



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Recommandation du Collège de la Haute Autorité de Santé

**Vu le code de la Sécurité sociale, en particulier l'article R161-71 3° alinéa a ;
Vu les avis de la Commission de la Transparence concernant les vaccins Gardasil® en date du 18 avril 2007 et Cervarix® en date du 5 mars 2008;
Vu le projet de recommandation du Collège de la Haute Autorité de Santé adressé au laboratoire GlaxoSmithKline le 3 avril 2008 ;
Vu les observations du laboratoire GlaxoSmithKline reçues en réponse le 14 avril 2008 ;**

Le Collège de la Haute Autorité de Santé, en ayant délibéré lors de sa séance du 17 avril 2008, a adopté la Recommandation ci-après.

L'arrivée de la vaccination anti-HPV suscite un espoir majeur pour la santé des femmes. En effet, l'infection par les génotypes 16 et 18 du HPV est à l'origine d'environ 50% des lésions précancéreuses et 70% des cancers du col utérin. L'infection par les génotypes 6 et 11, si elle ne contribue pas à l'incidence des lésions précancéreuses ou des cancers, est cependant responsable de la plupart des condylomes acuminés.

La Commission de la Transparence s'est récemment prononcée sur le service médical rendu et sur l'amélioration du service médical rendu par les deux vaccins préventifs de l'infection par les papillomavirus humains (HPV) actuellement disponibles. Le Haut Conseil de la santé publique s'est également prononcé sur ces deux vaccins.

Le Collège de la Haute Autorité de Santé adopte la présente recommandation relative à la catégorie de produits constituée par ces deux vaccins, au motif que dans leurs considérations la Commission de la Transparence et le Haut Conseil de la santé publique se sont prononcés pour une utilisation « préférentielle » de l'un d'entre eux, sans être en mesure, dans le cadre de leurs responsabilités propres, de tirer les conclusions de cette préconisation.

S'agissant de Gardasil®, vaccin quadrivalent, couvrant les génotypes HPV 6, 11, 16 et 18, et indiqué dans la prévention des dysplasies de haut grade du col et de la vulve, des cancers du col et enfin des condylomes, la Commission de la Transparence a, dans son avis daté du 18 avril 2007 (annexe 1), considéré que le service médical rendu par ce vaccin était important, et que l'amélioration du service médical rendu était modérée (niveau III). La Commission a également insisté, à la suite du Comité

technique des vaccinations, sur l'importance du maintien d'une politique active de dépistage.

Un deuxième vaccin, couvrant uniquement les génotypes oncogènes 16 et 18 à l'exclusion de ceux impliqués dans les condylomes, vient d'être soumis à la Commission de la Transparence. L'avis concernant ce vaccin bivalent Cervarix® indiqué dans la prévention des dysplasies de haut grade et des cancers du col, en date du 5 mars 2008 (annexe 2), attribue également un niveau de service médical rendu important dans l'indication de l'AMM mais conclut à l'absence d'amélioration du service médical rendu (niveau V).

Dans leur indication commune, ces deux vaccins ont montré leur efficacité en prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) et des cancers in situ du col de l'utérus associés à l'infection par les HPV 16 et 18. Cette efficacité serait de l'ordre de 95%. Aucune comparaison directe entre ces deux vaccins n'est disponible, en raison de leur développement concomitant. L'efficacité relative de ces deux vaccins dans cette indication a été discutée par les différentes instances d'évaluation. A l'issue des discussions portant sur le niveau de preuve des études disponibles sur la protection vis-à-vis des différents génotypes et les effets potentiels des adjuvants contenus dans chacun des vaccins, il n'a pas été retenu, dans l'état actuel des connaissances, de différence entre les profils d'efficacité de ces deux vaccins en prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus et du cancer du col. En particulier, les données actuelles sont trop limitées pour déterminer, s'agissant de Cervarix®, s'il offre un avantage en termes de durée de protection ou de protection croisée vis-à-vis d'autres HPV oncogènes. Concernant la tolérance, s'il existe des incertitudes sur la tolérance à long terme, en particulier de l'adjuvant AS04 contenu dans Cervarix®, les données actuelles ne permettent pas de différencier les deux vaccins.

Selon les dispositions du Code de la sécurité sociale, la Commission de la Transparence évalue les médicaments indication par indication. Compte tenu de ce qui précède, la Commission a attribué à Cervarix® le même niveau de service médical rendu que Gardasil® (SMR important) dans leur indication partagée. La Commission a estimé que Cervarix® n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à Gardasil® et a repris la recommandation du Haut Conseil de la santé publique en faveur d'une utilisation préférentielle de Gardasil®.

En effet, Gardasil®, vaccin quadrivalent, a également montré une efficacité de l'ordre de 95 % en prévention des condylomes de la vulve.

Comme l'a souligné le Haut Conseil de la santé publique, les condylomes, qui sont des tumeurs bénignes récidivantes ne mettant pas en jeu le pronostic vital, ont une répercussion importante sur la vie psycho-affective [1], ainsi que sur la qualité de vie [2]. Selon les estimations, en France l'incidence annuelle des condylomes serait de 1 à 2 cas pour 1000 habitants, dont 40% de cas chez des femmes [3]. Le traitement des condylomes génitaux, qu'il soit chimique, physique ou chirurgical n'en permet pas toujours l'éradication et des récurrences surviennent dans 20 à 30% des cas. A cet égard, bien que concernant des lésions bénignes, la prévention des condylomes vulvaires a été prise en compte par le Haut Conseil de la santé publique qui a recommandé la vaccination des jeunes filles de 14 ans dans la perspective de la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ainsi que de la prévention des condylomes vulvaires.

En conséquence, et dans l'état actuel des connaissances, la Commission de la Transparence, de même que le Haut Conseil de la santé publique dans son avis du 14 décembre 2007, a recommandé l'utilisation préférentielle du vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent dans le cadre de la stratégie de prévention de la morbidité et de la mortalité liées aux HPV, en raison :

- de l'absence de prévention, par le vaccin bivalent, des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et CIN),
- de l'absence de démonstration d'efficacité du vaccin bivalent sur les lésions vulvaires précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus),
- d'une efficacité non formellement démontrée bien que vraisemblable du vaccin bivalent sur les CIN 2 ou plus liées au génotype 18,
- de l'insuffisance de données concernant la tolérance à long terme de l'adjuvant AS04.

Le Haut Conseil de la santé publique et la Commission de la Transparence ayant clairement recommandé le recours préférentiel à Gardasil[®], le Collège de la Haute Autorité de Santé considère qu'il convient d'en tirer toutes les conséquences et ne recommande pas l'inscription au remboursement du vaccin Cervarix[®].

A efficacité comparable, en l'état actuel de nos connaissances, dans l'indication de prévention des cancers, la présence d'une indication supplémentaire de prévention des condylomes pour Gardasil[®] est un élément qui doit être pris en compte en termes de santé publique.

Une étude britannique récente a considéré que le poids des condylomes sur la santé publique, en termes d'incidence, de coût des traitements [4], et de qualité de vie, était important. Une étude très récente a estimé que cette considération était de nature à légitimer une décision publique optant pour le recours au seul vaccin quadrivalent Gardasil[®] [2]. Toutefois, l'impact en termes de coût-efficacité ne peut être apprécié en l'état par la Haute Autorité de Santé, en l'absence d'information sur le prix relatif, le cas échéant, des deux produits, ni d'étude spécifique menée en France.

Dès lors, l'admission au remboursement de Cervarix[®] pourrait conduire à une difficulté de mise en œuvre de la recommandation de santé publique visant à l'utilisation préférentielle de Gardasil[®]. En effet, certaines patientes, faute d'information suffisante, pourraient recourir à ce vaccin en ignorant la moindre couverture qui s'y attache en termes de prévention des infections liées aux HPV. Et si l'on fait l'hypothèse qu'une information de qualité sera effectivement donnée à toutes les patientes, on voit mal alors l'intérêt qu'il y aurait à admettre au remboursement un médicament qui ne serait pas prescrit.

Plus largement, le Collège considère que le raisonnement qui examine l'indication par l'efficacité d'un produit, s'il est en général pertinent, peut s'avérer insuffisant s'agissant de l'évaluation d'un vaccin ou d'une stratégie préventive. Si elle n'a pas d'impact dans l'évaluation d'un bénéfice curatif, l'amplitude globale de la couverture d'un même produit dans plusieurs indications est en revanche un élément décisif du raisonnement s'agissant de l'appréciation des bénéfices préventifs. Dans l'hypothèse où plusieurs vaccins assurent une couverture de même efficacité pour certaines indications mais ont un champ d'indications plus ou moins large, il est par

conséquent légitime de n'admettre au remboursement que le vaccin qui a le spectre le plus large d'indications pour protéger la population. Dès lors, et indépendamment de l'efficacité de Cervarix[®] dans son indication de prévention des cancers - dont l'évaluation fait l'objet de l'avis de la Commission de la Transparence en application de la réglementation actuelle et qui a conclu, en l'état actuel des connaissances, à l'équivalence des deux vaccins-, son absence d'indication dans la prévention des condylomes, alors même que la quadrivalence de Gardasil[®] assure une couverture préventive tant contre les lésions précancéreuses et cancers que contre les condylomes, conduit le Collège de la Haute Autorité de Santé à ne pas recommander l'inscription au remboursement de Cervarix[®].

Cette recommandation du Collège de la Haute Autorité de Santé, qui correspond aux données scientifiques actuellement disponibles, pourra être révisée dès lors que de nouvelles données significatives seraient disponibles en termes d'efficacité, de durée de la protection vaccinale ou de tolérance.

RÉFÉRENCES

- [1] R.D.Maw et al., « An international survey of patients with genital warts : perceptions regarding treatment and impact on lifestyle », *Int J STD AIDS*, 1998, 9, 571-8
- [2] S.Woodhall et al., « Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life », *Sex Transm Inf*, published on line, 13/03/2008
- [3] E.Lukasiewicz et al., « Incidence et prise en charge des condylomes acuminés externes en médecine générale », *Ann Dermatol Venereol*, 2002, 129, 991-6
- [4] A.T. Newall et al., « Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination », *Lancet Inf Dis*, 2007, 7, 289-96

Annexe 1 - Avis de la commission de la transparence du 18 avril 2008 relatif au vaccin GARDASIL



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 avril 2007

GARDASIL

suspension injectable, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18]
(recombinant, adsorbé) – flacon (verre) – 0,5 ml – Boîte de 1 flacon
(CIP 377 143-6)

GARDASIL

suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18]
(recombinant, adsorbé) seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 1 seringue préremplie
+ 2 aiguilles
(CIP 377 130-1)

GARDASIL

suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18]
(recombinant, adsorbé) seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 1 seringue préremplie avec
dispositif de protection de l'aiguille + 2 aiguilles
(CIP 377 133-0)

GARDASIL

suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18]
(recombinant, adsorbé) seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 10 seringues préremplies
avec dispositif de protection de l'aiguille + 20 aiguilles
(CIP 570 100-3)

Laboratoires SANOFI PASTEUR MSD

Liste I

Date de l'AMM : 29 septembre 2006

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités (B/1)
Inscription collectivités (B/10)

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

1 dose (0,5 ml) contient environ :

Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 6, 20 microgrammes

Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 11, 40 microgrammes

Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 16, 40 microgrammes

Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 18, 20 microgrammes

Protéine L1 sous la forme de pseudo particules virales obtenues sur cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (souche 1895)) par la technologie de l'ADN recombinant, adsorbée sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al: 225 microgrammes) comme adjuvant.

1.2 Originalité

Il s'agit du premier vaccin recombinant quadrivalent indiqué dans la prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3), des cancers du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dus aux Papillomavirus Humains (HPV) de types 6, 11, 16 et 18.

Ce vaccin est constitué de pseudo-particules virales (VLP) qui induisent une réponse immunitaire.

1.3 Indication

GARDASIL est un vaccin pour la prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3), des cancers du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dus aux Papillomavirus Humains de types 6, 11, 16 et 18.

L'indication est fondée sur la démonstration de l'efficacité de GARDASIL® chez les femmes adultes de 16 à 26 ans et sur la démonstration de l'immunogénicité de GARDASIL® chez les enfants et adolescents de 9 à 15 ans. L'efficacité protectrice n'a pas été évaluée chez les individus de sexe masculin.

GARDASIL doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

1.4. Posologie

Le schéma de primovaccination comporte 3 doses de 0,5 ml administrées selon le schéma suivant : 0,2, 6 mois.

Si un autre schéma de vaccination s'avère nécessaire, la deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.

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

Population pédiatrique : GARDASIL n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 9 ans en raison de l'insuffisance de données d'immunogénicité, de tolérance et d'efficacité.

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Le vaccin doit être injecté de préférence dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras ou dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

Classe pharmacothérapeutique : J07BM01

J : Anti-infectieux généraux à usage systémique
07 : Vaccins
B : Vaccins viraux
M : Vaccins contre le papillomavirus
01 : Papillomavirus (type 6, 11, 16, 18) recombinant

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Aucun autre vaccin n'a obtenu ces indications thérapeutiques

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3- 1 Efficacité

3-1-1 Généralités (développement clinique)

3-1-2 Objectif et méthode des différentes études

3-1-3 Résultats en termes d'efficacité vaccinale dans la prévention des : - dysplasies de haut grade du col de l'utérus CIN 2/3 ou AIS

- dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3)
- verrues génitales externes (condylomes acuminés)

3-1-4 Résultats en termes d'efficacité vaccinale dans la prévention des :

- infections persistantes
- dysplasies de bas grade du col de l'utérus, de la vulve et du vagin :CIN1-VIN -VaIN1
- dysplasies de haut grade du vagin VaIN 2/3

3-1-1 Généralités (développement clinique)

L'efficacité préventive a été évaluée au cours de 4 études cliniques contrôlées randomisées en double aveugle versus placebo, chez des jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans :

- . 2 études de phase II (étude 005 – étude 007)
- . 2 études de phase III (étude 013 – étude 015)

Critères principaux d'évaluation :

Les critères principaux de l'évaluation de l'efficacité vaccinale étaient la réduction par rapport au placebo du risque de survenue :

- des infections persistantes dues au HPV (Human Papillomavirus) de type 16 (Etude 005 /phase II) (définition infection persistante : présence d'un même type de HPV sur 2 prélèvements cervico-utérins à un an d'intervalle au moins)
- des infections persistantes dues aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 (Etude 007/phase II),
- des dysplasies du col de l'utérus (ou néoplasies intra-épithéliales du col de l'utérus) CIN 1/2/3, des dysplasies de la vulve et du vagin VIN 1/2/3 et VaIN 1/2/3 et des verrues génitales dus aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 (Etude 007/phase II et Etude 013 / phase III)
- des dysplasies de haut grade du col de l'utérus ou néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN 2/3) et les adénocarcinomes endo-cervicaux in situ (AIS) dus aux HPV de types 16 ou 18 prouvés histologiquement (Etude 015 /phase III),

Les dysplasies de haut grade du col de l'utérus (ou néoplasies intra-épithéliales du col de l'utérus) : CIN 2/3 prouvés histologiquement ont été utilisées comme marqueurs de substitution du cancer du col de l'utérus.

