



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1^{er} février 2012

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

Vaccin contre le papillomavirus

Code ATC : J07BM02

Liste I

Date de l'AMM : 20 septembre 2007 (Procédure centralisée) - Rectificatif 21 août 2011

Taux de remboursement : 65% - Agréée à l'usage des collectivités

Motif de la demande :

Suite au dépôt de nouvelles données (immunogénicité, efficacité préventive, tolérance) et aux nouvelles recommandations vaccinales du Haut Conseil de la Santé publique, réévaluation de l'amélioration du service médical rendu en application de l'article R163-12 du Code de sécurité sociale.

Direction de l'évaluation médicale, économique 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. Indication

« Cervarix est un vaccin pour la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV).

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.

Cervarix doit être administré selon les recommandations officielles. »

1.3. Posologie

« Le schéma de vaccination recommandé comporte 3 doses administrées selon le schéma suivant : 0, 1, 6 mois.

Si une flexibilité du schéma de vaccination est nécessaire, la deuxième dose peut être administrée entre 1 et 2,5 mois après la première dose, et la troisième dose entre 5 et 12 mois après la première dose.

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

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

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. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

J :	Anti-infectieux généraux à usage systémique
J07 :	Vaccins
J07B :	Vaccins viraux
J07BM :	Vaccins contre le papillomavirus
J07BM02 :	Papillomavirus (type 16, 18) recombinant

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicament non strictement comparable :

GARDASIL, vaccin papillomavirus humain types 6, 11, 16 et 18, recombinant adsorbé (SMR important, ASMR III, avis du 18 avril 2007)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet

3 RAPPEL DES PRECEDENTES CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Amélioration du service médical rendu (avis du 5 mars 2008)

« 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 précancéreuses 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 ».

4.1. Efficacité préventive

Les nouvelles données disponibles portent sur les données de suivi de 2 études cliniques contrôlées randomisées en double aveugle versus placebo, chez des jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans :

- une étude de phase II (étude HPV-001 et son suivi, HPV-007) chez des jeunes femmes non infectées¹ à l'inclusion. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité préventive du vaccin notamment sur la prévention des infections incidentes² et persistantes³ associées aux Papillomavirus Humain (HPV) de type 16 et/ou18.
Un total de 1 113 (560 dans le groupe vaccin - 553 dans le groupe placebo) femmes a été inclus et suivi dans l'étude HPV-001 et 776 femmes ont été suivies dans l'étude HPV-007.
- une étude de phase III (étude HPV-008) chez des jeunes femmes sans sélection préalable sur la présence ou pas d'une infection par HPV et ayant un frottis cervical normal ou de bas grade. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité préventive du vaccin sur les néoplasies intraépithéliales cervicales (lésions CIN 2 ou plus : CIN 2, CIN 3) et AIS (adénocarcinome *in situ*) et cancer invasif associés aux HPV de type 16 et/ou18.
Un total de 18 644 femmes avait été inclus dont 9 319 dans le groupe vaccin et 9 325 dans le groupe placebo.

- Etude HPV-001 et son suivi HPV-007

Les données nouvelles portent sur des résultats d'un suivi jusqu'à 6,4 ans. L'analyse intermédiaire a été réalisée à 5 ans.

Un sous-groupe de femmes de l'étude HPV-007 (N=776) vaccinées dans l'étude 001 a été suivi jusqu'à 6,4 ans (environ 77 mois) après la première dose (suivi moyen de 5,9 ans).

L'efficacité de CERVARIX contre les infections persistantes à 12 mois par HPV 16/18 a été de 100% (IC à 95% : [80,5 ; 100]) à 6,4 ans versus 100% (IC à 95% : [66,5 ; 100]) lors de l'analyse intermédiaire. Il y a eu seize cas d'infection persistante par HPV 16 et cinq cas d'infection persistante par HPV 18 dans le groupe placebo.

- Etude HPV-008

Les données nouvelles portent sur des résultats de l'analyse principale à 39 mois et des résultats de fin d'étude à 48 mois en moyenne, soit 40 mois après la 3^{ème} dose. L'analyse intermédiaire avait été réalisée après un suivi moyen de 15 mois.

Les populations analysées dans l'analyse à 39 mois et de fin d'étude sont les suivantes :

- Population per protocole (**ATP**)
- Les populations en intention de traiter :
 - les femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin, quels que soient leurs statuts ADN HPV, cytologique et sérologique à l'inclusion (total vaccinated population ou **TVC**). Cette population est proche de la population générale des femmes de 15 à 25 ans
 - les femmes non infectées par les 14 types de HPV testés et ayant reçu au moins 1 injection (**TVC naïve**). Cette population est proche de la population à vacciner.

Pour mémoire, dans l'étude HPV-008 après un suivi moyen de 15 mois, l'analyse intermédiaire avait inclus des femmes qui n'avaient pas d'infection en cours, n'étaient porteuses ni d'anticorps

¹ non infectées comprenait le fait d'être séronégatives vis à vis des HPV16 et 18 (test ELISA), négative pour l'ADN viral pour les HPV oncogènes des types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68 (test PCR) et d'avoir un frottis cervical normal.

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)

anti-HPV 16 ou 18, ni d'ADN d'HPV16 ou 18, avaient une cytologie normale ou de bas grade (CIN1) et avaient reçu une seule dose de vaccin (Population **TVC 1**).

Le critère principal d'efficacité était la réduction du risque relatif de survenue des CIN 2+ (CIN 2/3 ou AIS) associés aux types d'HPV 16/18 dans la cohorte ATP. Les infections persistantes à 6 et à 12 mois étaient des critères secondaires d'efficacité.

Dans les études cliniques, les lésions cervicales précancéreuses de grades 2 et 3 (CIN 2/3) et AIS ont été utilisées comme marqueurs de substitution du cancer du col de l'utérus.

Les résultats des études sont exprimés en termes de réduction du risque de survenue des lésions précancéreuses CIN 2+ (CIN 2/3 ou AIS) et d'infections persistantes associées à différents types d'HPV.

Résultats vis à vis des HPV 16/18

1- Population per protocole (ATP)

Cette population a inclus des femmes avec une cytologie normale ou de bas grade à l'inclusion ayant reçu 3 doses de vaccin. Pour le type d'HPV considéré dans l'analyse HPV 16 ou HPV 18, les femmes avaient à l'inclusion, un test ADN négatif, une sérologie négative et à 6 mois un test ADN négatif : N=16 162. Globalement, 74% des femmes incluses étaient naïves vis-à-vis des HPV 16 et 18, c'est-à-dire ADN négatives et séronégatives à l'inclusion.

