPV-16/18 nella coorte ATP e una analisi a completamento dello studio.

L'efficacia del vaccino verso l'endpoint primario CIN2+ alla fine dello studio è presentata nella Tabella 1. In una analisi supplementare, l'efficacia di Cervarix è stata valutata contro le lesioni CIN3+ correlate ai ceppi HPV-16/18.

**Tabella 1: Efficacia del vaccino contro le lesioni cervicali di grado elevato associate con HPV-16/18 (coorte ATP)**

Endpoint HPV-16/18	Coorte ATP <sup>(1)</sup>		
	Analisi a fine studio <sup>(3)</sup>		
	Cervarix (N = 7338)	Controlli (N = 7305)	% Efficacia (95% IC)
	n <sup>(2)</sup>	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6;99,1)

N = numero di soggetti inclusi in ogni gruppo  
n = numero di casi  
<sup>(1)</sup> ATP: include donne che hanno ricevuto 3 dosi di vaccino, che erano DNA negative e sieronegative al mese 0 e DNA negative al mese 6 per i tipi di HPV considerati (HPV-16 o HPV-18)  
<sup>(2)</sup> incluso 4 casi di CIN2+ e 2 casi di CIN3+ nei quali era stato identificato nella lesione un altro tipo di HPV oncogeno in concomitanza con il virus HPV-16 o HPV-18. Questi casi erano esclusi nella analisi di assegnazione del tipo di HPV (vedere Tabella sotto).  
<sup>(3)</sup> follow-up medio di 40 mesi dopo la dose 3

All'analisi evento-correlata l'efficacia era del 92,9% (96,1% IC: 79,9;98,3) contro CIN2+ e dell'80% (96,1% IC: 0,3;98,1) contro CIN3+. In aggiunta è stata dimostrata l'efficacia statisticamente significativa del vaccino contro CIN2+ associata con i virus HPV-16 e HPV-18 presi singolarmente.

Ulteriori esami dei casi con presenza di tipi multipli di HPV hanno considerato i tipi di HPV rilevati dal test Polymerase Chain Reaction (PCR) in almeno uno dei due campioni citologici precedenti, in aggiunta ai tipi rilevati nella lesione per distinguere il/i tipo/i di HPV più probabilmente responsabile/i della lesione (assegnazione del tipo di HPV). Questa analisi post- hoc esclude i casi (nel gruppo del vaccino e nel gruppo di controllo) che non erano considerati essere causalmente associati con le infezioni da HPV-16 o HPV-18 acquisite durante lo studio.

Sulla base dell'analisi post- hoc di assegnazione del tipo di HPV, si è rilevato 1 caso CIN2+ nel gruppo vaccino verso i 92 casi nel gruppo di controllo (Efficacia 98,9% (95% IC: 93,8; 100)) e nessun caso CIN3+ nel gruppo vaccino verso 22 casi nel gruppo di controllo (Efficacia 100% (95% IC: 81,8; 100)) alla fine dello studio.

Nella analisi evento-correlata, l'efficacia del vaccino contro CIN1 associata con i virus HPV16/18 osservati nella coorte ATP era del 94,1% (96,1% IC:83,4;98,5). L'efficacia del vaccino contro CIN1+ associata con i virus HPV16/18 osservati nella coorte ATP era del 91,7% (96,1% IC: 82,4;96,7). Alla fine dello studio, l'efficacia del vaccino contro CIN1 associata con i virus HPV16/18 osservati nella coorte ATP era del 92,8% (95% IC: 87,1;96,4).

All'analisi finale dello studio, ci sono stati 2 casi di VIN2 + o VaIN2 + nel gruppo vaccino e 7 casi nel gruppo di controllo nella coorte ATP associato all'HPV-16 o HPV-18. Lo studio non aveva una potenza in grado di dimostrare una differenza tra il vaccino e il gruppo di controllo per questi endpoint.

L'efficacia del vaccino contro gli endpoints virologici (infezione persistente a 6 mesi e a 12 mesi) associati con i virus HPV-16/18 osservati nella coorte ATP alla fine dello studio è presentata nella Tabella 2.

**Tabella 2: Efficacia del vaccino contro gli endpoints virologici associati con i virus HPV-16/18 (coorte ATP)**

endpoint HPV-16/18	Coorte ATP <sup>(1)</sup>		
	Analisi a fine studio <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 7338)	Controlli (N = 7305)	% Efficacia (95% IC)
	n/N	n/N	
<b>Infezione persistente a 6- mesi</b>	35/7182	588/7137	94,3% (92,0;96,1)
<b>Infezione persistente a 12- mesi</b>	26/7082	354/7038	92,9% (89,4;95,4)

N = numero di soggetti inclusi in ogni gruppo  
n = numero di casi  
(<sup>1</sup>) ATP: include donne che hanno ricevuto 3 dosi di vaccino, che erano DNA negative e sieronegative al mese 0 e DNA negative al mese 6 per i tipi di HPV considerati (HPV-16 o HPV-18)  
(<sup>2</sup>) follow-up medio di 40 mesi dopo la dose 3

I risultati di efficacia all'analisi evento-correlata erano del 94,3% (96,1% IC:91,5;96,3) contro l'infezione persistente a 6-mesi e del 91,4% (96,1% IC: 89,4;95,4) contro l'infezione persistente a 12-mesi.

Efficacia contro i virus HPV-16/18 in donne con evidenza di infezione HPV-16 o HPV-18 all'inizio dello studio.

Non vi erano evidenze di protezione dalla malattia causata dai tipi di HPV per quei soggetti che erano HPV DNA positivi all'inizio dello studio. Tuttavia, gli individui già infettati (HPV DNA positivi) con uno dei tipi di HPV correlati al vaccino prima della vaccinazione erano protetti dalla malattia clinica causata dagli altri tipi di HPV presenti nel vaccino.

Efficacia contro l'HPV tipi 16 e 18 in donne con o senza precedente infezione o malattia.

La coorte Totale di Vaccinati (TVC) includeva tutti i soggetti che avevano ricevuto almeno una dose di vaccino, indipendentemente dal loro stato HPV DNA, citologia e siero-stato al basale. Questa coorte includeva donne con o senza attuale e/o precedente infezione da HPV. Il conteggio dei casi per la TVC iniziava 1 giorno dopo la prima dose.

L'efficacia stimata era più bassa nella TVC poiché questa coorte includeva donne con lesioni/infezioni pre-esistenti, che non ci si attende siano modificate da Cervarix.

La TVC è una buona approssimazione alla popolazione generale femminile nella fascia di età dei 15 - 25 anni.

L'efficacia del vaccino contro le lesioni cervicali di grado elevato associate con i virus HPV-16/18 osservate nella TVC alla fine dello studio è presentata in Tabella 3.

**Tabella 3: Efficacia del vaccino contro le lesioni cervicali di grado elevato associate con i virus HPV-16/18 (TVC)**

endpoint HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analisi a fine studio <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 8694)	Controlli (N = 8708)	% Efficacia (95% IC)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9;62,2)

N = numero di soggetti inclusi in ogni gruppo  
n = numero di casi  
(<sup>1</sup>) TVC: include tutti i soggetti vaccinati (che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino) indipendentemente dallo stato del DNA HPV, dalla citologia e dallo stato sierico al basale. Questa coorte include donne con infezioni/lesioni pre-esistenti.  
(<sup>2</sup>) follow-up medio di 44 mesi dopo la dose 1

L'efficacia del vaccino contro gli endpoints virologici (infezione persistente a 6-mesi e 12-mesi) associati con i virus HPV-16/18 osservata nella TVC alla fine dello studio è presentata nella Tabella 4.

**Tabella 4: Efficacia del vaccino contro gli endpoints virologici associati con i virus HPV-16/18 (TVC)**

endpoint HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analisi a fine studio <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Controlli	% Efficacia (95% IC)
	n/N	n/N	
Infezione persistente a 6-mesi	504/8863	1227/8870	60,9% (56,6;64,8)
Infezione persistente a 12-mesi	335/8648	767/8671	57,5% (51,7;62,8)

N = numero di soggetti inclusi in ogni gruppo  
n = numero di casi  
(<sup>1</sup>) TVC: include tutti i soggetti vaccinati (che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino) indipendentemente dallo stato del DNA HPV, dalla citologia e dallo stato sierico al basale.  
(<sup>2</sup>) follow-up medio di 44 mesi dopo la dose 1

Impatto complessivo del vaccino sul carico della malattia cervicale da HPV.

Nello studio HPV-008 è stata confrontata l'incidenza delle lesioni cervicali di grado elevato tra il gruppo placebo e il gruppo vaccino indipendentemente dal tipo di HPV DNA presente nella lesione. Nelle coorti TVC e TVC-naïve era stata dimostrata l'efficacia del vaccino contro le lesioni cervicali di grado elevato alla fine dello studio (Tabella 5).

La TVC-naïve è un sottoinsieme della TVC che include donne con una normale citologia, e che erano HPV DNA negative per i 14 tipi di HPV oncogeni e sieronegative per i virus HPV-16 e HPV-18 al basale.