Analyse combinée

Une analyse combinée des résultats de l'efficacité vaccinale des études de phase II et des études de phase III avait été planifiée dans le développement clinique afin d'évaluer l'efficacité du vaccin sur la réduction du risque de survenue :

- des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3) et sur les adénocarcinomes endocervicaux in situ (AIS) dus aux HPV de types 16/18 (critère principal)
- des lésions génitales externes de la vulve de grade 2/3 (VIN 2/3) dus aux HPV de types 16/18 et condylomes acuminés dus aux HPV de types 6/11/16 /18 (critères secondaires)

Afin de réaliser l'analyse combinée des 4 études (005 - 007 - 013 - 015) :

- au moins 19 cas de dysplasies du col de l'utérus CIN 2/3 dues aux papillomavirus 16 ou 18 dans l'étude 015
- et au moins 33 cas de dysplasies du col de l'utérus CIN 2/3 dues aux papillomavirus 16 ou 18 dans les 4 études : étude 005 - étude 007 - étude 013 - étude 015

devaient être observées en population per protocole.

Des tests d'homogénéité ont été réalisés.

Populations analysées :

Les femmes randomisées dans les 4 études pouvaient être infectées ou non par un ou plusieurs types de papillomavirus ciblés par le vaccin. Elles ne devaient pas avoir d'antécédent de lésions malpighiennes intra-épithéliales (SIL) observées sur frottis ou de dysplasies du col de l'utérus (néoplasies cervicales intra-épithéliales) CIN détectées par biopsie.

Les tests réalisés à l'inclusion incluaient un frottis cervico-utérin (cytologie) - recherche du génome viral d'HPV- une sérologie (anticorps).

L'évaluation de l'efficacité du vaccin a été réalisée dans différentes populations :

- Population per protocole : (PPE : Per Protocole Efficacy population) :
 - . population non infectée à l'inclusion par un ou plusieurs types de papillomavirus ciblés par le vaccin et pendant les 7 mois suivant la première injection (sérologie anti-HPV négative à J1, PCR négative) : recherche du génome viral, test PCR /Polymérase Chain Reaction à J1 et au 7^{ème} mois),
 - . ayant reçu les 3 injections
 - . aucune violation majeure du protocole observée
- Différentes populations en intention de traiter ont été analysées :
 - . la population MITT2 (Modified Intention-To-Treat) correspond aux femmes non infectées (sérologie anti-HPV négative à J1, PCR négative) par un ou plusieurs types de papillomavirus ciblés par le vaccin et ayant reçu au moins 1 injection (1 dose) du vaccin
 - . la population MITT3 (Modified Intention-To-Treat) correspond aux femmes infectées ou non à l'inclusion par un ou plusieurs types de papillomavirus inclus dans le vaccin (sérologie positive ou négative/ PCR positive ou négative) et ayant reçu au moins 1 injection. L'analyse a débuté 30 jours après l'administration de la 1^{ère} dose.

L'efficacité vaccinale n'a pas été évaluée chez les sujets de sexe masculin.

3-1-2 Objectifs et méthode des différentes études évaluant l'efficacité vaccinale (Etudes 005 - 007 - 013 - 015)

Etude 005 (phase II)

Objectif : évaluer l'efficacité du vaccin monovalent incluant le type 16 (L1 VLP dosé à 40 µg) en prévention des infections persistantes dues au papillomavirus 16.

Méthode :

- étude contrôlée randomisée en double aveugle versus placebo (N=2409)
- caractéristiques des patients à l'inclusion : jeunes femmes âgées de 16 à 23 ans
- administration par voie intramusculaire au début de l'étude (jour 1), à 2 mois et à 6 mois
- durée moyenne de suivi : 44 mois
- critère principal de jugement : réduction du risque de survenue des infections persistantes dues au papillomavirus de type 16.

Etude 007(phase II)

Objectif : détermination des quantités antigéniques optimales pour chacune des 4 valences contenues dans le vaccin

Méthode :

- étude contrôlée versus placebo, randomisée en double aveugle (N=1 158)
- caractéristiques des patients à l'inclusion : jeunes femmes âgées de 16 à 23 ans
- administration par voie intramusculaire au début de l'étude (jour 1), à 2 mois et à 6 mois
- femmes randomisées en 5 groupes de traitement (quantités antigéniques différentes des valences)
- 277 femmes randomisées dans le groupe GARDASIL et 277 dans le groupe placebo
- durée moyenne de suivi : 36 mois
- critère principal de jugement : réduction du risque de survenue :
 - . des infections persistantes
 - . des dysplasies du col de tous grades (CIN 1 à 3), AIS, et/ou des cancers du col de l'utérus
 - . des lésions génitales externes : verrues génitales externes, dysplasies de la vulve, des dysplasies vaginales, et/ou des cancers vaginaux ou vulvaires dues aux papillomavirus de type 6, 11,16 et/ou 18

Etude 013 (phase III)

Objectif : évaluer l'efficacité vaccinale du vaccin GARDASIL en prévention de la survenue :

- . des dysplasies du col de l'utérus de grades CIN1, CIN2, CIN3 ou AIS ou d'un cancer du col de l'utérus dus à l'infection par les papillomavirus 6,11, 16 et/ou 18,
- . des dysplasies de la vulve et du vagin VIN1, VIN2, VIN3, VaIN1, VaIN2, VaIN3, des cancers vulvaires, des cancers vaginaux ou des verrues génitales dus à l'infection par les papillomavirus 6, 11, 16, 18.

Méthode :

- étude clinique contrôlée randomisée en double aveugle versus placebo chez 5 455 femmes
- caractéristiques des patients à l'inclusion : jeunes femmes âgées de 16 à 23 ans
- administration par voie intramusculaire de 3 injections au début de l'étude (jour 1), à 2 mois et à 6 mois
- visites de suivi :3, 7, 12, 18, 24, 30, 36 et 48 mois après la 1^{ère} visite
- durée moyenne de suivi : 27 mois
- critère principal de jugement : réduction du risque de survenue
 - . des dysplasies du col de l'utérus de grades CIN1, CIN2, CIN3, AIS ou d'un cancer du col de l'utérus.
 - . des dysplasies de la vulve et du vagin VIN1, VIN2, VIN3, VaIN1, VaIN2, VaIN3, des cancers vulvaires, des cancers vaginaux ou des verrues génitales dus à l'infection par les papillomavirus de type 6,11, 16 et/ou 18.

Etude 015 (phase III)

Objectif : évaluer l'efficacité dans la prévention du cancer du col.

Les dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN) de grade 2 et de grade 3 (dysplasie modérée à dysplasie de haut grade) ont été utilisées comme marqueurs de substitution du cancer du col de l'utérus.

Méthode :

- étude clinique contrôlée versus placebo, randomisée en double aveugle chez 12 167 femmes
- caractéristiques des patients à l'inclusion : jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans
- administration par voie intramusculaire de 3 injections au début de l'étude (jour 1), à 2 mois et à 6 mois
- visites de suivi :7, 12, 24, 36 et 48 mois après la 1^{ère} visite
- durée moyenne de suivi : 24 mois
- durée prévue : 4 ans
- critère principal de jugement : réduction du risque de survenue des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN2, CIN3) ou AIS ou d'un cancer du col de l'utérus dus à l'infection par les papillomavirus de type 16 ou 18.

3-1-3 Résultats en termes d'efficacité vaccinale selon les études et analyse combinée des résultats observés en prévention des :

- **Dysplasies de haut grade du col de l'utérus CIN 2/3 ou AIS**
- **Dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3)**
- **Verrues génitales externes (condylomes acuminés)**

Test statistique :

L'efficacité vaccinale du vaccin devait être considérée comme supérieure au placebo si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la réduction du risque relatif était supérieure à :

- 0% (études 005- 007 –015)
- 20% (étude 013)
- 25 % (analyse combinée sur le critère principal : CIN 2/3 dues aux HPV de types 16 ou 18)

Résultats en population per protocole des différentes études et de l'analyse combinée (tableau 1) chez les femmes non infectées, à l'inclusion et pendant les 7 mois consécutifs à la première injection, par un ou plusieurs types de papillomavirus ciblés par le vaccin, ayant reçu les 3 injections, sans aucune violation majeure du protocole.

Tableau 1 : Efficacité vaccinale de GARDASIL exprimée en termes de réduction du risque relatif de survenue des CIN 2/3 ou AIS dus aux HPV de types 16 ou 18, des VIN 2/3 et des condylomes acuminés dus aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 dans la population per protocole

	Gardasil		Placebo		% Efficacité vaccinale (IC à 95%)
	N	Nombre de cas	N	Nombre de cas	
CIN 2/3 ou AIS dus aux HPV de types 16 ou 18					
Etude 005*	755	0	750	12	100,0 (65,1 - 100,0)
Etude 007**	231	0	230	1	100,0 (<0,0 - 100,0)
Etude 013***	2200	0	2222	19	100,0 (78,5 - 100,0)
Etude 015****	5301	0	5258	21	100,0 (80,9 - 100,0)
<i>Analyse combinée</i>	8487	0	8460	53	100,0 (92,9 - 100,0)^o
VIN 2/3 dus aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18^o					
Etude 007	235	0	233	0	NA
Etude 013	2261	0	2279	4	100 (<0,0 - 100)
Etude 015	5401	0	5387	4	100 (<0,0 - 100)
<i>Analyse combinée (a posteriori)</i>	7897	0	7899	8	100 (41,4 - 100)
Condylomes acuminés dus aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18					
Etude 007	235	0	233	3	100,0 (<0 - 100,0)
Etude 013	2261	0	2279	29	100,0 (86,4 - 100,0)
Etude 015	5401	1	5387	59	98,3 (90,2 - 100,0)
<i>Analyse combinée</i>	7897	1	7899	91	98,9 (93,7 - 100,0)

* durée 44 mois **durée 36 mois *** durée 27 mois ****24 mois

^o test d'homogénéité : 1,00

^o résultats non disponibles concernant VIN 2/3 dus aux HPV 16 ou 18 seuls

L'analyse combinée des résultats en per protocole a montré que l'efficacité vaccinale a été de :
 - 100% (IC à 95% : 92,9 - 100,0) en termes de réduction du risque relatif de survenue des dysplasies cervicales de haut grade CIN 2/3 et adénocarcinomes in situ (AIS) dus aux papillomavirus 16 ou 18,
 - 100% (IC à 95 % : 41,4 - 100) en termes de réduction du risque relatif de survenue des dysplasies de haut grade de la vulve VIN 2/3 dues aux papillomavirus de type 6,11,16 ou 18

- 98,9% (IC à 95% : 93,7-100,0) en termes de réduction du risque relatif de survenue des condylomes acuminés dus aux papillomavirus de types 6,11,16 ou 18.

Dans l'extension de l'étude 007, le maintien de l'efficacité vaccinale a été observée pendant 4,5 ans après une vaccination complète en 3 doses. Des études de suivi à long terme sont en cours.

Résultats dans la population (MITT2) en intention de traiter (analyse combinée) : chez les femmes non infectées (sérologie anti-HPV négative à J1, test PCR négatif) par un ou plusieurs types de papillomavirus ciblés par le vaccin et ayant reçu au moins 1 injection

L'analyse combinée a montré que l'efficacité vaccinale a été de :

- 98,8% (IC à 95% : 92,9 -100) en termes de réduction du risque relatif de survenue des dysplasies cervicales de haut grade CIN 2/3 et adénocarcinomes in situ (AIS) dus aux papillomavirus 16 ou 18 (test d'homogénéité : 1,00),
- 100 % (IC à 95% : 78,5-100) en termes de réduction du risque relatif de survenue des dysplasies de haut grade de la vulve VIN 2/3 dues aux papillomavirus de type 6, 11,16 ou 18
- 93,4% (IC à 95% : 87-97) en termes de réduction du risque relatif de survenue des condylomes acuminés dus aux papillomavirus de types 6,11,16 ou 18.
- 93,7% (IC à 95% : 87,7- 97,2) en termes de prévention des CIN de tous grades (1, 2, 3) ou des AIS dus aux HPV de types 6, 11, 16, 18.

Résultats dans la population (MITT3) en intention de traiter de l'analyse combinée (tableau 2) chez les femmes infectées ou non (sérologie positive ou négative/ PCR positive ou négative au début de l'étude) par un ou plusieurs types de papillomavirus ciblés par le vaccin et ayant reçu au moins 1 injection (73% n'avaient jamais été infectées par aucun des 4 types d'HPV au moment de l'inclusion et 12% avaient un frottis cervical anormal suggérant un CIN au Jour 1).

Tableau 2 : Efficacité vaccinale (exprimée en termes de réduction du risque relatif de survenue) des CIN 2/3 ou AIS dus aux HPV de types 16 ou 18, des VIN 2 /3 et des condylomes acuminés dus aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 dans la population MITT3

Critères d'évaluation	Gardasil ou vaccin HPV 16 L1 VLP		Placebo		% Efficacité vaccinale (IC à 95%)
	N	Cas	N	Cas	
CIN 2/3 ou AIS dus aux HPV de types 16 /18 *	9831	122	9896	201	39,0 (23,3 - 51,7)°
VIN 2/3 dus aux HPV de types 16/18 **	8954	7	8962	18	61,0 (2,1 - 86,2)
VIN 2/3 dus aux HPV de types 6,11,16,18** (analyse à posteriori)	8954	7	8962	22	68,1 (22,7-88,5)
Condylomes acuminés dus aux HPV de types 6/11/16/18 **	8954	58	8962	184	68,5 (57,5 -77,0)

* études 005, 007, 013 et 015

**études 007, 013 et 015

durée des études (005 /44 mois - 007 /36 mois- 013 / 27 mois -015 /24 mois)

°test d'homogénéité = 0,0543

L'analyse combinée a montré que les résultats en termes d'efficacité vaccinale ont été inférieurs à ceux obtenus dans l'analyse combinée en per protocole :

- 39% versus 100% dans la prévention des CIN2/3 ou AIS
- 61% ou 68,1% versus 100% dans la prévention des VIN2 /3 dus aux HPV 16 et 18 ou 6 ,11, 16,18
- 68,5% versus 98,9% dans la prévention des condylomes acuminés.

Par ailleurs, l'efficacité du vaccin en prévention des CIN de tous grades (1, 2, 3) ou des AIS dus aux HPV de types 6, 11, 16, 18 a été de 46,4% (IC à 95% : 35,2 - 55,7).