L'évaluation du nombre de cas a commencé au jour 1 suivant la troisième dose de vaccin.

Tableau 1 : Efficacité contre les lésions précancéreuses du col de l'utérus (CIN 2/3 ou AIS – CIN 3 ou AIS) associés aux HPV de types 16 et/ou 18, en fin d'étude (population ATP)

Critères d'efficacité	Nombre de lésions CIN2/3 ou AIS		
	Cervarix (N = 7338)	Placebo (N = 7312)	Efficacité % [IC à 95%], p
Lésions CIN2/3 selon le sérotype HPV :			
HPV16/18	5	97	94,9 [87,7 - 98,4], p<0,05
HPV 16	2	81	97,6 [91,0 - 99,7], p<0,05
HPV 18	3	23	87,1 [57,2 - 97,5], p<0,05
Lésions CIN3 ou AIS	2	24	91,7% (66,6;99,1) p<0,05

N : nombre de sujets inclus dans chaque groupe

n : nombre de cas

Pour mémoire dans l'analyse principale (39 mois), les résultats d'efficacité sur les lésions vis à vis des HPV 16 et des HPV 18 étaient de :

- 92,9% (IC à 96,1% [79,9 ; 98,3] contre les lésions CIN 2/3 ou AIS,
- 80% (IC à 96,1% [0,3 ; 98,1]) contre les lésions CIN3+.

L'efficacité du vaccin avait été démontrée contre les lésions CIN2+ associées à l'HPV 16 ou à l'HPV 18.

Les résultats sont similaires à ceux observés lors de l'analyse intermédiaire à 15 mois dans la population TVC 1.

Lorsque les cas de lésions précancéreuses ont impliqué plusieurs types d'HPV, une analyse a posteriori a été réalisée afin de distinguer les types d'HPV les plus probablement responsables de la lésion (attribution clinique des cas). Cette analyse a exclu les cas qui n'ont pas été considérés comme étant imputables à des infections par HPV 16 ou HPV 18 acquises au cours de l'étude.

Sur la base de cette analyse d'attribution des types d'HPV, l'efficacité contre les lésions CIN 2+ a été de 98,9% (IC à 95% : [93,8 ; 100]) p<0,05 vis à vis des HPV 16 /18 et a été de 100% (IC à 95% : [81,8 ; 100]) contre les lésions CIN 3+ ou AIS.

Tableau 2 : Efficacité contre les infections persistantes à 6 et 12 mois, associées aux HPV de types 16 et/ou 18 en fin d'étude (Population ATP)

Infections persistantes selon le sérotype HPV16/18	Nombre d'infections		
	Cervarix	Placebo	Efficacité % [IC à 95%], p
	n/N	n/N	
à 6 mois			
HPV 16/18	35 / 7 182	588 / 7137	94,3 [92,0 - 96,1], p<0,05
HPV 16	24 / 6 165	418 / 6 029	94,6 [91,8 - 96,6], p<0,05
HPV 18	11 / 6 649	212 / 6 581	95,0 [90,8 - 97,5], p<0,05
à 12 mois			
HPV 16/18	26 / 7 082	354 / 7 038	92,9 [89,4;95,4], p<0,05
HPV 16	19 / 6 089	269 / 5 949	93,3 [89,3;96,0], p<0,05
HPV 18	7 / 6 552	98 / 6 490	93,0 [85,0;97,3], p<0,05

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

Pour mémoire dans l'analyse principale, les résultats d'efficacité vis à vis de HPV16 et HPV18 étaient de 94,3% (IC à 96,1% : 91,5 ; 96,3) contre l'infection persistante à 6 mois et 91,4% (IC à 96,1%: 86,1 ; 95,4) contre l'infection persistante à 12 mois.

Globalement, l'efficacité vaccinale de CERVARIX a été établie jusqu'à 48 mois en moyenne dans la prévention des lésions précancéreuses CIN 2 ou plus (CIN 2 et CIN 3, adénocarcinome in situ et cancer invasif) et dans la prévention des infections persistantes associées aux HPV 16 et 18. L'efficacité a été démontrée vis-à-vis des CIN 2/3 ou des AIS associés individuellement à HPV 16 et à HPV 18.

2- Population totale vaccinée (TVC)

La population totale vaccinée a inclus toutes les femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin, quels que soient leurs statuts ADN HPV, cytologique et sérologique à l'inclusion. Cette population a inclus des femmes avec ou sans infection par HPV en cours et/ou antérieure. L'évaluation du nombre de cas pour la population TVC a commencé au jour 1 suivant la première dose de vaccin (N = 18 644).

Tableau 3 : Efficacité du vaccin contre les lésions précancéreuses du col de l'utérus (CIN 2/3 ou AIS) associées aux HPV de types 16 et/ou 18 en fin d'étude (population TVC)

Critères d'efficacité	Nombre de lésions CIN2/3 ou AIS		
	Cervarix (N = 8694)	Placebo (N = 8708)	Efficacité% [IC à 95%]
	n	n	
CIN2/3 ou AIS	90	228	60,7 [49,6;69,5]
CIN3 ou AIS	51	94	45,7 [22,9;62,2]

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

Tableau 4 : Efficacité du vaccin contre les infections persistantes à 6 et 12 mois associées aux HPV de types 16 et/ou 18, en fin d'étude (population TVC)

Infections persistantes	Nombre d'infections		
	Cervarix	Placebo	Efficacité % [IC à 95%]
	n/N	n/N	
à 6 mois	504/ 8863	1 227/ 8 870	60,9 [56,6;64,8]
à 12 mois	335/ 8648	767/ 8 671	57,5 [51,7;62,8]

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

Pour mémoire dans l'analyse principale, les résultats d'efficacité contre les lésions CIN2+ ou AIS associées aux HPV 16 et/ou 18 étaient de 52,8% (IC à 96,1% [37,5 - 64,7]). L'efficacité observée dans la population TVC a été inférieure à celle observée dans la population ATP. La population TVC a inclus des femmes ayant des infections et des lésions préexistantes, sur lesquelles CERVARIX peut ne pas avoir d'impact.