**Tabella 5. Efficacia del vaccino contro le lesioni cervicali di grado elevato indipendentemente dal tipo di HPV DNA presente nella lesione**

	Analisi a fine studio <sup>(3)</sup>				
	Cervarix		Controlli		% Efficacia (95% IC)
	N	Casi	N	Casi	
<b>CIN2+</b>					
TVC-naïve <sup>(1)</sup>	5466	61	5452	172	64,9% (52,7;74,2)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	287	8708	428	33,1% (22,2;42,6)
<b>CIN3+</b>					
TVC-naïve <sup>(1)</sup>	5466	3	5452	44	93,2% (78,9;98,7)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	86	8708	158	45,6% (28,8;58,7)
N :numero di soggetti inclusi in ogni gruppo					
<sup>(1)</sup> TVC naïve: include tutti i soggetti vaccinati (che avevano ricevuto almeno una dose di vaccino) che presentavano citologia normale ed erano HPV DNA negativi per 14 tipi di HPV oncogeni e sieronegativi per i tipi di HPV 16 e 18 al basale.					
<sup>(2)</sup> TVC: include tutti i soggetti vaccinati (che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino) indipendentemente dallo stato del DNA HPV, dalla citologia e dallo stato sierico al basale.					
<sup>(3)</sup> follow-up medio di 44 mesi dopo la dose 1					

Alla fine dello studio, Cervarix aveva ridotto le procedure terapeutiche cervicali definitive (incluse escissione mediante ansa elettrochirurgica [LEEP], conizzazione a lama fredda e procedure laser) del 70,2% (95% IC: 57,8;79,3) nella TVC-naïve e del 33,2% (95% IC: 20,8;43,7) nella TVC.

#### Efficacia di protezione crociata

L'efficacia di protezione crociata di Cervarix contro gli endpoints istopatologici e virologici (infezione persistente) è stata valutata nello studio HPV 008 per 12 tipi di HPV oncogeni non contenuti nel vaccino.

Lo studio non è stato realizzato con una potenza sufficiente a valutare l'efficacia contro le patologie causate da singoli tipi di HPV. Le analisi contro gli endpoints primari sono state confuse da co-infezioni multiple nelle lesioni CIN2+.

A differenza degli endpoints istopatologici, gli endpoints virologici sono meno confondibili in caso di infezioni multiple.

Si dimostrava una consistente cross-protection verso gli endpoint infezione persistente a 6-mesi e lesioni CIN2+ da HPV-31, 33 e 45 in tutte le coorti in studio.

L'efficacia del vaccino alla fine dello studio contro l'infezione persistente a 6 mesi e CIN2+ associate ai singoli tipi di HPV oncogeni non presenti nel vaccino è presentata in Tabella 6 (coorte ATP).

**Tabella 6: Efficacia del vaccino per i tipi di HPV oncogeni non presenti nel vaccino**

ATP <sup>(1)</sup>						
Tipi di HPV	Infezione persistente a 6 mesi			CIN2+		
	Cervarix	Controllo	% Efficacia (95% IC)	Cervarix	Controllo	% Efficacia (95% IC)
	n	n		n	n	
<b>Tipi correlati al virus HPV-16 (specie A9)</b>						
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;17,2)	3	8	62,5% (<0;93,6)
HPV-52	346	374	8,3% (<0;21,0)	24	33	27,6% (<0;59,1)
HPV-58	144	122	-18,3% (<0;7,7)	15	21	28,5% (<0;65,7)
<b>Tipi correlati al virus HPV-18 (specie A7)</b>						
HPV-39	175	184	4,8% (<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;23,8)	1	5	80,0% (<0;99,6)
HPV-68	165	169	2,6% (<0;21,9)	11	15	26,8% (<0;69,6)
<b>Altri tipi</b>						
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;13,1)	7	13	46,1% (<0;81,8)
HPV-66	211	215	2,3% (<0;19,6)	7	16	56,4% (<0;84,8)
n= numero di casi (1) ATP: include donne che hanno ricevuto 3dosi di vaccino, erano DNA negative al mese 0 e al mese 6 per il tipo di HPV rilevante. Sono stati calcolati i limiti dell'intervallo di confidenza circa l'efficacia del vaccino. Quando il valore zero è incluso, cioè quando il limite inferiore del IC è <0 l'efficacia non è considerata statisticamente significativa.  L'efficacia contro CIN3 è stata dimostrata solo per l'HPV-31 e non vi erano evidenze di protezione contro AIS per qualsiasi altro tipo di HPV.						

### Efficacia clinica in donne dai 26 anni di età

L'efficacia di Cervarix è stata valutata in uno studio clinico di fase III in doppio cieco, randomizzato (HPV-015) che ha incluso un totale di 5778 donne di età compresa tra i 26 e 72 anni (mediana 37,0 anni). Lo studio è stato condotto in Nord America, America Latina, Asia Pacifica e Europa.

L'analisi finale è stata condotta al termine dello studio, 7 anni dopo la prima vaccinazione.

L'endpoint primario era una combinazione di un endpoint virologico e un endpoint istopatologico : infezione persistente a 6 mesi correlata a HPV-16/18 e/o CIN1+. Le analisi primarie di efficacia sono state eseguite sulla coorte ATP per l'efficacia e sulla TVC, che comprendeva un sottoinsieme di donne – fino al 15% - con una storia di infezione o malattia associata a HPV (definita come due o più strisci anormali in sequenza, colposcopia anormale, o biopsia o trattamento della cervice dopo striscio anormale o riscontri da colposcopia). L'inserimento di questo sottoinsieme ha permesso la valutazione dell'efficacia profilattica in una popolazione rappresentativa del mondo reale, poiché le donne adulte sono generalmente il gruppo di età target per lo screening della cervice.

L'efficacia del vaccino a conclusione dello studio è riassunta nella seguente tabella:

Non ci sono prove che la prevenzione di un'infezione persistente che dura per almeno 6 mesi sia un marker surrogato rilevante per la prevenzione del cancro del collo dell'utero nelle donne dai 26 anni di età.

**Tabella 7 – Efficacia del vaccino a conclusione dello studio HPV-015**

Endpoint	ATP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Controllo	% Efficacia (96,2% IC)	Cervarix	Controllo	% Efficacia (96,2% IC)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
<b>HPV-16/18</b>						
6M PI e/o CIN1+	7/1852	71/181 8	90,5% (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8% (43,8; 67,0)
6M PI	6/1815	67/178 6	91,4% (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7% (<0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8% (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/181 8	93,8% (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3% (51,4; 78,5)
6M PI in soggetti sieropositivi solo al dato di partenza	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7% (6,3; 60,4)
<b>Efficacia di protezione crociata</b>						
HPV-31 6MPI	10/2073	29/209 0	65,8% (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29% (<0; 52,5)
HPV-45 6MPI	9/2106	30/208 8	70,7% (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9% (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/212 7	78,4% (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7% (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/212 5	78,7% (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1% (32,7; 84,1)
<p>N= numero di soggetti in ogni gruppo  n= numero di soggetti riportanti almeno un evento in ogni gruppo  6M PI = infezione persistente da 6 mesi  IC = Intervallo di Confidenza  ASC-US= Atypical Cells of Undetermined Significance (citologia anormale)  <sup>(1)</sup> 3 dosi di vaccino, DNA negative e siero negative al mese 0 (se non specificato) e DNA negative al 6° mese per i tipi HPV rilevanti (HPV-16 e/o HPV-18)  <sup>(2)</sup> almeno una dose di vaccino, indipendentemente dal HPV DNA e stato sierico (se non specificato) al mese 0. Inclusi 15% dei soggetti con storia precedente di malattia/infezione HPV.</p>						

L'efficacia del vaccino contro  $\geq$ ASC-US (citologia anormale) associata a tipi oncogeni non-vaccinali è stata del 37,2% (96,2% IC [21,3; 50,1]) (ATP).

L'efficacia contro CIN1+ a prescindere dal tipo di HPV rilevato nella lesione è stato del 22,9% (96,2% IC [4,8; 37,7]) (TVC).

Non c'è stata evidenza di protezione dalla malattia causata da HPV in soggetti dai 25 anni di età che erano DNA positivi e/o con la citologia anormale all'entrata nello studio.

### Immunogenicità

#### Risposta immunitaria di Cervarix dopo il primo ciclo di vaccinazione

Non è stato identificato per i vaccini contro l'HPV alcun livello minimo anticorpale associato alla protezione contro il CIN di grado 2 e 3 o contro un'infezione persistente associata ai tipi di virus dell'HPV contenuti nel vaccino.

La risposta anticorpale ai tipi HPV-16 e HPV-18 è stata misurata impiegando un test ELISA (versione 2, metodologia MedImmune, modificata da GSK) tipo-specifico che ha dimostrato di essere correlato con il test di neutralizzazione basato sullo pseudovirione.

L'immunogenicità indotta da tre dosi di Cervarix è stata valutata in 5.465 soggetti di sesso femminile di età dai 9 ai 55 anni e in oltre 800 soggetti di sesso maschile di età compresa tra 10 e 18 anni.

Negli studi clinici, più del 99% delle donne inizialmente sieronegative hanno sierconvertito per entrambi i tipi HPV 16 e 18, un mese dopo la terza dose. Le medie geometriche dei titoli delle IgG indotte dal vaccino (GMT) erano ben oltre i titoli osservati in donne precedentemente infettate ma la cui infezione da HPV era stata eliminata (infezione naturale).

I soggetti inizialmente sieropositivi e sieronegativi hanno raggiunto titoli simili a seguito della vaccinazione.

#### Persistenza della risposta immunitaria a Cervarix

Lo studio 001/007, che ha incluso donne di età dai 15 ai 25 anni al momento della vaccinazione, ha valutato la risposta immunitaria contro i ceppi HPV-16 e HPV-18 fino a 76 mesi dopo la somministrazione della prima dose di vaccino. Nello studio 023 (un sottogruppo dello studio 001/007) la risposta immunitaria continuava ad essere valutata fino a 113 mesi. Nel gruppo vaccino, 92 soggetti disponevano di dati di immunogenicità per l'intervallo [M107-M113] dopo la somministrazione della prima dose di vaccino con follow-up mediano di 8,9 anni. Il 100% di questi soggetti (95% IC: 96,1;100) è rimasto sieropositivo per HPV-16 e HPV-18 con il test ELISA.