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées a posteriori à titre exploratoire :

- Il n'a pas été démontré d'efficacité contre les maladies dues aux types d'HPV du vaccin chez les femmes déjà infectées par les mêmes types à l'inclusion (test PCR positif).

Cependant, les femmes qui étaient déjà infectées avant la vaccination par un type d'HPV du vaccin, ont été protégées contre les manifestations cliniques dues aux autres types vaccinaux du vaccin.

- Les femmes qui avaient au Jour 1 un frottis cervical anormal sans être infectées par l'un des types d'HPV du vaccin ont été protégées contre les lésions dues aux types d'HPV inclus dans le vaccin.

3.1.4 Résultats en termes d'efficacité vaccinale selon les études et analyse combinée des résultats observés en prévention des :

- infections persistantes
- dysplasies de bas grade du col de l'utérus, de la vulve et du vagin: CIN1-VIN - VaIN1
- dysplasies de haut grade du vagin VaIN 2/3

Ces infections et lésions n'ont pas été retenues dans les indications de l'AMM.

3- 2 Immunogénicité

L'immunogénicité de GARDASIL a été analysée au cours de 2 études spécifiques de non infériorité (étude 016 – étude 018). Ces études ont comparé les résultats obtenus dans un groupe mixte de jeunes adolescents, garçons et filles, âgés de 9 à 15 ans et les résultats obtenus dans un groupe de jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans (étude 013 et 015).

L'immunogénicité de GARDASIL a été évaluée chez :

- 8 915 femmes âgées de 18 à 26 ans (GARDASIL N= 4 666 ; placebo n = 4 249),
- 3 400 filles (GARDASIL n = 1 471 ; placebo n = 583) et garçons (GARDASIL N = 1 071 ; placebo N= 275) âgés de 9 à 15 ans.

Des tests immunologiques spécifiques, de type cLIA (competitive Luminex-based Immunoassay), utilisant des références spécifiques à chaque type ont été utilisés pour évaluer l'immunogénicité de chaque type d'HPV du vaccin.

Le taux minimum d'anticorps protecteur n'a pas été défini pour les vaccins HPV.

Réponse immunitaire (induction d'anticorps)

Au total, selon une analyse combinée chez les sujets ayant reçu GARDASIL :

- 99,9% ont développé des anticorps anti-HPV 6,
 - 99,8% ont développé des anticorps anti-HPV 11
 - 99,8% ont développé des anticorps anti-HPV 16
 - 99,6% ont développé des anticorps anti-HPV 18
- un mois après la troisième dose, dans tous les groupes d'âge étudiés.

GARDASIL a induit, un mois après la troisième dose, une moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps anti-HPV élevée dans tous les groupes d'âge étudiés.

Réponse immunitaire comparée chez les jeunes femmes adultes et les jeunes adolescents :

L'immunogénicité de GARDASIL a été analysée au cours de 2 études de non infériorité (étude 016 – étude 018) chez les jeunes adolescents, garçons et filles, âgés de 9 à 15 ans. Les résultats de ces 2 études, en termes de moyenne géométrique des titres d'anticorps, ont été comparés à ceux des

groupes de jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans mesurés dans les études de phase III (étude 013 - 015)

Etude 016 :

L'étude a comparé l'immunogénicité de GARDASIL chez des garçons et des filles de 10 à 15 ans à celle des jeunes femmes âgées de 16 à 23 ans (N=2 545).

Etude 018 :

L'étude a comparé l'immunogénicité de GARDASIL (critère secondaire) chez des garçons de 9 ans à 15 ans et chez les filles de 9 à 15 ans (N=1781)

Comparaison des résultats (études 016 et 018 et études 013 et 015) :

Moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) anti-HPV 6, 11, 16 et 18 chez les garçons et les filles de 9 à 15 ans et chez les jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans (population per protocole) un mois après la troisième dose :

	Garçons de 9 à 15 ans (études 016 et 018)		Filles de 9 à 15 ans (études 016 et 018)		Femmes de 16 à 26 ans (études 013 et 015)	
	N	MGT (IC 95 %)	N	MGT (IC 95 %)	N	MGT (IC 95 %)
HPV 6	901	1038 [975;1105]	927	931 [877;989]	2827	542 [527 ; 559]
HPV 11	901	1392 [1304;1485]	927	1306 [1226;1390]	2827	766 [741 ; 793]
HPV 16	900	6091 [5640 ;6579]	929	4945 [4584 ;5335]	2707	2314 [2206 ;2427]
HPV 18	905	1359 [1256 ;1470]	932	1046 [971 ; 1127]	3040	461 [444 ; 478]

MGT, Moyenne Géométrique des Titres en mMU/ml

Les réponses anticorps anti-HPV (MGT) observées au cours du 7ème mois chez les garçons et les filles âgés de 9 à 15 ans n'ont pas été inférieures à celles qui étaient observées chez les femmes âgées de 16 à 26 ans pour lesquelles l'efficacité a été établie au cours des études de phase III.

L'immunogénicité et la tolérance ont été démontrées chez les garçons âgés de 9 à 15 ans. L'efficacité vaccinale chez les filles âgées de 9 à 15 ans a été extrapolée à partir de ces données d'immunogénicité.

Persistance de l'immunité :

La période d'observation est actuellement limitée à 2 ans dans les études de phase III chez les jeunes femmes et à 18 mois dans les études chez les adolescents.

La durée exacte de la protection induite après les 3 doses prévues, dans le cadre du schéma vaccinal, n'a pas été établie.

Existence d'une réponse anamnétique (mémoire immunitaire) (RCP)

L'existence d'une réponse anamnétique a été montrée chez les individus vaccinés qui, avant la vaccination, étaient séropositifs vis-à-vis du ou des type(s) d'HPV concerné(s).

Un sous-groupe de vaccinés a reçu une dose supplémentaire de GARDASIL 5 ans après le début de la vaccination et a développé une réponse anamnétique rapide et élevée, avec des MGT d'anticorps anti-HPV supérieures aux MGT observées un mois après la 3ème dose.

L'administration concomitante de GARDASIL et d'un vaccin hépatite B (recombinant) n'a pas modifié la réponse immunitaire vis à vis des types d'HPV.

3-3 Tolérance

La tolérance a été évaluée dans :

- la population de l'ensemble des 5 études (007- 013 - 015- 016 -018) : 11 813 sujets ayant reçu GARDASIL et 9 701 ayant reçu le placebo.
- un sous-groupe suivi à l'aide de carnets de surveillance pendant 14 jours après chaque injection de GARDASIL ou du placebo : 6160 sujets ayant reçu GARDASIL et 4 064 ayant reçu le placebo.

Chez les sujets ayant reçu GARDASIL, les effets indésirables liés au vaccin, sont mentionnés ci-dessous en fonction de leur fréquence :

[Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$, Très rare ($<1/10\ 000$), y compris cas isolés]

Troubles généraux et anomalies liées au site d'administration :

Très fréquent : fièvre.

Très fréquent au site d'injection : érythème, douleur, gonflement.
Fréquent au site d'injection : saignement, prurit.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
Très rare : bronchospasme.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Rare : urticaire.

Les effets indésirables suivants étaient plus fréquents dans le groupe GARDASIL :

Dans le sous-groupe de la population des études suivi à l'aide de carnets de surveillance :

- l'incidence des réactions locales au site d'injection a été de 82,9 % dans le groupe GARDASIL et de 73,3% dans le groupe placebo dont 4,5% de réactions sévères dans le groupe GARDASIL et 1,9% dans le groupe placebo
- l'incidence des cas de fièvre a été de 11,4% dans le groupe GARDASIL et de 9,7% dans le groupe placebo

Dans la population des 5 études (007- 013 - 015- 016 -018) :

- arthrite : 8 cas d'arthrites non spécifiques ont été rapportés, (6 dans le groupe Gardasil et 2 dans le groupe placebo) et 1 cas d'arthrite juvénile dans le groupe GARDASIL
- bronchospasme : 5 cas de bronchospasme ont été rapportés (4 dans le groupe Gardasil et 1 dans le groupe placebo)

Aucune étude spécifique n'a été conduite chez la femme enceinte. Cependant, lors du programme de développement clinique, 2266 femmes ont déclaré au moins une grossesse (1115 dans le groupe GARDASIL et 1151 dans le groupe placebo).

Pour les grossesses avec un début estimé dans les 30 jours suivant la vaccination, 5 cas d'anomalies congénitales ont été observés dans le groupe GARDASIL contre 0 cas dans le groupe placebo.

Pour les grossesses ayant débuté plus de 30 jours après la vaccination, 10 cas d'anomalies congénitales ont été observés dans le groupe GARDASIL contre 16 cas dans le groupe placebo. Les anomalies congénitales observées étaient de nature similaire à celles qui sont généralement observées chez les femmes âgées de 16 à 26 ans.

Aucun signal relatif à la sécurité du vaccin n'a été détecté lors de l'administration du GARDASIL pendant la grossesse. Cependant les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de ce vaccin pendant la grossesse. La vaccination doit être reportée après le terme de la grossesse.

3-4 Conclusion (efficacité, immunogénicité et tolérance)

Dans les études cliniques chez des femmes adultes de 16 ans à 23 ou 26 ans non infectées à l'inclusion par les types de papillomavirus ciblés par le vaccin, l'efficacité vaccinale de GARDASIL (selon un schéma en 3 doses) a été établie dans :

- . la prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN2/3 ou AIS) : ces dysplasies ont été considérées comme marqueurs de substitution du cancer du col de l'utérus
- . la prévention des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN2/3)
- . la prévention des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dus aux papillomavirus 6, 11, 16 et 18.

- Chez les femmes non infectées à l'inclusion et pendant les 7 mois consécutifs à la première injection par un ou plusieurs types de papillomavirus ciblé(s) par le vaccin, l'efficacité vaccinale (analyse en per protocole) a été de :

- . 100%(IC à 95% : 92,9 - 100,0) dans les dysplasies cervicales de haut grade CIN2/3 et adénocarcinomes in situ (AIS) dus aux papillomavirus 16 ou 18.
- . 100 % (IC à 95 % : 41,4 - 100) dans les dysplasies de haut grade de la vulve VIN 2/3 dus aux papillomavirus de type 6, 11,16 ou 18.
- . 98,9% (IC à 95% : 93,7- 100,0) dans les condylomes acuminés dus aux papillomavirus de types 6,11,16 ou 18.

- Chez les femmes infectées ou non par un ou plusieurs papillomavirus humains ciblé(s) par le vaccin lors de la première injection vaccinale l'efficacité vaccinale a été inférieure à celle obtenue chez les femmes non infectées à l'inclusion (analyse en intention de traiter MITT3) :
 - . 39% dans la prévention des CIN2/3 ou AIS
 - . 61% ou 68,1% dans la prévention des VIN2 /3 dus aux HPV 16 et 18 ou 6 ,11, 16,18
 - . 68,5% dans la prévention les condylomes acuminés.
- Chez les femmes déjà infectées (PCR positif et/ou séropositif) à l'inclusion, il n'a pas été démontré de protection contre les maladies dues aux types de papillomavirus humains ciblés par le vaccin.
- Chez les sujets de sexe masculin, l'efficacité vaccinale n'a pas été évaluée.

Les réponses immunitaires observées au cours du 7^{ème} mois chez les garçons et les filles âgés de 9 à 15 ans ont été proches de celles observées chez les femmes âgées de 16 à 26 ans chez lesquelles l'efficacité a été établie dans les études 013 et 015 (de phase III).

Les réponses immunitaires observées dans les études ont permis d'extrapoler chez les jeunes adolescentes de 9 à 15 ans les données d'efficacité vaccinale de GARDASIL observées chez les jeunes femmes adultes.

En l'état actuel du dossier, les données suivantes ne sont pas établies :

- le maintien de l'efficacité vaccinale au-delà de 5 ans
- l'efficacité en termes de prévention des cancers du col de l'utérus
- l'immunogénicité dans les populations d'immunodéprimés à haut risque d'infection évolutive à HPV
- l'interaction éventuelle avec d'autres vaccins que le vaccin hépatite B, en cas d'administration simultanée

Les données de tolérance sont actuellement limitées aux résultats des études cliniques (durée des études de 24 à 44 mois). Ces données ont montré un profil de tolérance satisfaisant. Des réactions locales au site d'injection et des cas de fièvre transitoires ont été observés plus fréquemment que dans le groupe placebo. Peu de sujets (0,2%) sont sortis d'étude en raison d'effets indésirables.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

GARDASIL est un vaccin contre les papillomavirus humains 6,11,16 et 18 pour :

- la prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN2/3), de la vulve (VIN 2/3) et des cancers du col de l'utérus qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.
- la prévention des verrues génitales externes (condylomes acuminés) qui sont des tumeurs bénignes récidivantes ne mettant pas en jeu le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif (prévention primaire)

Le rapport efficacité vaccinale/effets indésirables de cette spécialité est important.

Intérêt de Santé Publique

Le cancer du col de l'utérus est à l'origine d'une mortalité qui demeure importante en France. Le fardeau de santé publique représenté par ce cancer et par les cancers vulvaires et les verrues génitales externes est important. La réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus constitue un besoin de santé publique (priorité du GTNDO et de la loi de santé publique). La vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) oncogènes peut constituer une réponse à ce besoin, en complément d'une optimisation du dépistage sur l'ensemble du territoire.

Au vu des résultats des études démontrant l'efficacité vaccinale de GARDASIL dans les dysplasies de haut grade du col de l'utérus, les dysplasies de haut grade de la vulve et les verrues génitales externes, liées aux papillomavirus de types 6, 11, 16 ou 18, il est attendu de GARDASIL un impact important sur la réduction de la morbidité à court terme.

La transposabilité des données n'est pas assurée à long terme étant donné que :

- 30 % des cancers du col de l'utérus sont liés à d'autres types d'HPV oncogènes que ceux contenus dans GARDASIL. Si les femmes vaccinées se faisaient moins dépister, un risque d'augmentation de l'incidence et de la mortalité de ces cancers ne pourrait être écarté.
- la durée de la protection vaccinale n'est pas encore connue au-delà de 5 ans.

En conséquence, l'intérêt de santé publique attendu pour GARDASIL est modéré, sous réserve d'une couverture optimale des populations concernées par le dépistage organisé des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

Il n'existe pas d'alternative vaccinale.

Le dépistage qui repose sur un test cytologique, le frottis cervico-utérin, est un moyen de prévention secondaire efficace des cancers du col de l'utérus.

Il n'existe pas de moyen de dépistage des dysplasies vulvaires.

Il n'existe pas de moyen de prévention des verrues génitales externes.