3- Population naïve (TVC naïve)

La population TVC naïve, population proche de la population des jeunes filles à vacciner selon les recommandations du HCSP a inclus tous les sujets vaccinés, ayant reçu au moins une dose de vaccin. Ces sujets avaient, à l'inclusion, une cytologie normale, un test ADN HPV négatif pour les 14 types d'HPV oncogènes (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68) et étaient séronégatifs vis-à-vis d'HPV 16 et HPV 18 (N=11 641).

Tableau 5 : Efficacité du vaccin contre les lésions de haut grade du col de l'utérus associés aux HPV de types 16 et/ou 18 en fin d'étude (population TVC naïve)

Critère d'efficacité	Cervarix (N = 5 466)	Placebo (N = 5 452)	Efficacité % [IC à 95%], p
	n	n	
CIN2/3 ou AIS	1	97	99,0 [94,2 - 100], p<0,05

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

Pour mémoire dans l'analyse principale, les résultats d'efficacité contre les lésions CIN2+ ou AIS associées aux HPV 16 et des HPV 18 étaient de 98,4% (IC à 96 ,1%: [90,4; 100]).

Résultats vis à vis des HPV oncogènes non vaccinaux

L'efficacité de CERVARIX en termes de protection croisée a été évaluée pour les 12 types d'HPV oncogènes non vaccinaux. L'étude n'était pas assez puissante pour évaluer l'efficacité contre les maladies dues à un type d'HPV donné. L'analyse vis-à-vis du critère principal a été biaisée par de multiples co-infections dans les lésions CIN 2+. Contrairement aux critères histopathologiques, les critères virologiques sont moins biaisés par les infections multiples.

L'infection persistante a été utilisée comme marqueur intermédiaire du risque de survenue du cancer du col pour les types non vaccinaux, sous réserve qu'on obtienne des chiffres élevés d'efficacité, statistiquement significatifs et cohérents avec ceux obtenus sur les lésions cliniques cervicales.

Tableau 6 : Efficacité du vaccin sur les infections persistantes et les lésions CIN 2/3 ou AIS selon les types d'HPV oncogènes non vaccinaux dans la population ATP, en fin d'étude

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

n= nombre de cas

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

Selon les différentes données épidémiologiques, les types d'HPV 31, 33 et 45 pourraient être impliqués dans 10 à 14% des cancers du col de l'utérus.

Résultats vis à vis de l'efficacité préventive globale

L'efficacité globale du vaccin, quel que soit le type d'HPV dans la lésion, sur les maladies du col de l'utérus dues aux HPV est présentée ci-dessous.

Tableau 7 : Efficacité du vaccin contre les lésions cervicales de haut grade quel que soit le type d'ADN HPV dans la lésion (Population TVC et TVC-naïve) en fin d'étude

	Cervarix		Placebo		Efficacité en% [IC à 95%], p
	N	Cas	N	Cas	
CIN2/3 ou AIS					
TVC-naïve	5466	61	5452	172	64,9 [52,7;74,2], p<0,05
TVC	8694	287	8708	428	33,1 [22,2;42,6], p<0,05
CIN3 ou AIS					
TVC-naïve	5466	3	5452	44	93,2 [78,9;98,7], p<0,05
TVC	8694	86	8708	158	45,6 [28,8;58,7], p<0,05

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe

L'efficacité du vaccin a été démontrée vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade dans les populations TVC naïve (population non infectée) et TVC (population totale vaccinée) quel que soit le type d'ADN HPV dans la lésion.

Pour mémoire, dans l'analyse principale et la population TVC naïve le résultat d'efficacité contre les lésions CIN2+ ou AIS quel que soit le type HPV était de 70,2% (IC à 96,1% [54,7 - 80,9]).

4.2. Impact sur les conisations

L'impact du vaccin sur le nombre de conisations quels que soient les types d'HPV en cause a été évalué dans l'étude HPV 008.

Dans le groupe CERVARIX le nombre de procédures d'excision cervicale a été diminué par rapport au groupe placebo de 70,2% (IC à 95% : [57,8 ; 79,3]) dans la population TVC-naïve et de 33,2% (IC à 95% : [20,8 ; 43,7]) dans la population TVC en fin d'étude.

4.3. Immunogénicité

Il n'a pas été défini pour les vaccins HPV de taux minimum d'anticorps protecteur contre les CIN 2/3 ou AIS ou contre l'infection persistante due aux types HPV contenus dans le vaccin. Il n'y a pas de corrélation établie entre les taux d'anticorps et l'efficacité préventive.

Persistance de la réponse immunitaire à Cervarix

Rappel :

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 18 jusqu'à 76 mois après l'administration de la première dose de vaccin.

Nouvelle données :

- Dans le sous-groupe des 87 femmes (étude HPV 023, suivi de l'étude 001/007) dont les données d'immunogénicité ont été recueillies entre le 95^{ème} et 101^{ème} mois après la première dose de vaccin (suivi médian de 7,9 ans) 100% des femmes (IC 95% [95,8 ; 100]) sont restées séropositives vis-à-vis d'HPV 16 et HPV 18 selon le test ELISA.

Les moyennes géométriques des titres (MGT) en IgG induites par le vaccin pour les HPV 16 et HPV 18, montraient un pic au 7ème mois et diminuaient ensuite pour atteindre un plateau à partir du 18ème mois jusqu'à l'intervalle [M95 à M101].

Les MGT pour HPV 16 et HPV 18 étaient au moins 10 fois supérieures aux MGT observées chez les femmes qui avaient éliminé une infection naturelle par HPV.

- Dans le sous-groupe des 65 sujets chez qui une dose additionnelle de CERVARIX a été administrée à un intervalle moyen de 6,8 ans après la première dose de vaccin, une réponse immunitaire anamnétique vis-à-vis d'HPV 16 et d'HPV 18 (mesurée par le test ELISA) a été observée une semaine et un mois après cette dose additionnelle ; les MGT un mois après cette dose dépassaient les MGT observées un mois après la primo-vaccination en 3 doses.
- Dans l'étude HPV-008, l'immunogénicité jusqu'au 36ème mois a été similaire à la réponse observée dans l'étude HPV-001/007. Un profil cinétique similaire a été observé pour les anticorps neutralisants.

- Etude HPV-010 :

Cette étude a comparé l'immunogénicité de CERVARIX à celle de GARDASIL.