Le GMT delle IgG indotte dal vaccino sia per il tipo HPV-16 che per il tipo HPV-18 hanno raggiunto il picco al 7° mese e hanno quindi iniziato a diminuire fino a raggiungere un plateau dal 18° mese fino all'intervallo [M107-M113] continuando a rimanere, sia per HPV-16 che per HPV-18, almeno 10 volte superiori alle GMT determinate con il test ELISA, osservate in donne la cui infezione naturale da HPV era stata eliminata.

Nello studio 008, l'immunogenicità fino al 48° mese era simile alla risposta osservata nello studio 001. È stato osservato un profilo di cinetica simile con gli anticorpi neutralizzanti.

In un altro studio clinico (studio 014), condotto in donne di età dai 15 ai 55 anni, tutti i soggetti avevano sierconvertito ad entrambi i tipi di HPV 16 e 18 dopo la terza dose (7° mese). Le GMT erano, comunque, più basse nelle donne sopra i 25 anni. Quattocentottanta soggetti (di cui 142 di età tra i 15 e i 25 anni, 172 di età tra i 26 e i 45 anni e 156 di età tra i 46 e i 55 anni) che hanno portato a termine lo studio HPV-014 ricevendo la schedula a tre dosi sono stati seguiti fino a 10 anni nello studio di estensione HPV-060. Dieci anni dopo la somministrazione della prima dose, il 100% dei soggetti di età tra 15-25 anni, 99,2% dei soggetti di età tra 26-45 anni e 96,3% dei soggetti di età tra 46-55 anni erano ancora sieropositivi per HPV-16, e 99,2%, 93,7% e 83,8% per HPV-18, rispettivamente. In tutti i gruppi, le GMTs sono rimaste almeno da 5 a 32 volte per HPV-16 e da 3 a 14 volte per HPV-18 al di sopra di quelle riscontrate in donne dopo un'infezione naturale per entrambi gli antigeni.

#### Evidenza di Risposta Anamnesticca (Memoria Immunitaria)

Nello studio 024 (un sottoinsieme dello studio 001/007) è stata somministrata una dose challenge di Cervarix a 65 soggetti dopo un intervallo medio di 6,8 anni dalla somministrazione della prima dose di vaccino. A distanza di una settimana e di un mese dalla dose challenge è stata osservata una risposta immune anamnesticca a HPV-16 e HPV-18 (con ELISA), le GMTs, un mese dopo la dose challenge, superavano quelle osservate un mese dopo la vaccinazione primaria a 3 dosi.

#### Estensione dell'efficacia di Cervarix dalle giovani donne alle adolescenti

In una analisi aggregata (HPV-029, HPV-30 e HPV-48), il 99,7% e il 100% delle bambine dell'età di 9 anni hanno reagito sierologicamente all'HPV tipo 16 e 18, rispettivamente dopo la terza dose (al mese 7) con GMTs almeno 1,4 volte e 2,4 volte più elevate quando confrontate ai soggetti di sesso femminile con età compresa tra i 10-14 anni e 15-25 anni, rispettivamente.



In due studi clinici (HPV-012 e HPV-013) condotti in bambine e ragazze di età compresa tra i 10 e i 14 anni, tutti i soggetti hanno presentato sierconversione ad entrambi i tipi di HPV 16 e 18 dopo la terza dose (7° mese) con le GMT almeno 2 volte maggiori di quelle delle donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni.

Negli studi clinici (HPV-070 e HPV-048) condotti in bambine e ragazze di età compresa tra i 9 e i 14 anni che hanno ricevuto un ciclo con schedula a 2 dosi (0, 6 mesi o 0, 12 mesi) e in giovani donne di età compresa tra 15 e 25 anni che hanno ricevuto Cervarix secondo la schedula standard 0, 1, 6 mesi, tutti i soggetti hanno presentato sierconversione ad entrambi i tipi di HPV 16 e 18 un mese dopo la seconda dose. La risposta immunitaria dopo 2 dosi nelle bambine e ragazze di età compresa tra 9 e 14 anni è risultata non inferiore alla risposta dopo 3 dosi nelle giovani donne di età compresa tra 15 e 25 anni.

Sulla base di questi dati di immunogenicità, l'efficacia di Cervarix viene estesa alla fascia di età compresa tra i 9 e i 14 anni.

#### Durata della risposta immunitaria nelle donne dai 26 anni di età

Nello studio di fase III (HPV-015) nelle donne dai 26 anni in poi, tutti i soggetti presentavano sierconversione un mese dopo la terza dose. A 84 mesi, cioè 78 mesi dopo il completamento dell'intero ciclo di vaccinazione, il 99,3 % e il 95,9% delle donne inizialmente sieronegative erano rimaste sieropositive per gli anticorpi anti-HPV-16 e anti-HPV 18, rispettivamente. Tutte le donne inizialmente sieropositive sono rimaste sieropositive per entrambi gli anticorpi anti-HPV-16 e anti-HPV-18. I titoli anticorpali hanno raggiunto un picco al mese 7, sono poi gradualmente diminuiti fino al mese 18 e si sono stabilizzati fino a raggiungere un plateau fino al mese 84.

#### L'immunogenicità nei maschi di età compresa tra 10 a 18 anni

L'immunogenicità nei maschi è stata valutata in 2 studi clinici HPV-011 (N = 173) e HPV-040 (N = 556). I dati hanno mostrato un'immunogenicità simile in maschi e femmine. Nello studio HPV-011, tutti i soggetti hanno mostrato sierconversione sia per HPV-16 che 18 ed i livelli GMT erano non inferiori a quelli osservati nelle donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni nello studio HPV-012.

#### Bridging di efficacia clinica contro le lesioni anali e i tumori

Nessuno studio di efficacia contro le lesioni anali precancerose è stato condotto con Cervarix. Tuttavia, gli studi condotti su bambine di età compresa tra 9 e 14 anni (studio HPV-071) e su donne di età compresa tra 18 e 45 anni (studio HPV-010) hanno stabilmente dimostrato una maggiore risposta immunitaria con Cervarix rispetto al vaccino di confronto per cui i dati di efficacia su lesioni anali precancerose risultano conclusivi ed hanno dimostrato protezione.

#### Immunogenicità in donne con infezione da HIV

Nello studio HPV-020, condotto in Sud Africa, 22 soggetti non infetti da HIV e 42 soggetti infetti da HIV (studio clinico 1 WHO; coorte ATP per l'immunogenicità) hanno ricevuto Cervarix. Tutti i soggetti erano sieropositivi nel test ELISA sia per HPV 16 che per HPV 18 un mese dopo la terza dose (Mese 7) e la sieropositività per HPV 16 e HPV 18 era mantenuta fino al Mese 12. Le GMT sembravano essere più basse nel gruppo infetto da HIV (senza sovrapposizione dell'intervallo di confidenza 95%). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. Non sono stati misurati gli anticorpi funzionali. Non esiste alcuna informazione circa la protezione contro l'infezione persistente o le lesioni precancerose nelle donne con infezione da HIV.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non pertinente.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rilevano rischi particolari per l'essere umano sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità acuta e per dosi ripetute, tollerabilità locale, fertilità, tossicità embrio-fetale e postnatale (fino alla fine del periodo di allattamento).

I dati sierologici suggeriscono il trasferimento degli anticorpi anti-HPV-16 e anti-HPV-18 attraverso l'allattamento nei ratti. Tuttavia, non è noto se gli anticorpi indotti dal vaccino siano secreti nel latte materno umano.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro (NaCl)

Sodio diidrogeno fosfato diidrato (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O)

Acqua per preparazioni iniettabili

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

Cervarix deve essere somministrato il prima possibile dopo essere stato rimosso dal frigorifero. Tuttavia, è stata dimostrata stabilità quando conservato fuori dal frigorifero fino a 3 giorni a temperatura compresa tra 8°C e 25°C o fino ad 1 giorno a temperatura compresa tra 25°C e 37°C. Se non utilizzato al termine di questo periodo il vaccino deve essere eliminato.

Si raccomanda l'utilizzo immediato dopo la prima apertura. Se non viene utilizzato immediatamente, il vaccino deve essere conservato in frigorifero (2°C-8°C). Se non viene utilizzato entro 6 ore esso deve essere scartato.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per la conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

1 ml di sospensione in un flaconcino (vetro tipo I) per 2 dosi con un tappo (gomma butilica).

Confezioni da 1, 10 e 100 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Durante la conservazione del flacone si può osservare un deposito bianco fine con un supernatante chiaro incolore. Ciò non costituisce segno di deterioramento.

Prima di effettuare la somministrazione, il contenuto del flacone deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo l'agitazione per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso che si riscontri uno qualsiasi di tali fatti, scartare il vaccino.

Il vaccino deve essere ben agitato prima dell'uso.