Le service médical rendu par ce vaccin est important

4.2 Amélioration du service médical rendu

GARDASIL constitue une prévention primaire destinée à éviter à court et à moyen termes la morbidité liée aux dysplasies de haut grade du col de l'utérus et de la vulve. Il permettra de même la prévention des verrues génitales externes.

Son effet préventif sur la survenue des cancers du col de l'utérus, non démontré actuellement et dans la limite d'environ 70 % d'entre eux (les papillomavirus humains de types 16 et 18 n'étant impliqués que dans 70 % des cancers du col de l'utérus), ne sera manifeste qu'à long terme puisque l'on estime que le délai entre l'infection à papillomavirus humain et l'apparition d'un cancer invasif est de l'ordre de 15 à 25 ans.

La mise en route de la vaccination doit s'accompagner de la mise en place d'un dépistage organisé des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus (prévention secondaire) par frottis cervico-utérin, sur l'ensemble du territoire.

Compte tenu, d'une part :

- du fait que GARDASIL est le premier vaccin contre les papillomavirus humains 6,11,16 et 18
- de l'efficacité de ce vaccin dans la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus (dysplasies de haut grade du col de l'utérus CIN 2/3), des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et des verrues génitales externes dues aux Papillomavirus Humains de types 6, 11, 16 et 18

d'autre part :

- de l'absence de données concernant la durée de protection octroyée par le vaccin au-delà de 5 ans
- du profil de tolérance qui sera à confirmer dans les conditions réelles d'utilisation
- des effets potentiellement néfastes susceptibles d'être induits par la vaccination :
 - . diminution de l'utilisation du préservatif, le vaccin pouvant être perçu comme une protection contre toutes les maladies sexuellement transmissibles
 - . diminution du recours au dépistage du cancer du col de l'utérus avec le risque de voir augmenter le nombre de cancers du col de l'utérus dus à des types d'HPV oncogènes autres que 16 et 18
 - . décalage de l'incidence du cancer du col vers un âge plus avancé si un rappel devait s'avérer nécessaire et si certaines femmes négligeaient d'y recourir
 - . sélection d'autres types d'HPV oncogènes,

la Commission considère que le vaccin GARDASIL apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la stratégie de prévention des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve et des verrues génitales externes dans les populations recommandées par le Comité Technique des Vaccinations et le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (avis du 9 mars 2007).

En tout état de cause, la Commission estime qu'il serait souhaitable que l'organisation et la mise en place, sur l'ensemble du territoire, du dépistage par frottis cervico-utérin des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus (prévention secondaire) soient réalisées avant l'introduction de la vaccination contre les papillomavirus humains oncogènes.

Par ailleurs elle précise que les explications devant être portées à la connaissance des jeunes filles et jeunes femmes par le médecin avant la vaccination, devraient être regroupées dans un document écrit validé par les autorités compétentes.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

La Commission prend acte de l'avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France. L'avis est le suivant :

MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

AVIS DU COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS et du CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE SECTION DES MALADIES TRANSMISSIBLES

Relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18 (séances du 9 mars 2007)

Après avoir pris connaissance du rapport du groupe de travail *ad hoc* ;

Considérant d'une part :

♦ L'avis relatif à la vaccination anti-papillomavirus type 16 et 18 émis par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France lors de sa séance du 5 décembre 2006 ;

Considérant d'autre part :

- ♦ Que certains papillomavirus humains (HPV) sont retrouvés dans 99,7% des cancers du col utérin¹ ;
- ♦ Qu'il est actuellement admis que certains HPV sont la cause des cancers du col utérin¹ ;
- ♦ Que, en France, le cancer du col utérin est le 8ème cancer chez la femme et la 15^{ème} cause de décès par cancer² ;
- ♦ Que le pic d'incidence du cancer du col utérin se situe à 40 ans² ;
- ♦ Que l'âge médian de découverte de ce cancer est de 51 ans en France² ;
- ♦ Que le nombre annuel de décès liés à ce cancer a diminué entre 1980 et 2000 passant, selon les données des registres du cancer, de 1941 décès en 1980 à 1004 décès en 2000³ ; en 2002 ce nombre a été estimé à 904 décès ;
- ♦ Que l'incidence du cancer du col utérin a diminué de façon parallèle ;
- ♦ Que les cancers malpighiens sont précédés de lésions précancéreuses ; l'incidence estimée de CIN^a 2/3 en 2004 en France métropolitaine a été de 20 à 30.000⁴ ;
- ♦ Que l'évolution de ces lésions vers le cancer n'est pas systématique⁵ ;
- ♦ Que le cancer invasif se développe environ 15 à 25 ans après l'acquisition de l'infection HPV⁵ ;
- ♦ Que les HPV sont également responsables des condylomes génitaux ;
- ♦ Que l'incidence annuelle des condylomes génitaux a été estimée en France à 10⁷ pour 100 000 habitants, et que les femmes représentent environ 40% de ces cas⁶ ;
- ♦ Que ces condylomes ont une répercussion sur la vie psycho-affective importante⁷ ;
- ♦ Que la transmission des HPV se fait par voie cutanéomuqueuse, le plus souvent lors de rapports sexuels et que l'utilisation des préservatifs ne protège que partiellement de l'infection par les HPV⁸ ;
- ♦ Que l'infection s'acquiert le plus souvent au début de la vie sexuelle⁹ ;
- ♦ Que, environ 3% des jeunes filles ont leur premier rapport sexuel avant l'âge de 15 ans, et 9% avant l'âge de 16 ans¹⁰ ;

♦ Qu'il existe environ 120 génotypes d'HPV, dont 40 infectent l'épithélium génital, certains HPV étant oncogènes (notamment HPV16 et HPV18) et pouvant être à l'origine de cancers du col utérin, de la vulve et de l'anus, d'autres étant non oncogènes et pouvant être à l'origine de condylomes ou végétations vénériennes (HPV6 et HPV11 notamment)¹¹ ;

a Cervical Intra-epithelial Neoplasia 18

♦ Que, en Europe occidentale, les génotypes 16 et 18 sont en cause dans environ 73% des cancers du col utérin, 57 % des lésions de haut grade, 24% des lésions de bas grade^{12,13} ;

Considérant par ailleurs :

♦ Qu'il existe un test de dépistage des lésions pouvant mener au cancer du col de l'utérus, le frottis cervico-utérin ;

♦ Que la mise en place d'un dépistage organisé dans certains pays d'Europe du Nord a permis de réduire l'incidence et la mortalité du cancer du col de 80%¹⁴ ;

♦ Qu'en France métropolitaine, le dépistage du cancer du col est actuellement individuel, le frottis étant recommandé chez les femmes de 25 ans à 65 ans tous les 3 ans après 2 frottis initiaux normaux à un an d'intervalle (ANAES) ;

♦ Que les traitements appliqués aux CIN 2/3 ont une efficacité proche de 100%¹⁵ ;

♦ Que le traitement des condylomes génitaux qu'il soit chimique, physique ou chirurgical n'en permet pas toujours l'éradication et que des récurrences surviennent dans 20 à 30% des cas¹⁶ ;

♦ Qu'il existe un vaccin, le Gardasil®, contre les génotypes 6, 11, 16 et 18 ;

♦ Que l'efficacité de ce vaccin à 2 ans vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) et des cancers *in situ* du col de l'utérus associés à l'infection par les HPV 16 et 18 est de l'ordre de 95% ; en effet, 2 études de phase III¹⁷ de ce vaccin ont été réalisées chez des femmes, en Asie, en Océanie, en Amériques et en Europe, âgées de 16 à 23 ans^b :

- ces femmes ont reçu soit une injection de vaccin à M0, M2 et M6, soit 3 injections de placebo selon le même calendrier,

- 17.000 femmes environ ont reçu au moins une injection soit de vaccin soit de placebo,

- parmi les 16.000 femmes environ ayant reçu trois injections de vaccin ou de placebo qui n'étaient pas infectées et qui ne l'ont pas été^c jusqu'à la 3ème injection, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des CIN 2/3 et des cancers *in situ* associés à l'infection par les HPV 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 3ème injection a été de 100%,

- parmi les 17.000 femmes environ ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo et qui n'étaient pas infectées le jour de la première injection^c, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des CIN 2/3 et des cancers *in situ* associés à l'infection par les HPV 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 1ère injection a été de l'ordre de **95%, valeur qui peut être celle retenue pour l'efficacité de ce vaccin dans la situation dans laquelle il sera utilisé,**

- parmi les 17.000 femmes environ ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo, infectées ou non, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des CIN 2/3 et des cancers *in situ* associés à l'infection par les HPV 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 1ère injection a été de l'ordre de 40% ;

♦ Que dans ces mêmes études, l'efficacité de ce vaccin vis-à-vis des condylomes vulvaires associés à l'infection par les HPV 6, 11, 16 et 18 est de l'ordre de 95%¹⁷ :

- parmi les 16.000 femmes environ ayant reçu trois injections de vaccin ou de placebo qui n'étaient pas infectées et qui ne l'ont pas été^c jusqu'à la 3ème injection, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des condylomes vulvaires associés à l'infection par les HPV 6,11,16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 3ème injection a été de l'ordre de 99%,

- parmi les 17.000 femmes environ ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo qui n'étaient pas infectées^c le jour de la première injection, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des condylomes vulvaires associés à l'infection par les HPV 6, 11, 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 1ère injection a été de l'ordre de **95%, valeur qui peut être celle retenue pour l'efficacité de ce vaccin dans la situation dans laquelle il sera utilisé,**
- parmi les 17.000 femmes ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo, infectées ou non, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des condylomes vulvaires associés à l'infection par les HPV 6, 11, 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 1ère injection a été de l'ordre de 70% ;

b moins de 100 femmes âgées de 24 à 26 ans ont été incluses dans l'une des études
c séronégatives et PCR négatives vis-à-vis des HPV 6, 11, 16 et 18

- ◆ Que le nombre médian de partenaires sexuels était de 2 et inférieur ou égal à 4 pour 99% des femmes ayant participé à l'étude ;
- ◆ Que la tolérance de ce vaccin a été satisfaisante mais que les effectifs ne permettaient pas de détecter un effet indésirable dont l'incidence serait inférieure à 1/4.000 ;
- ◆ Que, parmi les femmes enceintes dans le mois suivant la vaccination, il a été observé 5 malformations congénitales versus 0 dans le groupe placebo ; bien que cette différence ne soit pas significative, une information concernant ce point a été incluse dans le résumé des caractéristiques du produit ;
- ◆ Que les données immunologiques recueillies au cours de ces essais, montrent un titre des anticorps supérieur à celui observé après infection naturelle et permettent d'anticiper une protection forte et prolongée ;
- ◆ Que l'analyse conduite pour comparer, au niveau populationnel, l'impact épidémiologique et économique de l'organisation du dépistage et de la vaccination des adolescentes de 14 ans montre :
 - que la priorité devrait être accordée à l'organisation du dépistage,
 - que cependant, la vaccination aurait un impact épidémiologique additionnel significatif : sur les 70 premières années, l'organisation du dépistage et l'organisation du dépistage associée à la vaccination permettraient de diminuer respectivement de 16% et de 34% le nombre de cancers diagnostiqués,
 - que l'estimation, au coût actuel du vaccin, du rapport coût/efficacité de la vaccination associée au dépistage organisé se situe, du point de vue de l'Assurance Maladie, entre 17.500 € et 35.400 € par année de vie gagnée, selon le taux d'escompte retenu pour actualiser les bénéfices, sans tenir compte de l'impact de la vaccination sur les condylomes ;

Considérant enfin :

- ◆ Que le pourcentage de femmes n'ayant pas eu de frottis en 6 ans était en France de l'ordre de 34% en 2000 avec des disparités régionales¹⁸ ;
- ◆ Que dans l'expérience de dépistage organisé du Bas-Rhin, la couverture atteint 72% à 3 ans et 82% à 5 ans¹⁹ ;
- ◆ Que le dépistage est une prévention secondaire du cancer du col de l'utérus ;
- ◆ Que le vaccin est une prévention primaire des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ainsi que des condylomes génitaux ;
- ◆ Que le traitement d'éventuelles lésions peut avoir des conséquences physiques et psychiques ;
- ◆ Que l'impact du vaccin sur l'incidence et la mortalité du cancer du col utérin ne deviendra apparent qu'à long terme, dans 15 à 25 ans ;
- ◆ Que l'intérêt à court et moyen terme de ce vaccin est de réduire les situations potentiellement traumatisantes que sont la découverte et le traitement de lésions du col, la découverte de condylomes vulvaires et le traitement de ceux-ci ;
- ◆ Qu'il serait possible que, si les femmes vaccinées se faisaient moins dépister, l'incidence et plus encore la mortalité du cancer du col de l'utérus augmentent, le vaccin n'étant pas efficace vis-à-vis d'environ 30% des cancers ;
- ◆ Qu'il ne peut être exclu que l'effet du vaccin ne soit que transitoire du fait de l'émergence d'autres génotypes d'HPV oncogènes, venant remplacer les génotypes 16 et 18 ;
- ◆ Que la durée de la protection octroyée par le vaccin, évaluée sur une population restreinte d'environ 100 femmes et sur les données immunologiques, est d'au moins 5 ans, mais que la durée de la protection à long terme ne peut être encore connue ;

♦ Que si un rappel devait s'avérer nécessaire et si certaines femmes négligeaient d'y recourir, il existerait un risque de décalage de l'incidence du cancer du col vers un âge plus avancé ;

Le Comité Technique des vaccinations et le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, section des maladies transmissibles :

♦ **Rappellent leur recommandation d'organiser le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par frottis cervico-utérin sur l'ensemble du territoire**, la vaccination contre les papillomavirus 16 et 18 ne pouvant s'y substituer ;

♦ **Rappellent leur recommandation pour que des actions d'information et de formation** soient développées en direction des professionnels de santé sur la complémentarité de la vaccination et du dépistage ainsi que sur la façon d'aborder le thème de la sexualité avec leurs jeunes patientes ;

♦ **Rappellent leur recommandation pour qu'une campagne de communication visant à promouvoir le dépistage** du cancer du col de l'utérus et à rappeler son intérêt, aussi bien chez les femmes vaccinées que chez les femmes non-vaccinées, soit mise en place par l'autorité sanitaire ;

♦ **Recommandent, dans la perspective de la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ainsi que de la prévention des condylomes vulvaires, la vaccination des jeunes filles de 14 ans**, afin de protéger les jeunes filles avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection HPV ;

♦ **Recommandent que le vaccin soit également proposé aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans** qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle, proposition qui pourrait être faite à l'occasion d'une primo-prescription de contraception, d'un recours à une pilule du lendemain, d'une consultation pour tout autre motif ;

♦ **Recommandent l'élargissement des dispositifs** actuels pour permettre une prise en charge financière des adolescentes souhaitant être vaccinées sans avis parental ;

♦ **Recommandent qu'il soit expliqué par le médecin et avant la vaccination** la nécessité et les modalités du dépistage, le schéma de vaccination, l'absence préférable de grossesse au cours du mois suivant chaque injection, l'absence d'efficacité sur la prévention d'environ 30% des cancers, l'éventualité qu'un rappel devienne nécessaire et qu'il soit remis un document écrit indiquant la date à laquelle devra être fait le premier dépistage ;

♦ **Recommandent qu'il soit fait obligation aux firmes** produisant ou amenées à produire un vaccin HPV de promouvoir simultanément dans leur communication l'utilisation de ce vaccin et le dépistage des lésions du col de l'utérus et de mentionner l'absence d'efficacité sur la prévention d'environ 30% des cancers ;

♦ **Demandent que des études d'impact en santé publique** soient menées dans les domaines suivant : tolérance ; surveillance des malformations congénitales chez les enfants des femmes qui auraient été vaccinées par erreur pendant la grossesse ou ayant démarré une grossesse immédiatement après la vaccination ; durée de protection ; incidence des lésions cancéreuses et précancéreuses ; émergence de nouveaux génotypes oncogènes et écologie des génotypes d'HPV ; protection croisée avec les génotypes autres que 16 et 18 ; impact de la vaccination sur le dépistage et impact de la vaccination sur les comportements de prévention des infections sexuellement transmissibles ;

♦ **Souhaitent que soit créé un centre national de référence** consacré aux papillomavirus ;

♦ **Demandent** que des études soient menées spécifiquement sur la vaccination chez les jeunes filles et jeunes femmes immunodéprimées ;

♦ **Rappellent** que l'utilisation du préservatif participe à la prévention des autres infections sexuellement transmissibles ; la pérennité des campagnes de promotion de l'utilisation de ces préservatifs doit donc être assurée.