Dans la population ATP (sujets évaluables, séronégatifs et ADN négatifs à l'inclusion pour le type d'HPV considéré et ayant reçu 3 doses de vaccin), ces données d'immunogénicité ont montré que, dans la population des 18 - 26 ans, les MGT induites par CERVARIX vis-à-vis des HPV 16 et 18 étaient 3,7 et 7,3 fois supérieures à celles induites par le vaccin GARDASIL.

Tableau 8 : Réponses en termes d'anticorps neutralisant vis-à-vis de HPV 16 et HPV 18 chez les sujets âgés de 18 à 26 ans (critère principal) : MGT et rapport des MGT dans la population ATP.

Antigène	Cervarix		Gardasil		Ratio des MGT [IC à 97,6%]
	N	MGT* [IC à 95%]	N	MGT* [IC à 95%]	
HPV 16	104	36792 [29266 – 46254]	103	10053 [8136– 12422]	3,7 [2,6 – 5,2]
HPV 18	118	16487 [13384 – 20310]	131	2258 [1809 – 2818]	7,3 [5,1 – 10,5]

* MGT = moyenne géométrique des titres

- Etudes de co-administration à d'autres vaccins :

Les études de co-administration ont montré que l'administration de CERVARIX n'avait pas d'interférence significative avec la réponse en anticorps vis-à-vis des composants de chaque vaccin : vaccin combiné de rappel diphtérique (d), tétanique (T), coquelucheux (acellulaire Ca) avec ou sans valence poliomyélitique inactivée (P).

CERVARIX peut être administré de façon concomitante avec un vaccin combiné contre l'hépatite A (vaccin inactivé) et contre l'hépatite B (ADNr) (TWINRIX : vaccin Hépatite A/ Hépatite B) ou avec un vaccin contre l'hépatite B (ADNr) (Engerix B).

4.4. Tolérance

L'effet indésirable le plus fréquemment observé après l'administration du vaccin a été une douleur au site d'injection (78% des injections) qui a été, en majorité, d'intensité légère à modérée et de courte durée.

Les données de tolérance complémentaires issues des études cliniques n'ont pas montré d'augmentation significative d'effets indésirables dans le groupe des femmes vaccinées par CERVARIX par rapport au groupe placebo.

Notamment, les données de tolérance issues des études cliniques ont montré, dans le groupe des femmes vaccinées et le groupe placebo, une fréquence similaire :

- des maladies auto-immunes nouvellement diagnostiquées (0,8%)
- des maladies chroniques nouvellement diagnostiquées (2,7% et 2,9%) : asthme, urticaire, réactions d'hypersensibilité, hypothyroïdisme et allergie saisonnière

Lors de la surveillance post-commercialisation les événements indésirables notifiés ont été les suivants : adénopathie, réactions allergiques (incluant des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes), oedème de Quincke, syncope ou réaction vaso-vagale à l'injection, parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques.

Des syncopes pouvant survenir, après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, ont été associées à plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération.

Un premier bilan du plan de gestion de risques européen et national a été diffusé par l'AFSSAPS le 11 juillet 2011⁴.

Il constate que le rapport bénéfice/risque de ce vaccin reste favorable et proche du profil de sécurité d'emploi tel qu'il a été défini au moment de son autorisation de mise sur le marché compte tenu de l'ensemble des données disponibles.

Un bilan de suivi de pharmacovigilance des vaccins HPV du 22 novembre 2011 (joint en annexe 2) diffusé par l'Afssaps a précisé que :

L'analyse des données de pharmacovigilance rapportées à mi-septembre 2011 par le CRPV de Bordeaux ainsi que celle des cas de grossesse exposée à fin mai 2010 par le CRPV de Lyon, n'ont pas identifié de nouveau signal concernant la sécurité de ces vaccins, après administration de plus de 4 millions de doses de vaccins anti-HPV.

L'éventualité d'une majoration du risque de survenue de diverses maladies auto-immunes après vaccination anti-HPV a été examinée à partir des données de deux études épidémiologiques réalisées en France l'une de cohorte « vaccinées/non vaccinées » réalisée par l'Afssaps à partir de la base de données SNIIRAM [Système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie], et l'autre cas-témoins réalisée par la société LA SER et menée à partir des données du réseau d'études pharmaco-épidémiologique PGRx maladies auto-immunes.

Les résultats préliminaires de ces études sont concordants et ne montrent pas d'association significative entre cette vaccination et le risque de ces maladies auto-immunes. La puissance de ces deux études a été jugée suffisante par les membres de la CNPV pour valider leur pertinence. Toutefois la Commission nationale de pharmacovigilance a proposé le maintien d'un suivi renforcé de pharmacovigilance ciblé sur les affections auto-immunes et la poursuite des études de pharmaco-épidémiologiques.

⁴ <http://www.afssaps.fr/content/search?SearchText=CERVARIX&ok=Valider>

4.5. Conclusion relative aux nouvelles données disponibles

L'efficacité vaccinale de CERVARIX évaluée versus placebo à 15 mois contre les lésions précancéreuses CIN 2/3 ou des AIS associés aux HPV 16 et/ou HPV 18 dans la population de l'analyse intermédiaire (90,4% IC à 97,9% : [53,4 - 99,3]) a été confirmée et maintenue lors de l'analyse finale à 48 mois dans toutes les populations analysées notamment :

- dans la population per protocole ATP : 94,9% (IC à 95% : [87,7 - 98,4])
- dans la population totale vaccinée TVC : 60,7% (IC à 95% : [49,6 - 69,5])
- dans la population TVC naïve : 99,9% (IC à 95% : [94,2 - 100]) ;

Par ailleurs l'efficacité du vaccin a été démontrée vis-à-vis des CIN 2/3 ou des AIS associés individuellement à HPV 16 et à HPV 18 (population ATP).

Dans la population TVC naïve l'efficacité globale contre les lésions précancéreuses de type CIN2+, indépendamment du type HPV oncogène contenu dans la lésion était de 64,9% (IC à 95% : [52,7 – 74,2]) et de 93,2% (IC à 95% : [78,9 – 98,7]) ; contre les lésions précancéreuses de type CIN 3+, précurseurs immédiats du cancer du col de l'utérus.

Il a été démontré que l'infection persistante durant au moins 6 mois est un marqueur de substitution pertinent du cancer du col de l'utérus.