Quando viene utilizzato il flacone multidose, ogni dose da 0,5 ml deve essere aspirata utilizzando un ago e una siringa sterili; devono essere prese precauzioni in modo da evitare la contaminazione del contenuto.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Belgio

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 Settembre 2007  
Data del rinnovo più recente: 17 Settembre 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cervarix sospensione iniettabile in siringa pre-riempita  
Vaccino contro il Papillomavirus umano [tipi 16, 18] (Ricombinante, adiuvato, adsorbito)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

Proteina L1 del Papillomavirus <sup>1</sup> umano di tipo 16 <sup>2,3,4</sup>	20 microgrammi
Proteina L1 del Papillomavirus <sup>1</sup> umano di tipo 18 <sup>2,3,4</sup>	20 microgrammi

<sup>1</sup>Papillomavirus umano = HPV

<sup>2</sup>adiuvato con AS04 contenente:

3- <i>O</i> -desacyl-4'- monofosforyl lipide A (MPL) <sup>3</sup>	50 microgrammi
---	----------------

<sup>3</sup> adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH) <sub>3</sub> )	0,5 milligrammi Al <sup>3+</sup> in totale
--	--

<sup>4</sup>Proteina L1 nella forma di particelle non infettive simili al virus (VLPs) prodotte mediante tecnologia del DNA ricombinante impiegando un sistema di espressione del Baculovirus che usa cellule Hi-5 Rix 4446 derivate da *Trichoplusia ni*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita.  
Sospensione bianca torbida.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Cervarix è un vaccino da somministrare dai 9 anni di età per la prevenzione delle lesioni ano-genitali precancerose (della cervice uterina, della vulva, della vagina e anali) e del cancro della cervice uterina e anale causati da determinati Papillomavirus umani (HPV) oncogeni. (Per informazioni rilevanti sui dati che supportano questa indicazione vedere i paragrafi 4.4 e 5.1).

L'uso di Cervarix deve essere effettuato secondo le raccomandazioni ufficiali.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La schedula di vaccinazione dipende dall'età del soggetto.

<b>Età al momento della prima iniezione</b>	<b>Immunizzazione e schedula</b>
Dai 9 ai 14 anni inclusi*	Due dosi da 0,5 ml. La seconda dose somministrata tra i 5 e i 13 mesi dopo la prima dose.
Dai 15 anni e oltre	Tre dosi da 0,5 ml ciascuna a 0, 1, 6 mesi**

\*Se la seconda dose di vaccino è somministrata prima del quinto mese dopo la prima dose, una terza dose deve sempre essere somministrata.

\*\* Se è necessaria flessibilità nel programma di vaccinazione, la seconda dose può essere somministrata tra 1 mese e 2,5 mesi dopo la prima dose e la terza dose tra i 5 e i 12 mesi dopo la prima dose.

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo (vedere paragrafo 5.1).

Si raccomanda che i soggetti che ricevono la prima dose di Cervarix completino il ciclo di vaccinazione con Cervarix (vedere paragrafo 4.4).

*Popolazione pediatrica (bambini di età inferiore ai 9 anni)*

Cervarix non è indicato per l'impiego in bambini di età inferiore ai 9 anni a causa dell'assenza di dati di sicurezza e di immunogenicità in questo gruppo di età.

#### Modalità di somministrazione

Cervarix deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare nella regione deltoidea (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

Cervarix non deve essere somministrato in nessuna circostanza per via intravascolare o intradermica. Non sono disponibili dati sulla somministrazione sottocutanea di Cervarix (vedere paragrafo 4.4).

Se Cervarix viene somministrato nello stesso momento di un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono essere sempre somministrati in siti di iniezione distinti (vedere paragrafo 4.5).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e supervisione medica, devono essere sempre immediatamente disponibili in caso di una rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

Si può verificare una sincope (svenimento) in seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione specialmente negli adolescenti che presentino una risposta psicogena all'iniezione. Questo fenomeno può essere accompagnato da vari disturbi neurologici come disturbi transitori alla vista, parestesie e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano poste in essere adeguate procedure per evitare infortuni causati dallo svenimento.

La somministrazione di Cervarix deve essere posticipata in soggetti che soffrono di una malattia febbrile acuta grave. Tuttavia la presenza di una infezione lieve, come un raffreddore, non costituisce controindicazione all'immunizzazione.

Il vaccino non deve essere in nessun caso somministrato per via intravascolare o intradermica. Non sono disponibili dati sulla somministrazione di Cervarix per via sottocutanea.

Come per gli altri vaccini somministrati per via intramuscolare, Cervarix deve essere somministrato con cautela in soggetti con trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione, dal momento che in tali soggetti si può verificare sanguinamento a seguito di somministrazione intramuscolare.

Come con qualsiasi vaccino, una risposta immunitaria protettiva può non essere ottenuta in tutti i soggetti vaccinati.

Cervarix proteggerà solo contro le malattie causate dal virus HPV tipi 16 e 18 e in una certa misura contro le patologie causate da altri determinati tipi di HPV correlati con l'attività oncogena (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, si deve continuare ad adottare le precauzioni appropriate contro le malattie a trasmissione sessuale.

Il vaccino è solo per uso profilattico e non ha alcun effetto sulle infezioni attive da HPV o sulle patologie cliniche in atto. Il vaccino non ha dimostrato di possedere un effetto terapeutico. Il vaccino pertanto non è indicato per il trattamento del cancro della cervice uterina o della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN). Non è altresì indicato a prevenire la progressione di altre lesioni già instaurate correlate al virus HPV o infezioni esistenti dovute ai tipi di HPV presenti o non presenti nel vaccino. (Vedere paragrafo 5.1 "Efficacia in donne con evidenze di infezione da HPV16 o HPV18 all'ingresso nello studio")

La vaccinazione non è sostitutiva di un regolare screening della cervice uterina. Poiché nessun vaccino è efficace al 100% e Cervarix non fornirà una protezione contro ogni tipo di HPV, o contro infezioni esistenti da HPV, l'abituale screening della cervice uterina rimane di cruciale importanza e deve seguire le raccomandazioni locali.

La durata della protezione non è stata pienamente stabilita. La tempistica e la necessità di una dose di richiamo non sono state stabilite.

Fatta eccezione per soggetti asintomatici infetti da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) per i quali sono disponibili dati limitati di immunogenicità (vedere paragrafo 5.1), non vi sono dati sull'uso di Cervarix in soggetti con compromissione della risposta immunitaria o pazienti che ricevono un trattamento immunosoppressivo. Come con altri vaccini, una risposta immunitaria adeguata può non essere raggiunta in tali individui.

Non sono disponibili dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia per supportare l'interscambiabilità di Cervarix con altri vaccini anti-HPV.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

In tutti gli studi clinici sono stati esclusi i soggetti che hanno ricevuto immunoglobuline o emoderivati nei 3 mesi precedenti la prima dose del vaccino.

##### Uso con altri vaccini

Cervarix può essere somministrato contemporaneamente con un vaccino di richiamo combinato contenente difterite (d), tetano (T) e pertosse [acellulare] (pa) con o senza virus della poliomielite inattivato (IPV), (vaccini dTpa, dTpa-IPV), senza alcuna interferenza clinicamente rilevante con la risposta anticorpale verso ciascun componente di entrambi i vaccini. La somministrazione sequenziale di vaccino combinato dTpa-IPV seguita dalla somministrazione di Cervarix un mese dopo, tendeva ad indurre la produzione delle GMTs anti-HPV-16 e anti-HPV-18 inferiori rispetto a quelle sviluppate a

seguito della sola somministrazione di Cervarix. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Cervarix può essere somministrato contemporaneamente ad un vaccino combinato contro l'epatite A (inattivato) e l'epatite B (rDNA) (Twinrix) o ad un vaccino contro l'epatite B (rDNA) (Engerix B). La somministrazione di Cervarix contemporaneamente a Twinrix non ha mostrato interferenze clinicamente rilevanti nella risposta anticorpale verso gli antigeni dell'HPV e dell'epatite A. La media geometrica delle concentrazioni anticorpali anti HBS era significativamente ridotta in caso di co-somministrazione, ma la rilevanza clinica di questa osservazione non è nota poiché i tassi di sieroprotezione sono rimasti immutati. La proporzione di soggetti che ha raggiunto un anti-HBS  $\geq$  10mUI/ml era del 98,3% per la vaccinazione contemporanea e il 100% per Twinrix somministrato da solo. Risultati simili sono stati osservati quando Cervarix è stato somministrato in concomitanza ad Engerix B con il 97,9% dei soggetti che ha raggiunto un anti-HBS  $\geq$  10mUI/ml in confronto al 100% dei soggetti in cui Engerix B era stato somministrato da solo.

Se Cervarix deve essere somministrato contemporaneamente ad un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono essere sempre somministrati in differenti siti di iniezione.

#### Uso con contraccettivi ormonali

Negli studi clinici, circa il 60% delle donne che hanno ricevuto Cervarix faceva uso di contraccettivi ormonali. Non ci sono prove che l'uso di contraccettivi ormonali abbia un impatto sull'efficacia di Cervarix.

#### Uso con medicinali immunosoppressori sistemici

Vedere paragrafo 4.4.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non sono stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in gravidanza. I dati raccolti dai registri delle donne in gravidanza, dagli studi epidemiologici e di esposizione accidentale durante gli studi non sono sufficienti per stabilire se la vaccinazione con Cervarix influenzi o meno il rischio di esiti negativi per la gravidanza, compreso l'aborto spontaneo. Tuttavia durante il programma di sviluppo clinico, sono stati segnalati un totale di 10.476 casi di gravidanza, in 5.387 dei quali era stato somministrato Cervarix. Complessivamente, la proporzione di donne in gravidanza che aveva segnalato un esito specifico (ad es.: nascita di un bambino normale, nascita di bambini anormali, incluse anomalie congenite, nascita prematura e aborto spontaneo) era simile fra i gruppi di trattamento.

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti dannosi, diretti o indiretti, sulla fertilità, la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Cervarix durante la gravidanza. Alle donne che sono incinte o che cercano una gravidanza, si consiglia di rinviare o interrompere la vaccinazione fino al completamento della gravidanza.

#### Allattamento

Negli studi clinici non è stato valutato l'effetto su bambini allattati al seno della somministrazione di Cervarix alle loro madri.

Cervarix deve essere usato durante l'allattamento al seno solo quando i possibili vantaggi superano i possibili rischi.

## Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti di cui al paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati" possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### **Riassunto del profilo di sicurezza**

Negli studi clinici che hanno arruolato donne e bambine di età compresa tra i 10 e i 72 anni (delle quali il 79,2% aveva un'età compresa tra i 10 e i 25 anni al tempo dell'arruolamento), Cervarix è stato somministrato a 16.142 femmine mentre 13.811 femmine hanno ricevuto il controllo. Questi soggetti sono stati osservati durante l'intera durata dello studio per monitorare la comparsa di effetti indesiderati gravi. In un sottogruppo predefinito di soggetti (Cervarix = 8.130 contro controllo = 5.786), gli effetti indesiderati sono stati monitorati per 30 giorni dopo ogni iniezione. In due studi clinici che hanno arruolato maschi di età compresa tra 10 e 18 anni, 2.617 maschi hanno ricevuto Cervarix e sono stati seguiti mediante sorveglianza di sicurezza attiva.

La reazione avversa più comunemente osservata dopo la somministrazione del vaccino è stata il dolore nella sede di iniezione che si è verificato dopo la somministrazione del 78% di tutte le dosi. La maggioranza di tali reazioni era di gravità da lieve a moderata e di non lunga durata.

#### **Tabella delle reazioni avverse**

Le reazioni avverse che si possono considerare come almeno possibilmente correlate alla vaccinazione sono state elencate qui di seguito in base alla frequenza.

Le frequenze sono riportate come:

Molto comuni: ( $\geq 1/10$ )

Comuni: ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ )

Non comuni: ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ )

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Studi clinici</b>		
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Infezione del tratto respiratorio superiore
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Non comune	Capogiro
Patologie gastrointestinali	Comune	Sintomi gastrointestinali, inclusi nausea, vomito, diarrea e dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito, eruzione cutanea, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Mialgia
	Comune	Artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Reazioni al sito di iniezione, inclusi dolore, arrossamento, gonfiore, affaticamento
	Comune	Febbre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
	Non comune	Altre reazioni al sito di iniezione come indurimento, parestesia locale



<b>Dati di Post-marketing</b>		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota*	Linfoadenopatia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota*	Reazioni allergiche (incluse reazioni anafilattiche e anafilattoidi), angioedema
Patologie del sistema nervoso	Non nota*	Sincope o risposte vasovagali alla iniezione, associate talora a movimenti tonico-clonici (vedere paragrafo 4.4)

\* Poiché questi eventi sono stati riportati spontaneamente, non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza.

Negli studi clinici un profilo di sicurezza simile è stato osservato confrontando soggetti con un'infezione pregressa o in corso da HPV, con soggetti negativi all'HPV DNA oncogeno o sieronegativi per anticorpi anti-HPV-16 e HPV-18.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)\*.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini, vaccini Papillomavirus, codice ATC: J07BM02

#### Meccanismo di azione

Cervarix è un vaccino adiuvato ricombinante non infettivo preparato da particelle altamente purificate simili al virus (VLPs) della proteina maggiore L1 del capside dei tipi oncogeni HPV 16 e 18. Dal momento che le VLPs non contengono DNA virale, non possono infettare le cellule, riprodursi o causare la malattia. Gli studi condotti nell'animale hanno dimostrato che l'efficacia dei vaccini basati sulle VLP L1 sono ampiamente mediate dallo sviluppo di una risposta immune umorale.

Si stima che i ceppi HPV-16 e HPV-18 siano responsabili di circa il 70% dei tumori alla cervice, il 90% dei cancri anali, il 70% delle neoplasie vulvari e vaginali intraepiteliali di grado elevato HPV-correlate e il 78% delle neoplasie anali intraepiteliali di grado elevato (AIN 2/3) HPV-correlate. Anche altri tipi oncogeni di HPV possono causare tumori ano-genitali (circa il 30%). I virus HPV45, -31 e -33 sono i tre tipi di HPV non contenuti nel vaccino più frequentemente identificati nel carcinoma cervicale squamoso (12,1%) e nell'adenocarcinoma (8,5%).

Il termine "lesioni ano-genitali precancerose" nel paragrafo 4.1 corrisponde a Neoplasia intraepiteliale della cervice uterina di grado elevato (CIN 2/3), neoplasia vulvare intraepiteliale di grado elevato (VIN2/3), neoplasia vaginale intraepiteliale di grado elevato (VaIN2/3) e neoplasie anali intraepiteliali di grado elevato (AIN 2/3).

#### Studi clinici

#### Efficacia clinica in donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni

L'efficacia di Cervarix è stata verificata in due studi clinici controllati, randomizzati, in doppio cieco di fase II e III che hanno incluso un totale di 19.778 donne di età dai 15 ai 25 anni.

Lo studio di fase II (studio 001/007) ha arruolato solo donne che:

- hanno avuto esito negativo al test per il DNA dell'HPV oncogeno tipo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68
- erano sieronegative per l'HPV-16 e HPV-18
- presentavano una citologia normale

L'endpoint primario di efficacia è stato l'infezione incidente con il virus dell'HPV-16 e/o dell'HPV-18. La persistenza dell'infezione a dodici mesi è stata valutata come endpoint di efficacia addizionale.

Lo studio di fase III (studio 008) ha arruolato donne senza che ad esse venisse fatto un pre-screening per la presenza dell'infezione da HPV, es. senza tener conto della citologia basale, dello stato sierologico e di HPV DNA.

L'endpoint primario di efficacia è stato il CIN2+ associato all'HPV-16 e/o HPV-18 (HPV-16/18). La Neoplasia Intraepiteliale Cervicale (CIN) di grado 2 e 3 (CIN2/3) e l'adenocarcinoma cervicale in situ (AIS) sono stati utilizzati negli studi clinici come markers surrogati per il cancro cervicale. L'endpoint secondario riguardava l'infezione persistente a 6 e 12 mesi.

E' stato anche dimostrato che l'infezione persistente che dura per almeno sei mesi è un marker surrogato rilevante per il cancro della cervice uterina in donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni.

#### Efficacia profilattica contro l'infezione da HPV-16/18 in una popolazione naïve a tipi di HPV oncogeni

Le donne (N=1.113) sono state vaccinate nello studio 001 e valutate per l'efficacia fino al 27° mese. Un sottogruppo di donne (N=776) vaccinate nello studio 001 è stato seguito nello studio 007 fino a 6,4 anni (circa 77 mesi) dopo la prima dose (follow-up medio di 5,9 anni). Nello studio 001, ci sono stati cinque casi di infezione persistente a 12 mesi da HPV-16/18 (4 da HPV-16; 1 da HPV-18) nel gruppo di controllo e un caso di infezione da HPV-16 nel gruppo del vaccino. Nello studio 007 l'efficacia di Cervarix contro l'infezione persistente a 12 mesi da virus dell'HPV-16/18 è stata del 100% (95% IC: 80,5; 100). Ci sono stati sedici casi di infezione persistente da HPV-16, e cinque casi di infezione persistente da HPV-18, tutti nel gruppo di controllo.

Nello studio HPV-023, i soggetti della coorte brasiliana (N=437) dello studio 001/007 sono stati seguiti fino ad una media di 8,9 anni (deviazione standard 0,4 anni) dopo la prima dose. Al completamento dello studio, non ci sono stati casi di infezioni o lesioni istopatologiche associate ad HPV-16 o HPV-18 nel gruppo vaccino dello studio HPV-023. Nel gruppo placebo, ci sono stati 4 casi di infezione persistente a 6 mesi e 1 caso di infezione persistente a 12 mesi. Lo studio non aveva la potenza statistica per dimostrare una differenza tra il gruppo vaccino e il gruppo placebo in relazione a questi endpoints.

#### Efficacia profilattica contro i virus HPV-16/18 in donne naïve al virus dell'HPV-16 e/o dell'HPV-18

Nello studio HPV-008, le analisi primarie di efficacia sono state eseguite nella coorte in Accordo al Protocollo (coorte ATP: incluse donne che hanno ricevuto 3 dosi di vaccino e che erano DNA negative e sieronegative al mese 0 e DNA negative al mese 6 per i tipi di HPV considerati nell'analisi).

Questa coorte includeva donne con una citologia normale o di basso-gradò come valore di base ed escludeva solo donne con una citologia di grado elevato (0,5% della popolazione totale). Il conteggio dei casi per la coorte ATP è iniziato al giorno 1 dopo la terza dose di vaccino.

Complessivamente il 74% delle donne arruolate erano naïve ad entrambi i virus HPV-16 e HPV-18 (cioè DNA negative e sieronegative all'inizio dello studio).

Sono state eseguite due analisi dello studio HPV-008: una analisi evento-correlata effettuata una volta diagnosticati almeno 36 casi di lesione CIN2+ associati con HPV-16/18 nella coorte ATP e una analisi a completamento dello studio.

L'efficacia del vaccino verso l'endpoint primario CIN2+ alla fine dello studio è presentata nella Tabella 1. In una analisi supplementare, l'efficacia di Cervarix è stata valutata contro le lesioni CIN3+ correlate ai ceppi HPV-16/18.