Références (cf. en annexe)

4.4 Population cible

La population cible de la vaccination contre les papillomavirus humains 6,11,16 et 18 est définie par Le Comité Technique des Vaccinations et le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France dans l'avis du 9 mars 2007. Elle correspond aux :

- jeunes filles âgées de 14 ans et
- jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.

- Population des jeunes filles âgées de 14 ans

Elle correspond à la cohorte complète des filles âgées de 14 ans, soit environ 370 000 filles chaque année (données INSEE au 1^{er} janvier 2007 : 350 769)

- Population des jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans (population de rattrapage) qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle :

Une étude menée par l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES)¹, indique notamment la proportion (%) de jeunes femmes n'ayant jamais eu de rapports sexuels par tranche d'âge.

Afin d'estimer par tranche d'âge la population des jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle (depuis moins d'un an), les pourcentages des jeunes femmes n'ayant jamais eu de rapports sexuels par tranche d'âge sont appliqués sur la cohorte de la tranche d'âge de l'année qui suit.

Estimation de la population cible correspondant au rattrapage des jeunes filles et jeunes femmes n'ayant jamais eu de rapports sexuels ou ayant eu un rapport sexuel depuis moins d'un an :

Tranche d'âge	15 ans	16 ans	17 ans	18 ans	19 ans	20 ans	21 ans	22 ans	23 ans
Population totale par âge prise en compte (population INSEE)	367 163	375 262	379 760	384 785	386 634	387 793	392 342	385 647	383 282
Pourcentage de jeunes filles n'ayant jamais eu de rapports sexuels	84,2%	65,1%	49,8%	39,2%	25,9%	21,0%	19,2%	12,0%	14,7%
Pourcentage de jeunes filles et jeunes femmes de 15 ans à 23 ans n'ayant jamais eu de rapports sexuels ou ayant eu un rapport sexuel depuis moins d'un an (INPES)	98,4%	84,2%	65,1%	49,8%	39,2%	25,9%	21,0%	19,2%	12,0%
Population cible de rattrapage par âge	381 288	315 971	247 224	191 623	151 561	100 438	82 392	74 044	45 994

Selon les données de l'INSEE et de l'INPES, on peut estimer la population des jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans n'ayant jamais eu de rapports sexuels ou ayant eu un rapport sexuel depuis moins d'un an à environ 1 570 000 jeunes femmes en 2007.

4.5 Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les populations recommandées dans l'avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil Supérieur d'hygiène Publique de France relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6,11,16,18 (séance du 9 mars 2007).

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %

¹ Guilbert P, Gautier A. Baromètre Santé 2005. INPES

La Commission de la Transparence considère comme indispensable la réalisation de l'ensemble des études d'impact en santé publique mentionnées dans l'avis du Comité Technique des Vaccinations et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18 (avis du 9 mars 2007).

Dans la mesure où les études prévues ou en cours de réalisation, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen de GARDASIL, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions soulevées dans l'avis du Comité Technique des Vaccination et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, des études spécifiques devront être réalisées.

ANNEXE

Références jointes à l'avis du Comité Technique des Vaccinations et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18 (avis du 9 mars 2007).

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
2. Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus / état des connaissances. Saint Maurice: InVS; 2006.
3. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51:3-30.
4. Bergeron C, Cohet C. Coût de la prise en charge des frottis anormaux et des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus en France. *BEH* 2007;4-6.
5. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S42-S51.
6. Lukasiewicz E, Aractingi S, Flahault A. Incidence et prise en charge des condylomes acuminés externes en médecine générale. *Ann Dermatol Venerol* 2002;129:991-6.
7. Maw RD, Reitano M, Roy M. An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. *Int J STD AIDS* 1998;9:571-8.
8. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002;29:725-35.
9. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, *et al.* Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001;285:2995-3002.
10. Beltzer N, Lagarde M, Wu-Zhou, Vongmany N, Grémy I. Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida en France. Paris: ORS Ile de France ; 2005.
11. Munoz N, Bosch FX, de SS, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
12. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101-5.
13. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1157-64.
14. Miles A, Cockburn J, Smith RA, Wardle J. A perspective from countries using organized screening programs. *Cancer* 2004;101:1201-13.
15. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001318.
16. Von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2000;76:162-8.
17. EPAR Gardasil®. 2006;www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-fr.pdf
18. Rousseau A, Bohet P, Merlière J, Treppoz H, Heules-Bernin B, Ancelle-Park R. Evaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'Assurance maladie. *BEH* 2002;81-3.

19. Fender M, Schott J, Baldauf JJ, Muller J, Schlund E, Dellenbach P. [EVE, une campagne régionale de dépistage du cancer du col de l'utérus. Organisation, résultats à 7 ans et perspectives]. Presse Med 2003;32:1545-51.

Annexe 2 – Avis de la commission de la transparence du 5 mars 2008 relatif au vaccin CERVARIX



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 mars 2008

CERVARIX

suspension injectable, vaccin Papillomavirus Humain [types 16, 18]
(recombinant, avec adjuvant, adsorbé) – seringue préremplie 0,5 ml + aiguille (B/1)
(CIP 381 642-3)

Laboratoires GLAXOSMITHKLINE

Liste I

Date de l'AMM : 20 septembre 2007 (Procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

1 dose (0,5 ml) contient environ :

Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 16, 20 microgrammes

Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 18, 20 microgrammes

Protéine L1 sous la forme de pseudo particules virales non infectieuses produites par la technique de l'ADN recombinant, adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté avec adjuvant AS04 (contenant du 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A)

1.2. Originalité

Il s'agit d'un vaccin recombinant bivalent indiqué pour la prévention des néoplasies intra-épithéliales cervicales de haut grade (CIN de grades 2 et 3) et du cancer du col de l'utérus dus aux Papillomavirus Humains de types 16 et 18.

1.3. Indication

« Cervarix est indiqué pour la prévention des néoplasies intra-épithéliales cervicales de haut grade (CIN de grades 2 et 3) et du cancer du col de l'utérus dus aux Papillomavirus Humains (HPV) de types 16 et 18.

L'indication est basée sur la démonstration de l'efficacité chez les femmes âgées de 15 à 25 ans vaccinées avec Cervarix et sur l'immunogénicité du vaccin chez les jeunes filles et les femmes âgées de 10 à 25 ans » (cf.RCP)

Cervarix doit être administré selon les recommandations officielles.

1.4. Posologie

Le schéma de vaccination recommandé comporte 3 doses administrées à 0, 1, 6 mois.

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

Il est recommandé aux sujets qui ont reçu une première dose de Cervarix de terminer le schéma de vaccination en 3 doses avec Cervarix .

Filles âgées de moins de 10 ans : Cervarix n'est pas recommandé chez les filles de moins de 10 ans en raison de l'insuffisance de données de tolérance et d'immunogénicité dans cette population.

Cervarix doit être administré par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

Classe pharmaco-thérapeutique : J07BM02

J : Anti-infectieux généraux à usage systémique

07 : Vaccins

B : Vaccins viraux

M : Vaccins contre le papillomavirus

01 : Papillomavirus (type 16, 18) recombinant

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicament de comparaison

GARDASIL Vaccin Papillomavirus Humain (types 6 ,11, 16, 18)

Les indications de GARDASIL ne sont pas superposables à celles de CERVARIX.

GARDASIL a obtenu des indications plus larges : il est indiqué dans la prévention

- des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3), des cancers du col de l'utérus,
 - des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3)
 - des verrues génitales externes (condylomes acuminés)
- dus aux Papillomavirus Humains de types 6, 11, 16 et 18.

Contrairement au vaccin GARDASIL, CERVARIX n'est pas indiqué dans la prévention des lésions vulvaires précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus) et, de par sa composition, il n'est pas indiqué dans la prévention des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et CIN).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3- 1 Efficacité

L'efficacité préventive a été évaluée au cours de 2 études cliniques (phase II et phase III) contrôlées randomisées en double aveugle versus un placebo, chez des jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans.

Par ailleurs, des analyses rétrospectives ont été jointes au dossier clinique.

3.1.1 Etude de phase II (étude HPV-001 ayant inclus 1 113 femmes et suivi de l'étude HPV-001 chez 776 femmes : étude HPV- 007)

Cette étude a évalué l'efficacité préventive du vaccin notamment sur la prévention des infections incidentes et persistantes associées aux Papillomavirus Humain (HPV) de type 16 et/ou18

3.1.2 Etude de phase III (étude HPV-008 ayant inclus 18 644 femmes vaccinées). Cette étude a évalué l'efficacité préventive du vaccin sur les lésions CIN 2 ou plus : CIN 2 et CIN 3 (néoplasies intra-épithéliales cervicales de haut grade, AIS (adénocarcinome *in situ*), et cancer invasif associés aux Papillomavirus Humain (HPV) de type 16 et/ou18.

3.1.3 Analyses rétrospectives :

. une analyse poolée non publiée des données des études HPV-001/007 (phase II) et HPV-008 (phase III) évaluant l'efficacité du vaccin en termes de prévention des CIN 2 associées à l'HPV de type18

. une analyse comparative indirecte de la protection croisée de CERVARIX versus GARDASIL en termes d' efficacité sur le HPV oncogène de type 45 : étude HPV-008 versus une méta-analyse FUTUR I et FUTUR II

3-1-1 Etude de phase II (étude HPV-001 / 007)

Etude clinique contrôlée randomisée en double aveugle versus un placebo (étude HPV-001), chez des jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans et son suivi (étude HPV- 007).

Etude HPV-001

Objectif

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité du vaccin (en 3 doses à 0, 1 et 6 mois) dans la prévention des infections incidentes et persistantes liées aux Papillomavirus Humain (HPV) de type 16 et/ou 18 chez 1 113 adolescentes et jeunes femmes de 15 ans à 25 ans non infectées à l'inclusion versus un placebo (hydroxyde d'aluminium).

Les adolescentes et jeunes femmes incluses (560 dans le groupe vaccin - 553 dans le groupe placebo) devaient :

- être séronégatives vis à vis des HPV16 et 18 (test ELISA)
- avoir un test ADN viral négatif pour les HPV oncogènes des types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68 (test PCR)
- avoir un frottis cervical normal.

Les tests réalisés à l'inclusion incluaient :

- un frottis cervico-utérin (cytologie - recherche du génome viral d'HPV : test PCR)
- une sérologie (anticorps) : test ELISA
- une biopsie en cas d'anomalie cytologique

Durée de l'étude

La durée de l'étude était de 18 mois. Un suivi a été réalisé jusqu'au 27ème mois.

Critère principal d'efficacité :

Prévention des infections incidentes² du col de l'utérus associées aux papillomavirus de type 16 et/ou 18 entre le 6ème et le 18ème mois chez des femmes non infectées à l'inclusion (test ADN négatif et séronégatives)

Critères secondaires, notamment :

Prévention des infections persistantes³ entre le 6ème et le 27ème mois associées aux papillomavirus de type 16 et/ou 18

Résultats :

Critère principal : Infections incidentes

Efficacité préventive exprimée en réduction du risque relatif de survenue des infections incidentes à HPV-16 et/ou HPV-18, entre M6 et M18 (population per protocole)

	Type de HPV	N/n		Efficacité	
		Cervarix N = 366	Placebo N = 355	% (IC à 95%)**	p
Infections incidentes	16/18*	2	23	91,6 (64,5 – 98)	< 0,001
	16	0	18	100 (79,4 – 100)	< 0,001
	18	2	7	72,3(-32,5– 94,2)	NS

* critère d'efficacité prévu au protocole

**exprimée en réduction du risque relatif

L'efficacité préventive du vaccin a été constatée en termes de réduction du risque relatif de survenue des infections incidentes dues aux papillomavirus de type 16 et de type 16 et 18.

Elle n'a pas été constatée en termes de réduction du risque relatif de survenue des infections incidentes dues aux papillomavirus de type 18.

Critère secondaire : Infections persistantes (définition à 6 mois)

Efficacité vaccinale exprimée en réduction du risque relatif de survenue des infections persistantes (définition à 6 mois) à HPV-16 et/ou HPV-18 entre le 6ème et le 27^{ème} mois (Résultats en population ITT)

	Type de	N/n	Efficacité
--	---------	-----	------------

² Infection incidente : test PCR de détection de l'ADN viral positif sur 1 prélèvement cervico-utérin

³ Infection persistante : test PCR de détection de l'ADN viral positif pour le même sérotype viral sur 2 prélèvements cervico-utérins à 6 mois d'intervalle, (et à 12 mois en post-hoc)

	HPV	Cervarix N = 560	Placebo N = 553	% (IC à 95%)	p
Infections persistantes (définition à 6 mois)	16/18	1	20	95,1 (63,5 – 99,3)	<0,001
	16	1	16	93,9 (53,2 – 99,2)	<0,001
	18	0	5	100,0(24,4 – 100,0)	0,025

L'efficacité préventive du vaccin a été constatée en termes de réduction du risque relatif de survenue des infections persistantes (définition à 6 mois) dues à HPV-16 et/ou 18, à HPV 16 et HPV 18 entre le 6^{ème} et le 27^{ème} mois.