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

Ces types d'HPV 31, 33 et 45 pourraient être impliqués dans 10 à 12% des cancers du col de l'utérus.

Compte tenu de ces données, la Commission souligne la faible réduction du risque relatif de survenue :

- des CIN2/3 ou AIS vis-à-vis des HPV 16/18 observées dans la population totale vaccinée avec ou sans infection (TVC) ; en effet elle est de 60,7% (IC à 95% : [49,6- 69,5]) par rapport à celle constatée dans la population per protocole : 94,9% (IC à 95% : [87,7- 98,4])
- des CIN2/3 ou AIS quel que soit le type d'HPV observé dans la lésion par rapport à celle constatée sur les CIN2/3 vis-à-vis des HPV 16/18, en effet dans la population totale vaccinée avec ou sans infection (TVC), elle est de 33,1% (IC à 95% : [22,2- 42,6]) versus 60,7% (IC à 95% : [49,6- 69,5]).

Aucune étude clinique n'a comparé CERVARIX et GARDASIL en termes d'efficacité vaccinale dans la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus.

Une réduction des conisations de 70,2% (IC à 95% : [57,8 ; 79,3]) a été observée dans la population TVC-naïve et de 33,2% (IC à 95% : [20,8; 43,7]) dans la population totale vaccinée.

Dans l'étude 023 (suivi et sous-groupe de l'étude 001/007), la réponse immunitaire a été évaluée jusqu'à 101 mois (8,4 ans) : 100% des femmes (IC 95% : [95,8 ; 100]) sont restées séropositives vis-à-vis d'HPV 16 et HPV 18 selon le test ELISA. Les MGT pour HPV 16 et HPV 18 étaient au moins 10 fois supérieures aux MGT observées chez les femmes qui avaient éliminé une infection naturelle par HPV.

Dans l'étude HPV-008, l'immunogénicité jusqu'au 36ème mois a été similaire à la réponse observée dans l'étude HPV-001/007.

Les données de tolérance issues des études cliniques n'ont pas montré d'augmentation significative d'effets indésirables dans le groupe des femmes vaccinées par CERVARIX par rapport au groupe placebo.

CERVARIX n'est pas indiqué dans la prévention des lésions génitales précancéreuses de la vulve et du vagin dues à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV) et dans les verrues génitales externes (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques.

Une fréquence similaire des maladies auto-immunes nouvellement diagnostiquées (0,8%) et des maladies chroniques nouvellement diagnostiquées (2,7% versus 2,9%) : asthme, urticaire, réactions d'hypersensibilité, hypothyroïdisme et allergie saisonnière a été observée.

Un premier bilan du plan de gestion de risques européen et national a été diffusé par l'AFSSAPS le 11 juillet 2011⁵. Il y est fait état que le rapport bénéfice/risque de ce vaccin reste favorable et son profil de sécurité d'emploi proche de celui identifié au moment de son autorisation de mise sur le marché. Ceci est confirmé par l'absence de signal particulier de pharmacovigilance (rapport du CRPV de Bordeaux à mi-septembre 2011).

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

- l'efficacité en termes de prévention des cancers du col, bien que des données complémentaires aient été apportées concernant les lésions précancéreuses CIN 3 et AIS, précurseurs immédiats du cancer du col
- la durée de la protection croisée n'est pas connue au-delà de 48 mois.
- l'immunogénicité dans les populations d'immunodéprimés (étude en cours en Afrique du Sud)
- l'évaluation d'une modification éventuelle de l'écologie virale liée à l'introduction de la vaccination

4.6. Recommandations du Haut Conseil de la santé publique

En date du 21 octobre 2011⁶, le Haut Conseil de la Santé Publique recommande :

- La poursuite de l'amélioration du dépistage du cancer du col de l'utérus et souhaite la généralisation rapide du système de dépistage organisé selon les recommandations de la HAS.
- La poursuite, en conformité avec l'avis du HCSP du 17 décembre 2010, de la vaccination contre les papillomavirus des jeunes filles âgées de 14 ans et le rattrapage jusqu'à l'âge de 23 ans chez les femmes n'ayant pas eu d'activité sexuelle ou l'ayant initié depuis moins de un an. Cette vaccination peut être effectuée indifféremment avec l'un ou l'autre des deux vaccins existants.
- Il considère que :
 - il n'existe aucune donnée actuelle susceptible de remettre en cause l'efficacité de ces vaccins ;
 - le suivi des effets secondaires notifiés dans les suites d'une vaccination HPV n'a révélé à ce jour aucun signal de pharmacovigilance ;
 - il n'existe actuellement aucune donnée suggérant un caractère potentiellement délétère du vaccin dans certaines catégories de la population, en particulier de risque de survenue de cancer chez des femmes préalablement infectées

Il constate que :

- Un impact significatif à terme de cette vaccination sur l'incidence des cancers du col de l'utérus ne peut être espéré que si la couverture vaccinale est suffisante
- Il est probable que les jeunes filles qui se font vacciner soient plus souvent celles qui adhéreront ultérieurement au dépistage.
- Un impact de la vaccination serait d'autant meilleur que cette vaccination concernerait les femmes n'adhérant pas au dépistage.

En conséquence il recommande :

- D'une part une amélioration de la couverture vaccinale grâce à un meilleur accès à la vaccination et l'optimisation de son organisation comme cela a été fait dans certains pays européens qui ont obtenu une couverture vaccinale égale ou supérieure à 80% ;

⁵ <http://www.afssaps.fr/content/search?SearchText=GARDASIL>

⁶ Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif au vaccin GARDASIL et à la stratégie de prévention globale des cancers du col de l'utérus (21 octobre 2011)

http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20111021_gardasil.pdf

D'autre part que soit mis en œuvre tout moyen qui permette d'atteindre les populations chez lesquelles le dépistage risque d'être le moins réalisé même si la vaccination ne saurait en aucun cas remplacer le dépistage.

En date du 17 décembre 2010⁷, le Haut Conseil de la santé publique, après rappel des 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, rappelle :

- 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 HPV 16 et 18 ne pouvant s'y substituer ;
- 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 de l'ensemble des cancers du col de l'utérus.
- et conclut :
- que les deux vaccins ont montré leur effet protecteur contre les lésions CIN 2 ou plus liées aux génotypes 16 et 18 ;
- que le vaccin quadrivalent a montré de plus une efficacité dans la prévention des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et CIN) et des lésions vulvaires et vaginales précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus et VaIN 2 ou plus) ;
- que les données disponibles sont en faveur d'une plus grande capacité du vaccin bivalent à induire une protection croisée vis-à-vis de certains autres types d'HPV oncogènes que les HPV 16 et 18 ;
- que les données cliniques de tolérance de l'adjuvant ASO4 contenu dans le vaccin bivalent sont satisfaisantes.