**Tabella 1: Efficacia del vaccino contro le lesioni cervicali di grado elevato associate con HPV-16/18 (coorte ATP)**

Endpoint HPV-16/18	Coorte ATP <sup>(1)</sup>		
	Analisi a fine studio <sup>(3)</sup>		
	Cervarix (N = 7338)	Controlli (N = 7305)	% Efficacia (95% IC)
	n <sup>(2)</sup>	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6;99,1)

N = numero di soggetti inclusi in ogni gruppo  
n = numero di casi  
<sup>(1)</sup> ATP: include donne che hanno ricevuto 3 dosi di vaccino, che erano DNA negative e sieronegative al mese 0 e DNA negative al mese 6 per i tipi di HPV considerati (HPV-16 o HPV-18)  
<sup>(2)</sup> incluso 4 casi di CIN2+ e 2 casi di CIN3+ nei quali era stato identificato nella lesione un altro tipo di HPV oncogeno in concomitanza con il virus HPV-16 o HPV-18. Questi casi erano esclusi nella analisi di assegnazione del tipo di HPV (vedere Tabella sotto).  
<sup>(3)</sup> follow-up medio di 40 mesi dopo la dose 3

All'analisi evento-correlata l'efficacia era del 92,9% (96,1% IC: 79,9;98,3) contro CIN2+ e dell'80% (96,1% IC: 0,3;98,1) contro CIN3+. In aggiunta è stata dimostrata l'efficacia statisticamente significativa del vaccino contro CIN2+ associata con i virus HPV-16 e HPV-18 presi singolarmente.

Ulteriori esami dei casi con presenza di tipi multipli di HPV hanno considerato i tipi di HPV rilevati dal test Polymerase Chain Reaction (PCR) in almeno uno dei due campioni citologici precedenti, in aggiunta ai tipi rilevati nella lesione per distinguere il/i tipo/i di HPV più probabilmente responsabile/i della lesione (assegnazione del tipo di HPV). Questa analisi post-hoc esclude i casi (nel gruppo del vaccino e nel gruppo di controllo) che non erano considerati essere causalmente associati con le infezioni da HPV-16 o HPV-18 acquisite durante lo studio.

Sulla base dell'analisi post-hoc di assegnazione del tipo di HPV, si è rilevato 1 caso CIN2+ nel gruppo vaccino verso i 92 casi nel gruppo di controllo (Efficacia 98,9% (95% IC: 93,8; 100)) e nessun caso CIN3+ nel gruppo vaccino verso 22 casi nel gruppo di controllo (Efficacia 100% (95% IC: 81,18; 100)) alla fine dello studio.

Nell'analisi evento-correlata, l'efficacia del vaccino contro CIN1 associata con i virus HPV16/18 osservati nella coorte ATP era del 94,1% (96,1% IC:83,4;98,5). L'efficacia del vaccino contro CIN1+ associata con i virus HPV16/18 osservati nella coorte ATP era del 91,7% (96,1% IC: 82,4;96,7). Alla fine dello studio, l'efficacia del vaccino contro CIN1 associata con i virus HPV16/18 osservati nella coorte ATP era del 92,8% (95% IC: 87,1;96,4).

All'analisi finale dello studio, ci sono stati 2 casi di VIN2 + o VaIN2 + nel gruppo vaccino e 7 casi nel gruppo di controllo nella coorte ATP associato all'HPV-16 o HPV-18. Lo studio non aveva una potenza in grado di dimostrare una differenza tra il vaccino e il gruppo di controllo per questi endpoint.

L'efficacia del vaccino contro gli endpoints virologici (infezione persistente a 6 mesi e a 12 mesi) associati con i virus HPV-16/18 osservati nella coorte ATP alla fine dello studio è presentata nella Tabella 2.

**Tabella 2: Efficacia del vaccino contro gli endpoints virologici associati con i virus HPV-16/18 (coorte ATP)**

endpoint HPV-16/18	Coorte ATP <sup>(1)</sup>		
	Analisi a fine studio <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 7338)	Controlli (N = 7305)	% Efficacia (95% IC)
	n/N	n/N	
<b>Infezione persistente a 6-mesi</b>	35/7182	588/7137	94,3% (92,0;96,1)
<b>Infezione persistente a 12-mesi</b>	26/7082	354/7038	92,9% (89,4;95,4)

N = numero di soggetti inclusi in ogni gruppo  
n = numero di casi  
<sup>(1)</sup> ATP: include donne che hanno ricevuto 3 dosi di vaccino, che erano DNA negative e sieronegative al mese 0 e DNA negative al mese 6 per i tipi di HPV considerati (HPV-16 o HPV-18)  
<sup>(2)</sup> follow-up medio di 40 mesi dopo la dose 3

I risultati di efficacia all'analisi evento-correlata erano del 94,3% (96,1% IC:91,5;96,3) contro l'infezione persistente a 6-mesi e del 91,4% (96,1% IC: 89,4;95,4) contro l'infezione persistente a 12-mesi.

Efficacia contro i virus HPV-16/18 in donne con evidenza di infezione HPV-16 o HPV-18 all'inizio dello studio.

Non vi erano evidenze di protezione dalla malattia causata dai tipi di HPV per quei soggetti che erano HPV DNA positivi all'inizio dello studio. Tuttavia, gli individui già infettati (HPV DNA positivi) con uno dei tipi di HPV correlati al vaccino prima della vaccinazione erano protetti dalla malattia clinica causata dagli altri tipi di HPV presenti nel vaccino.

Efficacia contro l'HPV tipi 16 e 18 in donne con o senza precedente infezione o malattia.

La coorte Totale di Vaccinati (TVC) includeva tutti i soggetti che avevano ricevuto almeno una dose di vaccino, indipendentemente dal loro stato HPV DNA, citologia e siero-stato al basale. Questa coorte includeva donne con o senza attuale e/o precedente infezione da HPV. Il conteggio dei casi per la TVC iniziava 1 giorno dopo la prima dose.

L'efficacia stimata era più bassa nella TVC poiché questa coorte includeva donne con lesioni/infezioni pre-esistenti, che non ci si attende siano modificate da Cervarix.

La TVC è una buona approssimazione alla popolazione generale femminile nella fascia di età dei 15 - 25 anni.

L'efficacia del vaccino contro le lesioni cervicali di grado elevato associate con i virus HPV-16/18 osservate nella TVC alla fine dello studio è presentata in Tabella 3.

**Tabella 3: Efficacia del vaccino contro le lesioni cervicali di grado elevato associate con i virus HPV-16/18 (TVC)**

endpoint HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analisi a fine studio <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N = 8694)	Controlli (N = 8708)	% Efficacia (95% IC)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9;62,2)

N = numero di soggetti inclusi in ogni gruppo  
n = numero di casi  
(<sup>1</sup>) TVC: include tutti i soggetti vaccinati (che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino) indipendentemente dallo stato del DNA HPV, dalla citologia e dallo stato sierico al basale. Questa coorte include donne con infezioni/lesioni pre-esistenti.  
(<sup>2</sup>) follow-up medio di 44 mesi dopo la dose 1

L'efficacia del vaccino contro gli endpoints virologici (infezione persistente a 6-mesi e 12-mesi) associati con i virus HPV-16/18 osservata nella TVC alla fine dello studio è presentata nella Tabella 4.

**Tabella 4: Efficacia del vaccino contro gli endpoints virologici associati con i virus HPV-16/18 (TVC)**

endpoint HPV-16/18	TVC <sup>(1)</sup>		
	Analisi a fine studio <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Controlli	% Efficacia (95% IC)
	n/N	n/N	
Infezione persistente a 6-mesi	504/8863	1227/8870	60,9% (56,6;64,8)
Infezione persistente a 12-mesi	335/8648	767/8671	57,5% (51,7;62,8)

N = numero di soggetti inclusi in ogni gruppo  
n = numero di casi  
(<sup>1</sup>) TVC: include tutti i soggetti vaccinati (che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino) indipendentemente dallo stato del DNA HPV, dalla citologia e dallo stato sierico al basale.  
(<sup>2</sup>) follow-up medio di 44 mesi dopo la dose 1

Impatto complessivo del vaccino sul carico della malattia cervicale da HPV.

Nello studio HPV-008 è stata confrontata l'incidenza delle lesioni cervicali di grado elevato tra il gruppo placebo e il gruppo vaccino indipendentemente dal tipo di HPV DNA presente nella lesione. Nelle coorti TVC e TVC-naïve era stata dimostrata l'efficacia del vaccino contro le lesioni cervicali di grado elevato alla fine dello studio (Tabella 5).

La TVC-naïve è un sottoinsieme della TVC che include donne con una normale citologia, e che erano HPV DNA negative per i 14 tipi di HPV oncogeni e sieronegative per i virus HPV-16 e HPV-18 al basale.

**Tabella 5. Efficacia del vaccino contro le lesioni cervicali di grado elevato indipendentemente dal tipo di HPV DNA presente nella lesione**

	Analisi a fine studio <sup>(3)</sup>				
	Cervarix		Controlli		% Efficacia (95% IC)
	N	Casi	N	Casi	
<b>CIN2+</b>					
TVC-naïve <sup>(1)</sup>	5466	61	5452	172	64,9% (52,7;74,2)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	287	8708	428	33,1% (22,2;42,6)
<b>CIN3+</b>					
TVC-naïve <sup>(1)</sup>	5466	3	5452	44	93,2% (78,9;98,7)
TVC <sup>(2)</sup>	8694	86	8708	158	45,6% (28,8;58,7)
N :numero di soggetti inclusi in ogni gruppo					
<sup>(1)</sup> TVC naïve: include tutti i soggetti vaccinati (che avevano ricevuto almeno una dose di vaccino) che presentavano citologia normale ed erano HPV DNA negativi per 14 tipi di HPV oncogeni e sieronegativi per i tipi di HPV 16 e 18 al basale.					
<sup>(2)</sup> TVC: include tutti i soggetti vaccinati (che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino) indipendentemente dallo stato del DNA HPV, dalla citologia e dallo stato sierico al basale.					
<sup>(3)</sup> follow-up medio di 44 mesi dopo la dose 1					

Alla fine dello studio, Cervarix aveva ridotto le procedure terapeutiche cervicali definitive (incluse escissione mediante ansa elettrochirurgica [LEEP], conizzazione a lama fredda e procedure laser) del 70,2% (95% IC: 57,8;79,3) nella TVC-naïve e del 33,2% (95% IC: 20,8;43,7) nella TVC.