Etude HPV-007 (suivi de l'étude HPV-001)

Un sous-groupe de jeunes femmes ayant reçu les 3 doses de vaccin ou du placebo (N=776) a été suivi dans l'étude HPV- 007 en moyenne 5 ans / 60 mois après la 1 ère dose (27 mois au minimum dans l'étude 001 et 24 mois dans l'étude 007)

N= 393 jeunes femmes dans le groupe vaccin

N= 383 jeunes femmes dans le groupe placebo

Résultats :

Critère principal : Infections incidentes

Efficacité préventive à long terme du vaccin contre les infections incidentes à HPV-16 et/ou HPV-18 (Population ITT). Résultats intermédiaires à 27 mois au minimum dans l'étude 001 + 24 mois dans l'étude HPV 007)

Infections incidentes	Cervarix		Placebo		Efficacité % (IC à 95%)	p
	N	n	N	n		
HPV-16/18*	352	2	313	50	96,7 (87,6 – 99,6)	< 0,001
HPV-16	353	2	322	38	95,5 (82,5 – 99,5)	< 0,001
HPV-18	356	0	332	20	100,0 (81,6 – 100,0)	< 0,001

*critère d'efficacité prévu au protocole

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe n = nombre de cas

L'efficacité préventive du vaccin a été constatée en termes de réduction du risque relatif de survenue des infections incidentes dues à HPV-16 /18 , à HPV 16 et à HPV 18 en moyenne 5 ans après la première dose de vaccin.

Critères secondaires : Infections persistantes (définition à 6 mois et à 12 mois) et CIN 2 ou plus (notamment)

Efficacité préventive à long terme du vaccin exprimée en réduction du risque relatif de survenue des infections persistantes à HPV-16 et/ou HPV-18 (population ITT)

Résultats intermédiaires à 27 mois au minimum dans l'étude 001 + 24 mois dans l'étude HPV-007

	Cervarix		Placebo		Efficacité % (IC à 95%)	p
	N	n	N	n		
Infections persistantes (définition à 6 mois)						
HPV-16/18	357	0	329	24	100,0 (85,4 – 100,0)	<0,001
HPV-16	357	0	331	20	100,0 (81,9 – 100,0)	<0,001
HPV-18	358	0	342	8	100,0 (44,6 – 100,0)	0,003
Infections persistantes (définition à 12 mois)						
HPV-16/18	357	0	340	12*	100,0 (66,5 - 100,0)	<0,001
HPV-16	357	0	341	10	100,0 (58,1 - 100,0)	<0,001
HPV-18	358	0	344	4	100 (-45,5 - 100,0)	NS

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe n = nombre de cas

*le nombre d'infection à HPV16et/ou 18 peut-être inférieur à celui des infections HPV16 +HPV 18 en cas de co-infection (12 cas d'HPV16et/ou 18 pour 10 cas d'HPV16 et 4 cas d'HPV18)

L'efficacité préventive du vaccin a été constatée en termes de réduction du risque relatif de survenue des infections persistantes (définition à 12 mois) dues à HPV-16 et/ou 18 , à HPV 16 en moyenne 5 ans après la première dose de vaccin. Elle n'a pas été constatée en termes de réduction du risque relatif de survenue des infections persistantes (définition à 12 mois) dues aux papillomavirus de type 18.

L'efficacité préventive du vaccin en termes de risque de survenue des néoplasies intra-épithéliales cervicales de haut grade (CIN2 ou plus) associé à l'infection par les papillomavirus de type 16 et/ou 18 en moyenne 5 ans après la première dose de vaccin n'a pas été établie :

100%(IC à 95% : - 45,3 ;100) p : NS.

Les infections incidentes et persistantes n'ont pas été retenues dans les indications de l'AMM.

3-1-2 Etude de phase III (étude HPV-008)

Etude clinique contrôlée randomisée en double aveugle versus un placebo (vaccin hépatite A), chez des jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans

Objectif

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité préventive du vaccin (en 3 doses à 0, 1et 6 mois) sur la prévention des lésions CIN 2 ou plus : CIN 2 et CIN 3 (néoplasies intra-épithéliales cervicales de haut grade) , AIS (adénocarcinome *in situ*), et cancer invasif dus aux Papillomavirus Humain (HPV) de type 16 et/ou18 chez 18 644 adolescentes et jeunes femmes de 15 ans à 25 ans vaccinées versus un placebo.

L'étude a inclus des femmes sans sélection préalable infectées ou non infectées par HPV et ayant un frottis cervical normal ou de bas grade (18 644 dont 9 319 dans le groupe vaccin et 9 325 dans le groupe placebo).

Les adolescentes et jeunes femmes incluses :

- pouvaient avoir un résultat négatif ou positif du test PCR (test de détection de l'ADN pour les HPV à haut risque oncogène de types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68 (les types 31, 33, 35, 52,et 58 sont proches phylogéniquement de l'HPV16, les types 45 et 59 sont proches phylogéniquement de l'HPV18)
- devaient avoir un frottis cervical normal ou de bas grade CIN1(exclusion des anomalies cytologiques de haut grade),

A l'inclusion, l'existence d'une infection en cours et/ou antérieure a été détectée chez environ 26% des femmes.

- 20 % des femmes présentaient une infection antérieure (séropositives pour HPV-16 et/ou HPV-18).
- 7% des femmes étaient infectées au moment de la vaccination (test ADN positif pour HPV-16 et/ou HPV-18) dont seulement 0,5 % avaient un test ADN pour les 2 types d'HPV.

Les tests réalisés à l'inclusion incluait :

- un frottis cervico-utérin (cytologie - recherche du génome viral d'HPV : test PCR)
- une sérologie (anticorps) : test ELISA
- une biopsie en cas d'anomalie cytologique

Durée de l'étude :

L'analyse finale sera réalisée après la confirmation de 36 cas de CIN2 ou plus dus à HPV 16 /18.

Une analyse intermédiaire prévue par le protocole a été réalisée après la confirmation de 23 cas de CIN2 ou plus. Elle a été réalisée après un suivi moyen de 15 mois après la première dose de vaccin.

Définition de la population dans l'analyse intermédiaire

1 - L'analyse intermédiaire, après un suivi moyen de 15 mois a pris en compte une population limitée aux femmes qui, à l'inclusion, n'avaient pas d'infection en cours, n'étaient porteuses ni d'anticorps anti-HPV 16 ou 18, ni d'ADN d'HPV16 ou 18 et avaient une cytologie normale ou de bas grade (CIN1). Cette analyse intermédiaire a été réalisée chez 15 626 femmes (7 788 dans le groupe vaccin et 7 838 dans le groupe placebo / populationTVC-1) qui avaient :

- un test de détection de l'ADN PCR négatif et étaient séronégatives vis-à-vis du type d'HPV 16 ou HPV 18 (test ELISA)
 -une cytologie normale ou de bas grade
 - reçu au moins une dose de vaccin ou placebo
 Une autre analyse prévue (TVC-2) a été réalisée en excluant les femmes avec une cytologie anormale de bas grade(CIN 1).

2 - Une analyse intermédiaire complémentaire (suivi moyen de 15 mois) a été réalisée afin de ne prendre en compte dans la population TVC-1 que les néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN2 ou plus) attribuées exclusivement à HPV-16 ou HPV18 en excluant les néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN 2 ou plus) attribuées à d'autres types d'HPV.

Critère principal :

Prévention des néoplasies intra-épithéliales cervicales de haut grade (CIN2 ou plus) dues à l'infection par les papillomavirus de type 16 et/ou 18 chez les femmes HPV ADN négatif et séronégatives vis à vis de HPV 16 /18 .

Les néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) de grades 2 et 3 ont été utilisées comme marqueurs de substitution du cancer du col de l'utérus.

L'évaluation du critère principal reposait sur la mise en évidence par biopsie de néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN 2 ou plus) et de la présence d'un HPV-16 et/ou HPV-18. Une lésion CIN 2 ou plus, avec présence d'un HPV-16 et/ou HPV-18, était comptabilisée sans tenir compte de la responsabilité réelle de ces types d'HPV.

Lors de l'analyse intermédiaire (M15), des co-infections avec un ou plusieurs types d'HPV oncogènes non contenus dans le vaccin (14 cas sur les 23 cas de lésions CIN2 ou plus) ont été observées.

En conséquence, au 15ème mois une analyse intermédiaire complémentaire a été réalisée dans le but de vérifier la responsabilité réelle de l'HPV-16 et/ou -18 dans la survenue de cette lésion, et donc d'attribuer ou non la responsabilité de l'HPV-16 ou de l'HPV-18 à la lésion.

Critères secondaires, notamment :

- Prévention des infections persistantes (définition à 12 mois) associées aux papillomavirus 16/18 chez les femmes (HPV ADN négatives et séronégatives associées au type d'HPV 16 ou HPV 18

- Prévention des infections persistantes (définition à 6 et 12 mois) associées aux papillomavirus oncogènes de types 16, 18 et autres types d'HPV oncogènes 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68 chez les femmes HPV ADN négatif et séronégatives vis-à-vis des HPV oncogènes

Résultats (suivi moyen :15 mois après la première dose de vaccin)

Critère principal (néoplasies intra-épithéliales cervicales : CIN 2 ou plus)

1 - Analyse intermédiaire chez les femmes qui avaient à l'inclusion un test de détection de l'ADN PCR négatif et séronégatives vis-à-vis du type d'HPV 16 ou HPV 18 (test ELISA) et une cytologie normale ou de bas grade (population en intention de traiter)

Efficacité préventive exprimée en réduction du risque relatif de survenue des néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN 2 ou plus) associés aux HPV 16/18, HPV 16 ou HPV 18

Etude HPV-008	Cervarix		Placebo		Efficacité (IC à 97,9%)	p
	N	n	N	n		
CIN2 ou plus (critère principal d'efficacité)						
HPV 16 et/ou 18*	7788	2	7838	21	90,4(53,4 ;99,3)	p<0,0001
HPV 16	6701	1	6717	15	93,3 (47,0 ;99,9)	p=0,0005
HPV 18	7221	1	7258	6	83,3(<0,0 ;99,9)	NS
N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe n = nombre de cas						

* critère d'efficacité prévu au protocole

L'efficacité préventive du vaccin a été constatée en termes de réduction du risque relatif de survenue des néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN2 ou plus) associés aux papillomavirus de type 16 et/ou 18 et de type 16.
Elle n'a pas été constatée en termes de réduction du risque relatif de survenue des néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN2 ou plus) associés aux papillomavirus de type 18.

2 - Analyse intermédiaire complémentaire, tenant compte des cas considérés comme dus uniquement à des infections par HPV 16 ou HPV 18 acquises au cours de l'étude.
Plusieurs des lésions CIN2 ou plus contenaient de multiples types oncogènes (incluant des types HPV autres que ceux contenus dans le vaccin). Une analyse complémentaire a été réalisée pour déterminer l'efficacité du vaccin contre les lésions susceptibles d'être dues exclusivement aux HPV 16 et/ou HPV 18.
Cette analyse post-hoc (attribution clinique de cas) a attribué une relation causale d'un type donné d'HPV avec la lésion, sur la base de la présence de ce type d'HPV dans des prélèvements cervicaux précédant la détection de la lésion.

Sur la base de cette attribution de cas, l'analyse a exclus 3 cas de CIN2+ (2 dans le groupe vaccin et 1 dans le groupe contrôle) qui n'ont pas été considérés comme étant dus à des infections par HPV 16 ou HPV 18 acquises au cours de l'étude.

Selon cette analyse, l'efficacité vaccinale a été de :
-100 % (IC 95 % de 74,2 % à 100 % ; $p < 0,0001$) vis-à-vis des CIN 2 ou plus dus à un HPV 16 et/ou 18
-100 % (IC 95 % de 64,5 % à 100 % ; $p < 0,0001$) vis-à-vis des CIN 2 ou plus dus à un HPV 16
-100 % (IC 95 % de - 49,5 % à 100 %, $p = NS$) vis-à-vis des CIN 2 ou plus dus à un HPV 18.

Critères secondaires :

Chez les femmes qui avaient un test de détection de l'ADN PCR négatif et séronégatives vis-à-vis du type d'HPV 16 ou HPV 18 (test ELISA) et une cytologie normale ou de bas grade (CIN 1)

Infections persistantes (définition à 12 mois) associées aux papillomavirus 16/18 :

Efficacité préventive exprimée en réduction du risque relatif de survenue des infections persistantes à 12 mois associées aux papillomavirus de types 16 /18 :

Etude HPV-008	Cervarix		Placebo		Efficacité (IC à 97,9%)	p
	N	n	N	n		
Infection persistante à 12 mois (critère secondaire d'efficacité)						
HPV 16 et/ou 18*	3386	11	3437	46	75,9(47,7 ;90,2)	$p < 0,0001$
HPV 16	2945	7	2972	35	79,9(48,3 ;93,8)	$p < 0,0001$
HPV 18	3143	4	3190	12	66,2 (<0,0 ;94,9)	NS

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe de la cohorte TVC-1
n = nombre de cas
* critère d'efficacité prévu au protocole

L'efficacité préventive du vaccin a été constatée en termes de réduction du risque relatif de survenue des infections persistantes associées aux papillomavirus de types 16 et/ou 18 et de type 16. Elle n'a pas été constatée en termes de réduction du risque relatif de survenue des infections persistantes associées aux papillomavirus de type 18.

Dans une autre analyse prévue au protocole (TVC-2) ayant exclu à l'inclusion les femmes avec une cytologie anormale de bas grade (CIN1), l'efficacité préventive du vaccin a été constatée en termes de réduction du risque relatif de survenue des infections persistantes associées aux papillomavirus HPV 18.

Un cas a été observé dans le groupe vaccin contre 10 cas dans le groupe contrôle :
[89,9% (IC à 97,9% : 11,3; 99,9)] $p = 0,0117$

Infections persistantes (définition à 6 et à 12 mois) associées aux papillomavirus oncogènes autres que les types 16 et 18 :

Efficacité protectrice du vaccin contre les infections persistantes (définition à 6 et 12 mois) associées aux différents HPV à haut risque 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68 (population TVC-1)

Type de HPV	Cervarix		Placebo		Efficacité % (IC à 97,9%)	p
	N	n	N	n		
Infections persistantes (définition à 6 mois) (sujets ADN négatifs et " statut sérologique vis-à-vis du type considéré dans l'analyse)						
45	6 724	10	6 747	25	59,9 (2,6 – 85,2)	0,0165
31	6 615	47	6 667	74	36,1 (0,5 – 59,5)	0,0173
52	6 532	79	6 573	116	31,6 (3,5 – 51,9)	0,0093
Infections persistantes (définition à 12 mois) (sujets ADN négatifs et " statut sérologique vis-à-vis du type considéré dans l'analyse)						
HPV-wHR*	3 611	100	3 632	137	27,1 (0,5 – 46,8)	0,0174

* HPV à haut risque en excluant les types 16/18 : 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68

Les infections persistantes et les lésions associées à d'autres types d'HPV oncogènes que les HPV - 16 et HPV-18 n'ont pas été retenues dans les indications de l'AMM.