Il considère que dans l'état actuel des connaissances, et dans le cadre de la stratégie de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans, il n'y a plus lieu de recommander de façon préférentielle l'un des deux vaccins.

Il rappelle que les deux vaccins disponibles contre les infections par les HPV ne sont pas interchangeables, et que toute vaccination initiée avec l'un d'eux doit être menée à son terme avec le même vaccin.

En date du 5 mai 2008⁸, le Haut Conseil de la santé publique a considéré que les personnes immunodéprimées (infectées par le VIH, sous traitement immunosuppresseur, greffées ou ayant une immunodépression constitutionnelle) constituent un groupe à risque de développer un cancer lié aux HPV. Il n'existe aucune donnée d'immunogénicité, de tolérance et de protection concernant la vaccination contre les HPV chez les patientes sous traitement immunosuppresseur.

Le Haut Conseil de la santé publique recommande que la vaccination contre les HPV puisse être proposée aux jeunes filles devant bénéficier d'une greffe avant l'âge de 14 ans en restant dans la fourchette d'âge de l'AMM de ces vaccins.

⁷ Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans (17 décembre 2010)

http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20101217_ppmvif1423.pdf

⁸ Avis du Haut Conseil de la Santé publique relatif à l'âge de la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) des jeunes filles devant bénéficier d'une greffe (5 mai 2008)

http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20080505_HPVGreffe.pdf

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Service médical rendu

CERVARIX est un vaccin contre les papillomavirus humains 16 et 18 pour la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV) 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 :

L'incidence du cancer invasif du col de l'utérus en France est estimée à 2 810 nouveaux cas par an (projections InVS 2011⁹). Il est ainsi le 10^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme. Le nombre de décès par cancer est estimé à 998 en 2011, ce qui place le cancer du col de l'utérus au 13ème rang des décès par cancer chez la femme en 2011.

Le fardeau de santé publique représenté par le cancer du col de l'utérus est donc important.

La réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 48 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique « poursuivre la réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus de 2,5% par an, et notamment par l'atteinte d'un taux de couverture du dépistage de 80% pour les femmes de 25 à 69 ans », Plan cancer 2009-2013 « Mesure 15 : Améliorer la structuration du dispositif des programmes nationaux de dépistage organisé des cancers »).

La vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) oncogènes peut constituer une réponse à ce besoin, en complément d'une optimisation du dépistage du cancer du col sur l'ensemble du territoire. En effet, bien que l'amélioration du taux de couverture du dépistage se poursuive depuis 1995, il n'est que de 58,5% en 2007-2009¹⁰ ce qui reste encore loin, notamment dans certaines catégories socioprofessionnelles, des 80% requis par l'objectif¹¹.

En France, le taux de couverture vaccinale (schéma vaccinal complet) a été estimé à partir des données de remboursement du régime général de l'Assurance maladie au 31 décembre 2009¹². Il était de 33,3% en moyenne chez les jeunes filles nées en 1993 et de 23,7% chez les jeunes filles nées en 1994. La majorité de jeunes filles débutent la vaccination à l'âge de 15 ans ou plus tard. Le taux de couverture de la population de rattrapage (15-23 ans) au 31 décembre 2009 est au maximum pour les 3 doses de 35,6% dans la cohorte des jeunes filles nées en 1992 (15 ans en 2007) et diminue régulièrement avec l'âge (14,6% pour les jeunes filles âgées de 18 ans en 2007 et 1,8% pour les femmes âgées de 23 ans).

Compte-tenu du faible taux de couverture vaccinal atteint au lancement de la campagne, en particulier chez les jeunes filles à l'âge de 14 ans, et du taux de couverture insuffisant du dépistage individuel en l'absence d'un dépistage organisé sur le territoire, le besoin de santé publique demeure.

⁹ Hospices civils de Lyon / Institut de veille sanitaire / Institut national du cancer / Francim / Institut national de la santé et de la recherche médicale. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Juin 2011. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers> [Accès le 21 10 2011].

¹⁰ DRESS. L'état de santé de la population en France - Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique - Rapport 2011 (en cours de publication).

¹¹ Objectifs de santé publique. Évaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004. Propositions. HCSP. Avril 2010

¹² Fagot J-P et al. HPV vaccination in France: Uptake, costs and issues for the National Health Insurance. Vaccine 2011 ;29(19):3610-6.

Au vu des résultats des études démontrant l'efficacité vaccinale de CERVARIX dans les dysplasies de haut grade du col de l'utérus, liées aux papillomavirus de types 16 ou 18 et 31 ou 33 ou 45, il est attendu de CERVARIX un impact important sur la réduction de la morbidité à court terme (CIN2+), surtout chez les jeunes filles non infectées par le HPV.

Néanmoins, le recul à 4 ans est insuffisant, eu égard à l'évolution de l'histoire naturelle des infections HPV, pour juger de l'impact en termes de morbi-mortalité de CERVARIX (CIN 3 et carcinomes in situ) en raison du faible nombre d'évènements observés dans l'essai.

Par ailleurs, les données actualisées de tolérance sont rassurantes et ne mettent pas en évidence, après trois ans de suivi, d'augmentation du risque de maladies auto-immunes entrant dans le cadre des ALD, associé à la vaccination anti-HPV¹³.

La transposabilité des résultats des études à la pratique n'est de plus pas assurée à long terme étant donné que :

- la protection croisée n'a pas été démontrée sur chacun des types d'HPV oncogènes ; entre 10% (cas d'infections simples)¹⁴ et 20%¹⁵ des cancers du col de l'utérus resteraient liés à d'autres types d'HPV oncogènes, c'est pourquoi la pratique du dépistage doit être maintenue même chez les jeunes filles préalablement vaccinées.
- la durée de la protection vaccinale n'est pas encore connue bien que nous disposons de plus de recul. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.
- les conséquences de la vaccination sur la distribution et l'écologie virale des HPV ne sont pas encore connues (risque de phénomènes d'émergence).
- les conséquences de la vaccination sur la pratique du dépistage ne seront connues que lorsque les premières cohortes de jeunes filles vaccinées atteindront l'âge de bénéficier de ce dépistage, et ce d'autant que les taux de couverture vaccinale dans les tranches d'âge visées restent encore faibles. 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. Un suivi régulier des pratiques de dépistage chez les vaccinées et non vaccinées devrait donc être mises en place.