#### Efficacia di protezione crociata

L'efficacia di protezione crociata di Cervarix contro gli endpoints istopatologici e virologici (infezione persistente) è stata valutata nello studio HPV 008 per 12 tipi di HPV oncogeni non contenuti nel vaccino.

Lo studio non è stato realizzato con una potenza sufficiente a valutare l'efficacia contro le patologie causate da singoli tipi di HPV. Le analisi contro gli endpoints primari sono state confuse da co-infezioni multiple nelle lesioni CIN2+.

A differenza degli endpoints istopatologici, gli endpoints virologici sono meno confondibili in caso di infezioni multiple.

Si dimostrava una consistente cross-protection verso gli endpoint infezione persistente a 6-mesi e lesioni CIN2+ da HPV-31, 33 e 45 in tutte le coorti in studio.

L'efficacia del vaccino alla fine dello studio contro l'infezione persistente a 6 mesi e CIN2+ associate ai singoli tipi di HPV oncogeni non presenti nel vaccino è presentata in Tabella 6 (coorte ATP).

**Tabella 6: Efficacia del vaccino per i tipi di HPV oncogeni non presenti nel vaccino**

ATP <sup>(1)</sup>						
Tipi di HPV	Infezione persistente a 6 mesi			CIN2+		
	Cervarix	Controllo	% Efficacia (95% IC)	Cervarix	Controllo	% Efficacia (95% IC)
	n	n		n	n	
<b>Tipi correlati al virus HPV-16 (specie A9)</b>						
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;17,2)	3	8	62,5% (<0;93,6)
HPV-52	346	374	8,3% (<0;21,0)	24	33	27,6% (<0;59,1)
HPV-58	144	122	-18,3% (<0;7,7)	15	21	28,5% (<0;65,7)
<b>Tipi correlati al virus HPV-18 (specie A7)</b>						
HPV-39	175	184	4,8% (<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;23,8)	1	5	80,0% (<0;99,6)
HPV-68	165	169	2,6% (<0;21,9)	11	15	26,8% (<0;69,6)
<b>Altri tipi</b>						
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;13,1)	7	13	46,1% (<0;81,8)
HPV-66	211	215	2,3% (<0;19,6)	7	16	56,4% (<0;84,8)
n= numero di casi						
<sup>(1)</sup> ATP: include donne che hanno ricevuto 3dosi di vaccino, erano DNA negative al mese 0 e al mese 6 per il tipo di HPV rilevante. Sono stati calcolati i limiti dell'intervallo di confidenza circa l'efficacia del vaccino. Quando il valore zero è incluso, cioè quando il limite inferiore del IC è <0 l'efficacia non è considerata statisticamente significativa.  L'efficacia contro CIN3 è stata dimostrata solo per l'HPV-31 e non vi erano evidenze di protezione contro AIS per qualsiasi altro tipo di HPV.						

### Efficacia clinica in donne dai 26 anni di età

L'efficacia di Cervarix è stata valutata in uno studio clinico di fase III in doppio cieco, randomizzato (HPV-015) che ha incluso un totale di 5778 donne di età compresa tra i 26 e 72 anni (mediana 37,0 anni). Lo studio è stato condotto in Nord America, America Latina, Asia Pacifica e Europa. L'analisi finale è stata condotta al termine dello studio, 7 anni dopo la prima vaccinazione. L'endpoint primario era una combinazione di un endpoint virologico e un endpoint istopatologico : infezione persistente a 6 mesi correlata a HPV-16/18 e/o CIN1+. Le analisi primarie di efficacia sono state eseguite sulla coorte ATP per l'efficacia e sulla TVC, che comprendeva un sottoinsieme di donne – fino al 15% - con una storia di infezione o malattia associata a HPV (definita come due o più strisci anormali in sequenza, colposcopia anormale, o biopsia o trattamento della cervice dopo striscio anormale o riscontri da colposcopia). L'inserimento di questo sottoinsieme ha permesso la valutazione dell'efficacia profilattica in una popolazione rappresentativa del mondo reale, poichè le donne adulte sono generalmente il gruppo di età target per lo screening della cervice.

L'efficacia del vaccino a conclusione dello studio è riassunta nella seguente tabella:

Non ci sono prove che la prevenzione di un'infezione persistente che dura per almeno 6 mesi sia un marker surrogato rilevante per la prevenzione del cancro del collo dell'utero nelle donne dai 26 anni di età.

**Tabella 7 – Efficacia del vaccino a conclusione dello studio HPV-015**

Endpoint	ATP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Controllo	% Efficacia (96,2% IC)	Cervarix	Controllo	% Efficacia (96,2% IC)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
<b>HPV-16/18</b>						
6M PI e/o CIN1+	7/1852	71/1818	90,5% (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8% (43,8; 67,0)
6M PI	6/1815	67/1786	91,4% (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60% (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7% (<0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8% (<0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8% (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3% (51,4; 78,5)
6M PI in soggetti sieropositivi solo al dato di partenza	3/851	13/837	78% (15,0; 96,4)	42/1211	65/1192	38,7% (6,3; 60,4)
<b>Efficacia di protezione crociata</b>						
HPV-31 6MPI	10/2073	29/2090	65,8% (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29% (<0; 52,5)
HPV-45 6MPI	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= numero di soggetti in ogni gruppo n= numero di soggetti riportanti almeno un evento in ogni gruppo 6M PI = infezione persistente da 6 mesi IC = Intervallo di Confidenza ASC-US= Atypical Cells of Undetermined Significance (citologia anormale) <sup>(1)</sup> 3 dosi di vaccino, DNA negative e siero negative al mese 0 (se non specificato) e DNA negative al 6° mese per i tipi HPV rilevanti (HPV-16 e/o HPV-18) <sup>(2)</sup> almeno una dose di vaccino, indipendentemente dal HPV DNA e stato sierico (se non specificato) al mese 0. Inclusi 15% dei soggetti con storia precedente di malattia/infezione HPV.						

L'efficacia del vaccino contro  $\geq$ ASC-US (citologia anormale) associata a tipi oncogeni non-vaccinali è stata del 37,2% (96,2% IC [21,3; 50,1]) (ATP).

L'efficacia contro CIN1+ a prescindere dal tipo di HPV rilevato nella lesione è stato del 22,9% (96,2% IC [4,8; 37,7]) (TVC).

Non c'è stata evidenza di protezione dalla malattia causata da HPV in soggetti dai 25 anni di età che erano DNA positivi e/o con la citologia anormale all'entrata nello studio.

### Immunogenicità

#### Risposta immunitaria di Cervarix dopo il primo ciclo di vaccinazione

Non è stato identificato per i vaccini contro l'HPV alcun livello minimo anticorpale associato alla protezione contro il CIN di grado 2 e 3 o contro un'infezione persistente associata ai tipi di virus dell'HPV contenuti nel vaccino.



La risposta anticorpale ai tipi HPV-16 e HPV-18 è stata misurata impiegando un test ELISA (versione 2, metodologia MedImmune, modificata da GSK) tipo-specifico che ha dimostrato di essere correlato con il test di neutralizzazione basato sullo pseudovirione.

L'immunogenicità indotta da tre dosi di Cervarix è stata valutata in 5.465 soggetti di sesso femminile di età dai 9 ai 55 anni e in oltre 800 soggetti di sesso maschile di età compresa tra 10 e 18 anni.

Negli studi clinici, più del 99% delle donne inizialmente sieronegative hanno sierconvertito per entrambi i tipi HPV 16 e 18, un mese dopo la terza dose. Le medie geometriche dei titoli delle IgG indotte dal vaccino (GMT) erano ben oltre i titoli osservati in donne precedentemente infettate ma la cui infezione da HPV era stata eliminata (infezione naturale).

I soggetti inizialmente sieropositivi e sieronegativi hanno raggiunto titoli simili a seguito della vaccinazione.

#### Persistenza della risposta immunitaria a Cervarix

Lo studio 001/007, che ha incluso donne di età dai 15 ai 25 anni al momento della vaccinazione, ha valutato la risposta immunitaria contro i ceppi HPV-16 e HPV-18 fino a 76 mesi dopo la somministrazione della prima dose di vaccino. Nello studio 023 (un sottogruppo dello studio 001/007) la risposta immunitaria continuava ad essere valutata fino a 113 mesi. Nel gruppo vaccino, 92 soggetti disponevano di dati di immunogenicità per l'intervallo [M107-M113] dopo la somministrazione della prima dose di vaccino con follow-up mediano di 8,9 anni. Il 100% di questi soggetti (95% IC: 96,1;100) è rimasto sieropositivo per HPV-16 e HPV-18 con il test ELISA.

Le GMT delle IgG indotte dal vaccino sia per il tipo HPV-16 che per il tipo HPV-18 hanno raggiunto il picco al 7° mese e hanno quindi iniziato a diminuire fino a raggiungere un plateau dal 18° mese fino all'intervallo [M107-M113] continuando a rimanere, sia per HPV-16 che per HPV-18, almeno 10 volte superiori alle GMT determinate con il test ELISA, osservate in donne la cui infezione naturale da HPV era stata eliminata.

Nello studio 008, l'immunogenicità fino al 48° mese era simile alla risposta osservata nello studio 001. È stato osservato un profilo di cinetica simile con gli anticorpi neutralizzanti.