Efficacité prophylactique chez les femmes avec une infection antérieure ou en cours

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

3.1.3 Analyses rétrospectives

. une analyse poolée non publiée des données des études HPV-001/007 (phase II) et HPV-008 (phase III) évaluant l'efficacité du vaccin en termes de prévention des CIN 2 associées à l'HPV-18

Le niveau de preuve apporté par ces résultats est faible. En effet, les résultats considérés pour l'étude HPV-008 proviennent d'une analyse intermédiaire effectuée à 15 mois (suivi moyen), et l'étude HPV-001/07 n'a pas le critère CIN 2 comme critère de jugement principal.

. une analyse comparative indirecte non publiée de la protection croisée de CERVARIX versus GARDASIL en termes d'efficacité sur le HPV oncogène de type 45 : étude HPV-008 mise en perspective avec une analyse conjointe des études FUTUR I et FUTUR II

Cette présentation regroupe des données disparates issues des études HPV-001/007 et HPV-008 d'une part et des études FUTUR I et FUTUR II d'autre part, sans utilisation d'une méthodologie appropriée pour la réalisation de comparaisons indirectes.

3-2 Immunogénicité

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

La réponse en anticorps anti-HPV 16 et anti-HPV 18 a été mesurée en utilisant un test ELISA spécifique de chaque génotype et connu pour être corrélé au test de neutralisation basé sur le pseudovirion.

L'immunogénicité induite par 3 doses de Cervarix a été évaluée chez 5 303 jeunes filles et femmes âgées de 10 à 55 ans.

Dans les études cliniques, 99,9% des jeunes filles et femmes initialement séronégatives ont eu une séroconversion après la troisième dose aux HPV à la fois de types 16 et 18.

La moyenne géométrique des titres (MGT) en IgG induites par le vaccin était largement au-dessus des titres observés chez les femmes qui avaient été précédemment infectées mais qui avaient éliminé l'infection (infection naturelle). Les sujets initialement séropositifs et séronégatifs ont atteint des taux similaires après vaccination.

Etude 001/007 (phase II)

L'étude 001/007 (qui a inclus des femmes âgées de 15 à 25 ans au moment de la vaccination) a évalué la réponse immunitaire contre les HPV 16 et les HPV 18 jusqu'à 64 mois après la première dose.

La moyenne géométrique des titres d'anticorps anti HPV 16 et HPV 18 en IgG, présentait un pic au 7^{ème} mois et diminuait ensuite pour atteindre un plateau du 18^{ème} jusqu'à la fin du suivi au 64^{ème} mois.

A la fin de la période de suivi, les moyennes géométriques des titres d'anticorps anti HPV 16 et HPV 18 étaient encore au moins 11 fois supérieures aux titres observés chez les femmes précédemment infectées mais qui avaient éliminé le virus. Plus de 98% des femmes étaient encore séropositives pour les deux antigènes.

Etude HPV 008 (phase III)

Dans l'étude 008, l'immunogénicité a été similaire à celle observée dans l'étude 001.

Etude HPV 014 (phase III : femmes 26-55 ans et jeunes femmes 15-25 ans)

Dans cette étude clinique réalisée chez des femmes âgées de 15 à 55 ans, la séroconversion a été obtenue chez toutes les femmes vis-à-vis des 2 types d'HPV 16 et 18 après la troisième dose (au 7^{ème} mois).

Les moyennes géométriques des titres d'anticorps étaient cependant moins élevées chez les femmes de plus de 25 ans. Cependant tous les femmes sont restées séropositives vis-à-vis des deux génotypes jusqu'au 18^{ème} mois en maintenant des taux d'anticorps à des niveaux nettement supérieurs à ceux observés après une infection naturelle.

Extrapolation de l'efficacité de CERVARIX des jeunes femmes adultes aux adolescentes

étude HPV 012 (phase III) N=770 femmes 15-25 ans et jeunes filles 10-14 ans)

étude HPV 013 (phase III N = 2 067 adolescentes 10-14 ans)

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

L'efficacité de CERVARIX chez les filles âgées de 10 à 14 ans a été déduite de ces données.

Etudes complémentaires :

- Modélisation à 50 ans de la persistance des anticorps HPV-16 et HPV-18 (non publiée)

Une validation de ce modèle sur des données réelles ainsi que plusieurs analyses de sensibilité complémentaires sont nécessaires.

Le risque d'immunosénescence, la possibilité d'une diminution lente des anticorps en phase tardive, le rôle des lymphocytes T et leur interaction avec les lymphocytes B n'ont pas été inclus dans le modèle. Par ailleurs, la relation entre le taux résiduel d'anticorps, l'efficacité vaccinale et le temps reste hypothétique. En conséquence ce modèle ne peut pas être pris en compte par la Commission.

- Etude HPV-010 :

Des résultats intermédiaires au 7^{ème} mois d'une étude (étude HPV-010) comparant l'immunogénicité de CERVARIX à celle de GARDASIL ont été transmis par le laboratoire le 1^{er} février 2008. Ces résultats intermédiaires ne peuvent pas être pris en compte par la Commission.

- Modélisation non publiée (impact épidémiologique et médico-économique) :

Le laboratoire a déposé les résultats d'une modélisation dont l'objectif était d'estimer l'impact populationnel attendu de la vaccination par CERVARIX associée au dépistage sur la morbi-mortalité

liée aux lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin dues aux HPV oncogènes. Le modèle propose en outre une comparaison médico-économique de la vaccination anti-HPV associée au dépistage par CERVARIX versus GARDASIL. La fiabilité du modèle ne peut pas être considérée comme assurée compte tenu de limites méthodologiques (documentation insuffisante de la validité interne et externe du modèle ; absence de prise en compte de l'incertitude sur la détermination des valeurs des paramètres du modèle ; analyses de sensibilité sur un nombre trop limité de variables et sans justification des intervalles de variation retenus ; présentation du modèle ne permettant pas d'identifier facilement l'ensemble des hypothèses). La Commission considère donc la portée des résultats de cette modélisation comme exploratoire, ne permettant pas d'estimer avec une confiance suffisante l'impact de morbi-mortalité et l'impact médico-économique de la vaccination par CERVARIX.

3.3 Tolérance

Dans les études cliniques, qui ont inclus des filles et des femmes âgées de 10 à 72 ans (parmi lesquelles 79,2% étaient âgées de 10 à 25 ans au moment de l'inclusion), 16 142 adolescentes et jeunes femmes ont reçu le vaccin CERVARIX et 13 811 ont reçu le vaccin placebo. Ces adolescentes et jeunes femmes ont été suivies pendant toute la durée de l'étude pour détecter des effets indésirables graves.

Dans un sous-groupe prédéfini de sujets (8 130 dans le groupe CERVARIX et 5 786 dans le groupe placebo), les événements indésirables ont été suivis durant les 30 jours suivant chaque injection. L'effet indésirable le plus fréquemment observé après l'administration du vaccin a été une douleur au site d'injection survenue après administration de 78% de l'ensemble des doses. La majorité de ces réactions a été d'intensité légère à modérée et de courte durée.

Chez les sujets ayant reçu CERVARIX, les effets indésirables liés au vaccin sont mentionnés ci-dessous en fonction de leur fréquence (très fréquents $\geq 1/10$, fréquents $\geq 1/100$ et $< 1/10$ et peu fréquents $\geq 1/1 000$ et $< 1/100$)

Affections du système nerveux :

Très fréquent : céphalées

Peu fréquent : sensation vertigineuse

Affections gastro-intestinales :

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : démangeaisons/prurit, éruption cutanée, urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Très fréquent : myalgie

Fréquent : arthralgie

Infections et infestations :

Peu fréquent : infection des voies respiratoire supérieures

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : réactions au site d'injection incluant douleur, rougeur, gonflement; fatigue

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

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

Dans les études cliniques, les données ont montré un profil de tolérance satisfaisant. Des réactions locales au site d'injection, des myalgies et des arthralgies ont été observées plus fréquemment dans le groupe CERVARIX que dans le groupe placebo. Aucune étude spécifique chez la femme enceinte n'a été réalisée, l'utilisation du vaccin n'est pas recommandée pendant la grossesse. Peu de sujets (0,2%) sont sortis d'étude en raison d'effets indésirables.

Parmi les 16 142 adolescentes et jeunes femmes ayant reçu le vaccin CERVARIX et les 13 811 ayant reçu le vaccin placebo, 882 ont eu au moins un événement indésirable grave (459 dans les groupes vaccin et 423 dans les groupes placebo). Parmi les 27 sujets ayant présenté un événement indésirable grave possiblement lié à une vaccination, 5 concernaient une possible maladie auto-immune.

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

Données complémentaires :

Une méta-analyse non publiée de données issues d'études contrôlées incluses dans le plan de développement de 3 vaccins contenant de l'adjuvant AS04 (Fendrix, Simplirix, Cervarix) a été réalisée.

Par rapport à la rareté des événements considérés (fréquence de l'événement inférieure à 1 %), le niveau de preuve des résultats de cette méta-analyse ne peut être considéré comme optimal. En conséquence, les données mériteraient d'être ré-analysées avec en outre la réalisation d'analyses de sensibilité complémentaires.

3.4. Conclusion (efficacité, immunogénicité, tolérance)

Dans les études cliniques chez des femmes adultes de 15 ans à 25 ans non infectées à l'inclusion par les types de papillomavirus ciblés par le vaccin qui avaient une cytologie normale ou de bas grade,

- l'efficacité vaccinale de CERVARIX a été établie jusqu'à 15 mois (après la première dose de vaccin) dans la prévention des néoplasies intra-épithéliales cervicales de haut grade CIN 2 ou plus (CIN 2 et CIN 3, adénocarcinome in situ et cancer invasif) associés aux Papillomavirus Humains :

. de types 16 et/ou 18 : l'efficacité vaccinale a été de 90,4% ; (IC à 97,9% : 53,4 ; 99,3)
Une analyse complémentaire a été réalisée pour déterminer l'efficacité du vaccin contre les lésions susceptibles d'être dues exclusivement aux Papillomavirus Humains de type 16 et/ou 18. Selon cette analyse, l'efficacité vaccinale a été de 100 % (IC 95 % de 74,2 % à 100 %) vis-à-vis des CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 et/ou 18

. de type 16 : l'efficacité vaccinale a été de 93,3% ; (IC à 97,9% : 47,0 ; 99,9)
Selon l'analyse complémentaire évaluant l'efficacité du vaccin contre les lésions susceptibles d'être dues exclusivement aux Papillomavirus Humains de type 16, l'efficacité vaccinale a été de 100 % (IC 95 % de 64,5 % à 100 %) vis-à-vis des CIN 2 ou plus liés à un HPV 16

(Les CIN de grades 2 et 3 ont été considérées comme marqueurs de substitution du cancer du col de l'utérus)

- l'efficacité vaccinale de CERVARIX n'a pas été formellement établie dans la prévention des néoplasies intra-épithéliales cervicales de haut grade CIN 2 ou plus (CIN 2 et CIN 3, adénocarcinome

in situ et cancer invasif) associées aux Papillomavirus Humains de type 18 ou dus exclusivement aux Papillomavirus Humains de type 18.

Elle a été établie dans la prévention des infections persistantes (définition à 12 mois) associés aux Papillomavirus Humains de type 18 (critère secondaire) dans une sous population chez des femmes adultes de 15 ans à 25 ans non infectées à l'inclusion qui avaient une cytologie normale (femmes avec cytologie anormale de bas grade exclues à l'inclusion)

Les infections persistantes et les lésions liées à d'autres types de Papillomavirus Humains oncogènes autres que HPV 16 et 18, qui ont été évaluées dans différentes études, n'ont pas été retenues dans les indications de l'AMM.

Il n'a pas été démontré de protection contre la maladie due aux types d'HPV pour lesquels les femmes étaient HPV ADN-positif à l'entrée dans l'étude. Cependant, les femmes qui étaient déjà infectées avant la vaccination par un type d'HPV du vaccin ont été protégées des manifestations cliniques dues à l'autre type d'HPV du vaccin.

Chez les sujets de sexe masculin, l'efficacité vaccinale n'a pas été évaluée.

A la fin de la période de suivi dans l'étude HPV-001 / 007 (jusqu'à 64 mois après la première dose de vaccin), les moyennes géométriques des titres d'anticorps anti HPV 16 et HPV 18 étaient encore au moins 11 fois supérieures aux titres observés chez les femmes précédemment infectées mais qui avaient éliminé le virus. Plus de 98% des femmes étaient encore séropositives pour les deux antigènes.

Les réponses immunitaires observées dans les études ont permis d'extrapoler chez les jeunes adolescentes de 10 à 15 ans, les données d'efficacité vaccinale de CERVARIX observées chez les jeunes femmes adultes.

Les données de tolérance sont actuellement limitées aux résultats des études cliniques. Ces données ont montré un profil de tolérance satisfaisant. Des réactions locales au site d'injection, des myalgies et des arthralgies ont été observés plus fréquemment dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo. Peu de sujets (0,2%) sont sortis d'étude en raison d'effets indésirables.

En l'état actuel du dossier, les données suivantes ne sont pas établies :

- l'efficacité en termes de prévention des cancers du col de l'utérus
- la durée de la protection du vaccin. Le calendrier et la nécessité de dose(s) de rappel n'ont pas été étudiés.
- l'immunogénicité dans les populations d'immunodéprimés à haut risque d'infection évolutive à HPV
- l'interférence éventuelle avec d'autres vaccins en cas d'administration simultanée
- la persistance à long terme de l'immunogénicité au-delà de 64 mois
- la tolérance à long terme de l'adjuvant AS04

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

CERVARIX est un vaccin contre les papillomavirus humains 16 et 18 pour la prévention des néoplasies intra-épithéliales cervicales de haut grade (CIN de grades 2 et 3) et du cancer du col de l'utérus dus aux Papillomavirus Humains (HPV) de types 16 et 18 qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif (prévention primaire).

Le rapport efficacité vaccinale/effets indésirables de cette spécialité est important.

Intérêt de Santé Publique

Le cancer du col de l'utérus est à l'origine d'une mortalité qui demeure importante en France. Le fardeau de santé publique qui lui est associé est modéré.

La réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus constitue un besoin de santé publique (priorité du GTNDO et de la loi de santé publique). La vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) oncogènes peut constituer une réponse à ce besoin, en complément d'une optimisation du dépistage par frottis cervico-utérin sur l'ensemble du territoire.

Au vu des résultats des études démontrant l'efficacité vaccinale de CERVARIX dans la prévention des néoplasies intra-épithéliales cervicales de haut grade CIN 2 ou plus liées aux papillomavirus de types 16 et/ou 18, il est attendu de CERVARIX un impact important sur la réduction de la morbidité à court terme. Toutefois, le niveau de confiance en cette taille d'impact n'est pas optimal, l'efficacité de CERVARIX sur les CIN 2 ou plus liées aux HPV de type 18 n'étant pas formellement démontrée.

La transposabilité des données n'est pas assurée à long terme étant donné que :

- 30 % des cancers du col de l'utérus sont liés à d'autres types d'HPV oncogènes que ceux contenus dans CERVARIX. Si les femmes vaccinées se faisaient moins dépister, un risque d'augmentation de l'incidence et de la mortalité de ces cancers ne pourrait être écarté.
- la durée de la protection vaccinale n'est pas encore connue
- la tolérance à long terme de l'adjuvant n'est pas établie.

En conséquence, l'intérêt de santé publique attendu pour CERVARIX est au mieux modéré compte tenu des incertitudes susmentionnées et, sous réserve d'une couverture optimale des populations concernées par le dépistage organisé des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

Il existe une alternative vaccinale.

Le dépistage qui repose sur un test cytologique, le frottis cervico-utérin, est un moyen de prévention secondaire efficace des cancers du col de l'utérus.

Le service médical rendu par ce vaccin est important dans l'indication de l'AMM, bien que la Commission de la Transparence considère que le niveau de preuve dans la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus dues aux papillomavirus humains de génotype 18 ne soit pas optimal et que, par ailleurs, ce vaccin ait des indications thérapeutiques plus réduites que l'alternative vaccinale (cf paragraphe 4.3 « *Place dans la stratégie thérapeutique* »).

4.2. Amélioration du service médical rendu

CERVARIX constitue une prévention primaire destinée à éviter à court et à moyen termes la morbidité liée aux néoplasies intra-épithéliales cervicales de haut grade (CIN de grades 2 et 3).

Son effet préventif sur la survenue des cancers du col de l'utérus, non démontré actuellement et dans la limite d'environ 70 % d'entre eux (les papillomavirus humains de types 16 et 18 n'étant impliqués que dans environ 70 % des cancers du col de l'utérus), ne sera manifeste qu'à long terme puisque l'on estime que le délai entre l'infection à papillomavirus humain et l'apparition d'un cancer invasif est de l'ordre de 15 à 25 ans.

Compte tenu, d'une part :

- de l'efficacité de ce vaccin dans la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus (néoplasies intra-épithéliales cervicales de haut grade, CIN 2 et 3) dues aux Papillomavirus humains de génotypes 16 et/ou 18 et de génotype 16.
- de son profil de tolérance satisfaisant dans le cadre des études cliniques
- du maintien de la réponse immunitaire induite par ce vaccin jusqu'à 64 mois après la première dose

d'autre part :

- du niveau de preuve inférieur à celui de GARDASIL dans la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus (néoplasies intra-épithéliales cervicales de haut grade, CIN de grades 2 et 3) dues aux Papillomavirus Humains de génotype 18
- des incertitudes concernant le profil de tolérance à long terme non établi de l'adjuvant AS04

la Commission considère que le vaccin CERVARIX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au vaccin GARDASIL dans la stratégie de prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus dus aux Papillomavirus Humains (HPV) de types 16 et 18 dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique (avis du 14 décembre 2007) et par le Comité Technique des Vaccinations et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (avis du 9 mars 2007) relatifs à la vaccination contre les papillomavirus humains.

Par ailleurs, de même que pour le vaccin GARDASIL, la Commission souligne que :

- la durée de protection octroyée par le vaccin n'est pas connue
- le profil de tolérance sera à confirmer dans les conditions réelles d'utilisation
- des effets potentiellement néfastes sont susceptibles d'être induits par la vaccination :
 - . diminution de l'utilisation du préservatif, le vaccin pouvant être perçu comme une protection contre toutes les maladies sexuellement transmissibles
 - . diminution du recours au dépistage du cancer du col de l'utérus avec le risque de voir augmenter le nombre de cancers du col de l'utérus dus à des types d'HPV oncogènes autres que 16 et 18
 - . décalage de l'incidence du cancer du col vers un âge plus avancé si un rappel devait s'avérer nécessaire et si certaines femmes négligeaient d'y recourir
 - . sélection d'autres types d'HPV oncogènes,

En tout état de cause, la Commission rappelle qu'il serait souhaitable que l'organisation et la mise en place, sur l'ensemble du territoire, du dépistage par frottis cervico-utérin des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus (prévention secondaire) soient réalisées.

Par ailleurs elle précise que les explications devant être portées à la connaissance des jeunes filles et jeunes femmes par le médecin avant la vaccination, devraient être regroupées dans un document écrit validé par les autorités compétentes.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Avis du Haut Conseil de la santé publique

Relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent

14 décembre 2007

« Le Haut Conseil de la santé publique tient tout d'abord à rappeler que les données relatives à l'épidémiologie des papillomavirus, du cancer du col utérin, des condylomes vénériens ainsi que celles relatives au dépistage de ce cancer peuvent être trouvées dans l'avis du 9 mars 2007 du comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, avis concernant un vaccin quadrivalent, dirigé contre les génotypes 6, 11, 16 et 18¹ et figurant en annexe du présent avis.

Considérant

◆ qu'à côté du vaccin quadrivalent procurant une protection contre les lésions génitales dues aux papillomavirus humains (HPV) de génotypes 6, 11, 16 et 18 (Gardasil®), un vaccin bivalent contre les HPV de génotypes 16 et 18 (Cervarix®) a reçu son autorisation de mise sur le marché,

◆ que ce vaccin a fait l'objet d'un essai thérapeutique de phase 3 portant sur 18 644 femmes âgées de 15 à 25 ans parmi lesquelles 9 319 ont reçu le vaccin bivalent et 9 325 un vaccin anti-hépatite A jouant le rôle d'un placebo,

◆ que l'analyse des données a pris en compte 15 626 femmes (7 788 dans le groupe vaccin HPV et 7 838 dans le groupe "placebo") porteuses ni d'anticorps anti-HPV 16 ou 18, ni d'ADN d'HPV 16 ou 18, ayant une cytologie normale ou de bas grade (ASC-US² ou LSIL³) à l'inclusion et ayant reçu au moins une dose de vaccin,

◆ que le critère principal de jugement était la survenue d'un CIN⁴ 2 ou plus associé à un HPV 16 et/ou HPV 18,

◆ que cette analyse est une analyse intermédiaire, prévue par le protocole après la confirmation de 23 cas de CIN 2 ou plus ; au moment de cette analyse le suivi moyen était de 15 mois,

◆ qu'un CIN 2 ou plus lié à un HPV 16 est apparu dans le groupe vaccin HPV versus 15 dans le groupe placebo,

◆ qu'un CIN 2 ou plus lié à un HPV 18 est apparu dans le groupe vaccin HPV versus 6 dans le groupe placebo

◆ que si cette différence est statistiquement significative (efficacité vaccinale 90,4 %, intervalle de confiance à 95 %⁵ (IC 95 %) de 53,4 % à 99,3 % ; p<0,0001) pour les données concernant les CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 ou 18 et pour les données concernant les CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 (efficacité vaccinale 93,3 %, IC 95 % de 47,0 % à 99,9 % ; p=0,0005), elle ne l'est pas pour les CIN 2 ou plus liés à un HPV 18 (efficacité vaccinale 83,3 %, IC 95 % de - 73,8 % à 99,9 % ; p=0,125),

◆ que des analyses complémentaires des tissus biopsiés faisant appel à la biologie moléculaire ont été réalisées chez les patientes ayant un CIN 2 ou plus lié à un HPV 16 ou à un HPV 18,

◆ qu'à la vue du résultat de ces analyses, il a été considéré que dans 3 cas (2 dans le groupe vaccin HPV, 1 dans le groupe "placebo") il était peu probable que l'HPV 16 ou 18 dans les lésions soit la cause de ces lésions,

1 http://www.hcsp.fr/hcspi/explore.cgi/a_mt_090307_papillomavirus.pdf

2 Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée).
3 Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions (Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade).
4 Cervical Intra-epithelial Neoplasia (Néoplasie cervicale intra-épithéliale).
Avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent — 14 décembre 200

◆qu'en excluant ces 3 cas, l'efficacité vaccinale est de 100 % (IC 95 % de 74,2 % à 100 % ; $p < 0,0001$) vis-à-vis des CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 ou 18, de 100 % (IC 95 % 64,5 % à 100 % ; $p < 0,0001$) vis-à-vis des CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 et non statistiquement significative (efficacité vaccinale 100 %, IC 95 % de - 49,5 % à 100 %, $p = 0,0625$) vis-à-vis des CIN 2 ou plus liés à un HPV 18,

◆que ces résultats traduisent vraisemblablement un manque de puissance de l'étude en ce qui concerne les CIN 2 et plus liés à un HPV 18,

◆que ce vaccin utilise l'AS04 comme adjuvant, produit dont la tolérance à long terme est mal connue,

◆que la tolérance locale et générale de ce vaccin a été jugée satisfaisante,

Le Haut Conseil de la santé publique,

● outre les recommandations déjà formulées par le comité technique des vaccinations et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles dans leur avis du 9 mars 2007, et notamment

o la nécessité d'organiser le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus sur l'ensemble du territoire, la vaccination contre les papillomavirus 16 et 18 ne pouvant s'y substituer ;

o la nécessité de faire obligation aux firmes produisant ou amenées à produire un vaccin HPV de promouvoir simultanément dans leur communication l'utilisation de ce vaccin et le dépistage des lésions du col de l'utérus et de mentionner l'absence d'efficacité sur la prévention d'environ 30 % des cancers,

● dans l'état actuel des connaissances, recommande préférentiellement le vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent dans le cadre de la stratégie de prévention de la morbidité et de la mortalité liées aux HPV telle que définie dans l'avis du 9 mars 2007, en raison

o de l'absence de prévention, par le vaccin bivalent, des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et CIN),

o de l'absence de démonstration d'efficacité du vaccin bivalent sur les lésions vulvaires précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus),

o d'une efficacité non formellement démontrée bien que vraisemblable du vaccin bivalent sur les CIN 2 ou plus liés au génotype 18,

o de l'insuffisance des données concernant la tolérance à long terme de l'adjuvant AS04,

● Constate que les données actuelles sont trop limitées pour savoir si l'absence de protection vis-à-vis des génotypes 6 et 11 pourrait être compensée par une longue durée de protection et/ou une protection croisée vis-à-vis d'autres HPV oncogènes.

● Confirme la demande du CSHPF dans son avis du 9 mars 2007, de mener des études d'impact en santé publique, et demande que des études de tolérance à long terme de l'adjuvant AS04 soient menées, notamment en France.

- Reconsidérera son avis en fonction de nouvelles données portant notamment sur les points évoqués ci-dessus ».

⁵ IC à 95 % ajusté pour la multiplicité.

Avis produit par la Commission spécialisée sécurité sanitaire sur proposition du comité technique des Vaccinations le 14 décembre 2007 (Cet avis doit être diffusé dans sa totalité, sans ajout ni modification)
Haut Conseil de la santé publique, 14 avenue Duquesne, 75350 Paris 07 SP
www.hcsp.fr

4.3.2. Avis de la Commission de la Transparence

Dans le cadre de la stratégie de prévention de la morbidité et de la mortalité liées aux HPV, la Commission de la Transparence fait sienne la recommandation d'utilisation préférentielle du vaccin quadrivalent dont les indications sont plus larges.

4.4. Population cible

La population cible de la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 est définie par le Comité Technique des Vaccinations et le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France dans l'avis du 9 mars 2007. Elle correspond aux :

- jeunes filles âgées de 14 ans et
- jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.

- Population des jeunes filles âgées de 14 ans

Elle correspond à la cohorte complète des filles âgées de 14 ans, soit environ 370 000 filles chaque année (données INSEE au 1^{er} janvier 2007 : 350 769)

- Population des jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans (population de rattrapage) qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle :

Une étude menée par l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES)⁴, indique notamment la proportion (%) de jeunes femmes n'ayant jamais eu de rapports sexuels par tranche d'âge.

Afin d'estimer par tranche d'âge la population des jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle (depuis moins d'un an), les pourcentages des jeunes femmes n'ayant jamais eu de rapports sexuels par tranche d'âge sont appliqués sur la cohorte de la tranche d'âge de l'année qui suit.

Estimation de la population cible correspondant au rattrapage des jeunes filles et jeunes femmes n'ayant jamais eu de rapports sexuels ou ayant eu un rapport sexuel depuis moins d'un an :

Tranche d'âge	15 ans	16 ans	17 ans	18 ans	19 ans	20 ans	21 ans	22 ans	23 ans
Population totale par âge prise en compte (population INSEE)	367 163	375 262	379 760	384 785	386 634	387 793	392 342	385 647	383 282
Pourcentage de jeunes filles n'ayant jamais eu de rapports sexuels	84,2%	65,1%	49,8%	39,2%	25,9%	21,0%	19,2%	12,0%	14,7%
Pourcentage de jeunes filles et jeunes femmes de 15 ans à 23 ans n'ayant jamais eu de rapports sexuels ou ayant eu un	98,4%	84,2%	65,1%	49,8%	39,2%	25,9%	21,0%	19,2%	12,0%

⁴ Guilbert P, Gautier A. Baromètre Santé 2005. INPES

rapport sexuel depuis moins d'un an (INPES)									
Population cible de rattrapage par âge	381 288	315 971	247 224	191 623	151 561	100 438	82 392	74 044	45 994

Selon les données de l'INSEE et de l'INPES, on peut estimer la population des jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans n'ayant jamais eu de rapports sexuels ou ayant eu un rapport sexuel depuis moins d'un an à environ 1 570 000 jeunes femmes en 2007.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les populations recommandées dans l'avis du Haut conseil de la santé publique (séance du 14 décembre 2007) et l'avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil Supérieur d'hygiène Publique de France relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains (séance du 9 mars 2007).

4.5.1. Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

La Commission de la Transparence considère comme indispensable la réalisation de l'ensemble des études d'impact en santé publique mentionnées dans l'avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 (Avis du 14 décembre 2007).

Dans la mesure où les études prévues ou en cours de réalisation, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen de CERVARIX, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions soulevées dans l'avis du haut Conseil de la Santé Publique, des études spécifiques devront être réalisées.