Par ailleurs, des modélisations^{16,17} ont été déposées par le laboratoire afin d'estimer l'impact populationnel de la vaccination par CERVARIX associée au dépistage individuel sur la morbi-mortalité liée aux lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin dues aux HPV oncogènes. Cependant, les hypothèses testées sont peu réalistes, notamment celles considérées pour le taux de couverture vaccinal en France (70% dans les projections) et surestiment vraisemblablement l'effet de la protection croisée (protection contre les 10 autres HPV oncogènes). En conséquence, les hypothèses retenues dans ces modèles ne permettent pas d'estimer l'impact du programme vaccinal tel que mis en place en France depuis 2007.

L'impact en termes de santé publique de la vaccination anti-papillomavirus est dépendant de l'atteinte d'un taux de couverture vaccinale suffisant dans les populations

¹³ Suivi national des effets indésirables du vaccin papillomavirus humain Gardasil. Commission nationale du pharmacovigilance du 22 novembre 2011. disponible sur http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b36f1490dfe7b332d99e10795e76444f.pdf consulté le 19/01/2012.

¹⁴ Prétet J-L et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France : EDITH study. *Int. J. Cancer* 200;: 122: 428-432.

¹⁵ Sanjose S, on behalf of the Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010;11(11): 1048-56. Epub 2010 Oct 15.

¹⁶ Demarteau et al. A generally applicable cost-effectiveness model for the evaluation of vaccines against cervical cancer. *Int J Public Health.* 2010.

¹⁷ Demarteau et al. Modelling the economic value of cross- and sustained-protection in vaccines against cervical cancer. *Journal of Medical Economics,* 2010, 13(2), 324-338.

recommandées, ce qui au vu des données disponibles ne semble pas actuellement le cas en France.

En effet, selon le modèle élaboré par le Cresge/InVS¹⁸ en 2007, l'impact épidémiologique du dépistage individuel associé à la vaccination des jeunes filles de 14 ans avec un taux de couverture vaccinale de 30% permettrait de réduire de 8% l'incidence des cas de cancers du col diagnostiqués et de 6% la mortalité associée par rapport au dépistage individuel seul. Cependant, ces chiffres ne prennent pas en compte le programme de rattrapage.

D'après ce même modèle, l'organisation du dépistage par frottis cervico-utérin en France, dont la mise en place sur l'ensemble du territoire avant l'introduction de la vaccination contre les papillomavirus humains oncogènes avait été recommandée par la Commission de la Transparence dans son avis du 18 avril 2007, permettrait à lui seul de réduire de 16,1% l'incidence des cas de cancers du col diagnostiqués et de 19,5% la mortalité associée par rapport au dépistage individuel seul. Selon l'expertise du Cresge/InVS, pour des couvertures vaccinales inférieures à 60%, la vaccination a un impact moindre sur le nombre de décès que l'organisation du dépistage selon le modèle alsacien.

En conséquence, en l'état actuel des taux de couverture vaccinale en France, et malgré un intérêt de santé publique attendu potentiellement important présenté par la vaccination contre les papillomavirus, l'intérêt de santé publique rendu pour CERVARIX à ce jour, avec le faible recul dont nous disposons, est considéré comme faible.

Afin d'optimiser l'impact en santé publique de ce vaccin et de répondre au besoin de santé publique, il apparaît nécessaire que des mesures soient rapidement mises en œuvre pour :

- stimuler le programme de vaccination et augmenter le taux de couverture vaccinale tout particulièrement chez les jeunes filles naïves de HPV chez qui l'efficacité vaccinale est maximale,
- et également renforcer l'accès, l'information et l'intérêt vis-à-vis du dépistage par frottis cervico-utérin, particulièrement chez les jeunes femmes dans les milieux défavorisés.

Sur la base des données actualisées, la question de l'efficacité des différentes stratégies de prévention possibles (dépistage organisé, dépistage individuel plus vaccination, etc) mérite d'être réévaluée.

Il existe une alternative vaccinale dans la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus.

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 **reste important** dans les seules indications de l'AMM recommandées par le HCSP dans le calendrier vaccinal en vigueur.

¹⁸ Dervaux B, Lenne X, Lévy-Bruhl D, Kudjawu Y. Modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal - Mars 2007. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, novembre 2008, 25 p. Disponible sur : www.invs.sante.fr

5.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu des nouvelles données, notamment :

- les données d'efficacité préventive et de réduction des conisations à 48 mois de suivi
- l'efficacité démontrée sur les lésions CIN2/3 ou AIS liées à l'HPV 18
- la capacité à induire une protection croisée vis-à-vis des HPV 31, HPV 33 et HPV 45
- le maintien de la réponse immunitaire induite par ce vaccin jusqu'à 101 mois après la première dose
- les données rassurantes concernant la tolérance,

la Commission estime que CERVARIX, à l'égal du vaccin GARDASIL, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la stratégie de prévention des lésions génitales précancéreuses du col de l'utérus dues à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains.

En l'état actuel d'une couverture vaccinale insuffisante en France, il apparaît nécessaire que des mesures soient mises en œuvre pour stimuler le programme de vaccination et augmenter le taux de couverture vaccinale, tout particulièrement chez les jeunes filles naïves des HPV 16 et 18 chez qui l'efficacité vaccinale est maximale.

En tout état de cause, la Commission confirme son avis du 5 mars 2008 et estime qu'il reste indispensable que le dépistage par frottis cervico-utérin des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus (prévention secondaire) soit organisé sur l'ensemble du territoire.

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les vaccins GARDASIL et CERVARIX dont les indications de prévention ne sont pas superposables sont actuellement commercialisés.

Taux de couverture vaccinale

En France, le taux de couverture vaccinale (schéma vaccinal complet) estimé à partir des données de remboursement du régime général de l'Assurance maladie au 31 décembre 2009¹² était de 33,3% en moyenne chez les jeunes filles nées en 1993 et de 23,7% chez les jeunes filles nées en 1994.