In un altro studio clinico (studio 014), condotto in donne di età dai 15 ai 55 anni, tutti i soggetti avevano sierconvertito ad entrambi i tipi di HPV 16 e 18 dopo la terza dose (7° mese). Le GMT erano, comunque, più basse nelle donne sopra i 25 anni. Quattrocentosettantasette soggetti (di cui 142 di età tra i 15 e i 25 anni, 172 di età tra i 26 e i 45 anni e 156 di età tra i 46 e i 55 anni) che hanno portato a termine lo studio HPV-014 ricevendo la schedula a tre dosi sono stati seguiti fino a 10 anni nello studio di estensione HPV-060. Dieci anni dopo la somministrazione della prima dose, il 100% dei soggetti di età tra 15-25 anni, 99,2% dei soggetti di età tra 26-45 anni e 96,3% dei soggetti di età tra 46-55 anni erano ancora sieropositivi per HPV-16, e 99,2%, 93,7% e 83,8% per HPV-18, rispettivamente. In tutti i gruppi, le GMTs sono rimaste almeno da 5 a 32 volte per HPV-16 e da 3 a 14 volte per HPV-18 al di sopra di quelle riscontrate in donne dopo un'infezione naturale per entrambi gli antigeni.

#### Evidenza di Risposta Anamnesticca (Memoria Immunitaria)

Nello studio 024 (un sottoinsieme dello studio 001/007) è stata somministrata una dose challenge di Cervarix a 65 soggetti dopo un intervallo medio di 6,8 anni dalla somministrazione della prima dose di vaccino. A distanza di una settimana e di un mese dalla dose challenge è stata osservata una risposta immune anamnesticca a HPV-16 e HPV-18 (con ELISA), le GMTs, un mese dopo la dose challenge, superavano quelle osservate un mese dopo la vaccinazione primaria a 3 dosi.

#### Estensione dell'efficacia di Cervarix dalle giovani donne alle adolescenti

In una analisi aggregata (HPV-029, HPV-30 e HPV-48), il 99,7% e il 100% delle bambine dell'età di 9 anni hanno reagito sierologicamente all'HPV tipo 16 e 18, rispettivamente dopo la terza dose (al mese

7) con GMTs almeno 1,4 volte e 2,4 volte più elevate quando confrontate ai soggetti di sesso femminile con età compresa tra i 10-14 anni e 15-25 anni, rispettivamente.

In due studi clinici (HPV-012 e HPV-013) condotti in bambine e ragazze di età compresa tra i 10 e i 14 anni, tutti i soggetti hanno presentato sierconversione ad entrambi i tipi di HPV 16 e 18 dopo la terza dose (7° mese) con le GMT almeno 2 volte maggiori di quelle delle donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni.

Negli studi clinici (HPV-070 e HPV-048) condotti in bambine e ragazze di età compresa tra i 9 e i 14 anni che hanno ricevuto un ciclo con schedula a 2 dosi (0, 6 mesi o 0, 12 mesi) e in giovani donne di età compresa tra 15 e 25 anni che hanno ricevuto Cervarix secondo la schedula standard 0, 1, 6 mesi, tutti i soggetti hanno presentato sierconversione ad entrambi i tipi di HPV 16 e 18 un mese dopo la seconda dose. La risposta immunitaria dopo 2 dosi nelle bambine e ragazze di età compresa tra 9 e 14 anni è risultata non inferiore alla risposta dopo 3 dosi nelle giovani donne di età compresa tra 15 e 25 anni.

Sulla base di questi dati di immunogenicità, l'efficacia di Cervarix viene estesa alla fascia di età compresa tra i 9 e i 14 anni

#### Durata della risposta immunitaria nelle donne dai 26 anni di età

Nello studio di fase III (HPV-015) nelle donne dai 26 anni in poi, tutti i soggetti presentavano sierconversione un mese dopo la terza dose. A 84 mesi, cioè 78 mesi dopo il completamento dell'intero ciclo di vaccinazione, il 99,3 % e il 95,9% delle donne inizialmente sieronegative erano rimaste sieropositive per gli anticorpi anti-HPV-16 e anti-HPV 18, rispettivamente. Tutte le donne inizialmente sieropositive sono rimaste sieropositive per entrambi gli anticorpi anti-HPV-16 e anti-HPV-18. I titoli anticorpali hanno raggiunto un picco al mese 7, sono poi gradualmente diminuiti fino al mese 18 e si sono stabilizzati fino a raggiungere un plateau fino al mese 84.

#### L'immunogenicità nei maschi di età compresa tra 10 a 18 anni

L'immunogenicità nei maschi è stata valutata in 2 studi clinici HPV-011 (N = 173) e HPV-040 (N = 556). I dati hanno mostrato un'immunogenicità simile in maschi e femmine. Nello studio HPV-011, tutti i soggetti hanno mostrato sierconversione sia per HPV-16 che 18 ed i livelli GMT erano non inferiori a quelli osservati nelle donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni nello studio HPV-012.

#### Bridging di efficacia clinica contro le lesioni anali e i tumori

Nessuno studio di efficacia contro le lesioni anali precancerose è stato condotto con Cervarix. Tuttavia, gli studi condotti su bambine di età compresa tra 9 e 14 anni (studio HPV-071) e su donne di età compresa tra 18 e 45 anni (studio HPV-010) hanno stabilmente dimostrato stabilmente, una maggiore risposta immunitaria con Cervarix rispetto al vaccino di confronto per cui i dati di efficacia su lesioni anali precancerose risultano conclusivi ed hanno dimostrato protezione.

#### Immunogenicità in donne con infezione da HIV

Nello studio HPV-020, condotto in Sud Africa, 22 soggetti non infetti da HIV e 42 soggetti infetti da HIV (studio clinico 1 WHO; coorte ATP per l'immunogenicità) hanno ricevuto Cervarix. Tutti i soggetti erano sieropositivi nel test ELISA sia per HPV 16 che per HPV 18 un mese dopo la terza dose (Mese 7) e la sieropositività per HPV 16 e HPV 18 era mantenuta fino al Mese 12. Le GMT sembravano essere più basse nel gruppo infetto da HIV (senza sovrapposizione dell'intervallo di confidenza 95%). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. Non sono stati misurati gli anticorpi funzionali. Non esiste alcuna informazione circa la protezione contro l'infezione persistente o le lesioni precancerose nelle donne con infezione da HIV.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non pertinente.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rilevano rischi particolari per l'essere umano sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità acuta e per dosi ripetute, tollerabilità locale, fertilità, tossicità embrio-fetale e postnatale (fino alla fine del periodo di allattamento).

I dati sierologici suggeriscono il trasferimento degli anticorpi anti-HPV-16 e anti-HPV-18 attraverso l'allattamento nei ratti. Tuttavia, non è noto se gli anticorpi indotti dal vaccino siano secreti nel latte materno umano.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro (NaCl)

Sodio diidrogeno fosfato diidrato ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )

Acqua per preparazioni iniettabili

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

Cervarix deve essere somministrato il prima possibile dopo essere stato rimosso dal frigorifero.

Tuttavia, è stata dimostrata la stabilità quando conservato fuori dal frigorifero fino a 3 giorni a temperatura compresa tra 8°C e 25°C o fino ad 1 giorno a temperatura compresa tra 25°C e 37°C. Se non utilizzato nel termine di questo periodo il vaccino deve essere eliminato.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,5 ml di sospensione in una siringa pre-riempita (vetro tipo I) con un tappo a pistone (gomma butilica) con o senza aghi.

Confezioni da 1 e 10 siringhe preriempite con o senza ago.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Durante la conservazione della siringa si può osservare un deposito bianco fine con un supernatante chiaro incolore. Ciò non costituisce segno di deterioramento.

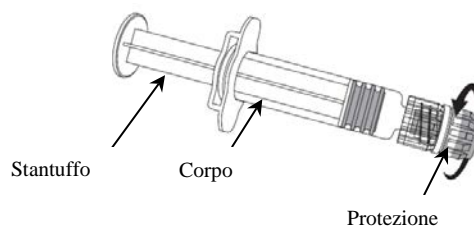
Prima di effettuare la somministrazione, il contenuto della siringa deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo l'agitazione per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o aspetto fisico anormale. Nel caso che si riscontri uno qualsiasi di tali fatti, scartare il vaccino.

Il vaccino deve essere ben agitato prima dell'uso.

Agenzia Italiana del Farmaco

## Istruzioni per la somministrazione del vaccino presentato in siringa preriempita

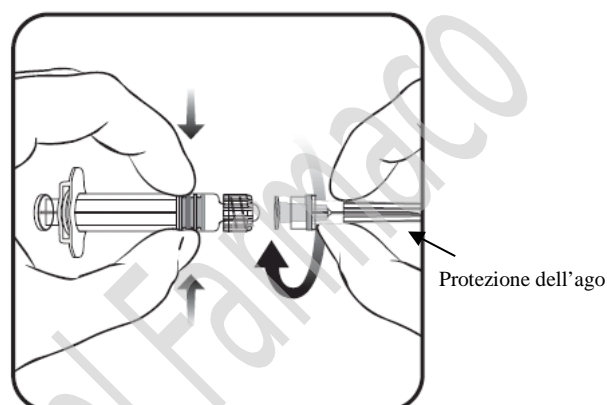
1. Tenendo il **corpo** della siringa in una mano (evitare di tenere lo stantuffo della siringa), svitare il tappo della siringa ruotandolo in senso antiorario.



2. Per connettere l'ago alla siringa, ruotare in senso orario l'ago nella siringa fino a quando si blocca (vedere figura)

3. Rimuovere la protezione dell'ago, operazione che in qualche occasione può risultare un po' difficoltosa.

4. Somministrare il vaccino.



Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Belgio

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 Settembre 2007  
Data del rinnovo più recente: 17 Settembre 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
Parc de la Noire Epine  
rue Fleming  
20-1300 Wavre  
Belgio

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
89, rue de l'Institut  
BE-1330 Rixensart  
Belgio

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/EC, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan, RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).