Le taux de couverture de la population de rattrapage (15-23 ans) au 31 décembre 2009 est au maximum pour les 3 doses de 35,6% dans la cohorte des jeunes filles nées en 1992 (15 ans en 2007) et diminue régulièrement avec l'âge (14,6% pour les jeunes filles âgées de 18 ans en 2007 et 1,8% pour les femmes âgées de 23 ans en 2007).

Le taux de couverture vaccinale au 31 décembre 2010 calculé sur l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) (CNAM-TS / InVS) pour les jeunes filles nées en 1993 (17 ans), 1994 (16 ans) et 1995 (15 ans) sont pour une dose de 52,6%, 50,0% et 38,7% respectivement et pour trois doses de 36,0%, 33,4% et 20,3%.

Parmi les pays européens, des taux de couverture égaux ou supérieurs à 80% ont été obtenus au Royaume-Uni et Portugal, pays ayant mis en place la vaccination dans des structures de soins publiques ou en milieu scolaire.

Taux de couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus :

L'estimation du taux de couverture par frottis cervico-utérin (FCU), définie comme un frottis en trois ans, est basée sur les données de l'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie chez les femmes de 25 à 65 ans.

Les dernières données d'évolution disponibles¹⁹, transmises par l'InVS avant publication par la DGS/ DRESS, indiquent un léger accroissement des taux de dépistage entre 2004-2006 et 2005-2007 pour toutes les classes d'âge.

¹⁹ DRESS. L'état de santé de la population en France - Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique - Rapport 2011 (CONFIDENTIEL- en cours de publication).

Globalement, 58,5% de ces femmes étaient dépistées par FCU pour la période 2007-2009 contre 57,0% pour la période 2004-2006.

Tableau 5 : Taux de dépistage du cancer du col par frottis cervico-utérin chez les femmes de 25 à 65 ans pour les périodes 2004-2006 à 2007-2009 (en%) en France métropolitaine

Classe d'âge	2004-2006	2005-2007	2006-2008	2007-2009
25-34 ans	56,3	58,0	58,4	59,6
35-44 ans	65,7	65,3	66,2	67,1
45-54 ans	58,5	58,9	59,0	60,1
55-65 ans	45,6	46,0	46,0	46,4
25-65 ans	57,0	57,4	57,7	58,5

Jusqu'en 2009, seuls 4 départements avaient une organisation de dépistage du cancer du col. En Alsace, où le dépistage a été organisé depuis 1994 dans le Bas-Rhin et en 2011 dans le Haut-Rhin, la couverture du dépistage était respectivement de 71% et 68,5% pour la période 2003-2005²⁰.

Depuis 2010, des expériences pilotes de dépistage organisé ont été lancées dans 13 départements (Haut-Rhin, Bas-Rhin, Isère, Martinique, Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de-Dôme, Cher, Indre-et-Loire, Maine-et-Loire, La Réunion, Val-de-Marne).

Les données sur l'évolution des taux de couverture suite à la mise en place de ces phases pilotes ne sont pas encore disponibles.

5.4. Recommandations 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 du Haut Conseil de la santé publique, à savoir « qu'il n'y a plus lieu de recommander de façon préférentielle l'un des 2 vaccins ».

Demande de données complémentaires :

En 2008, la Commission et le CEPS avaient souhaité que l'ensemble des études d'impact en santé publique mentionnées dans l'avis du Haut conseil de la santé publique (Avis du 14 décembre 2007) soit mis en place en France par le laboratoire.

Ces études devaient notamment documenter l'impact sur l'infection et la morbidité (notamment CIN 2 et 3) de la diffusion de la vaccination compte tenu des changements de comportements vis-à-vis du dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis et des impacts écologiques qui peuvent en découler. Des études épidémiologiques nécessaires pour surveiller et estimer, le cas échéant, le risque d'apparition de maladies auto-immunes ou de toute autre pathologie qui pourrait émerger au décours de la vaccination par CERVARIX devraient également être menées. De même, l'impact de la vaccination sur la prise de risque d'IST et sur le recours au dépistage du cancer du col devait être étudié spécifiquement.

Indépendamment des études de sécurité suivies par l'Afssaps, la Commission constate qu'aucun programme d'études adapté et rigoureux n'a été proposé pour répondre à ces questions.

L'étude proposée par le laboratoire pour étudier l'impact de la vaccination sur les comportements sexuels et vis-à-vis du dépistage était une enquête d'opinion et ne permettait pas de répondre à l'ensemble des questions posées.

Aussi, la Commission demande-t-elle au laboratoire de répondre à la question posée à la fois par le CEPS et par elle-même, quant à l'impact en morbidité (lésions CIN2/3) du programme de vaccination mené en France.

²⁰ Duport N, Haguenoer K, Ancelle-Park R, Bloch J. [Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus – Evaluation épidémiologique des quatre départements « pilotes »](#). InVS, 12 juin 2007: 32 pages

Un état des lieux actualisé des données épidémiologiques françaises disponibles auprès des structures publiques impliqués dans la politique de prévention du cancer du col en France (épidémiologie des lésions précancéreuses et cancéreuses, recours au dépistage,) devra être réalisé par le laboratoire.

L'impact de la vaccination pourra être estimé à partir des données individuelles indirectement recueillies par le laboratoire auprès des patientes, prescripteurs ou caisses de sécurité sociale (statut vaccinal) et des structures de dépistage organisé ou des Centres Régionaux de Regroupement Informatique et Statistique en Anatomie et Cytologie Pathologiques (CRISAP) ou des registres de cancers.

En parallèle, la Commission demande à ce que des données épidémiologiques actualisées et d'utilisation en vie réelle soient intégrées dans une modélisation de qualité adaptée au contexte français, afin de répondre aux questions sur l'impact économique et populationnel du programme de vaccination contre les HPV.

A la demande de la DGS, la Commission souhaite être destinataire, dans un délai de trois mois à compter de la date de réception de l'avis définitif, du nouveau protocole d'étude prévu par le laboratoire pour estimer l'impact du vaccin sur la morbidité, ainsi que de la proposition de structure du modèle, susceptible de répondre à ses questions sur l'impact économique et populationnel du programme de vaccination contre les infections à HPV.

Annexe 1 : Epidémiologie

Annexe 2 : Bilan du suivi de pharmacovigilance des vaccins anti-HPV

Annexe 1 : Epidémiologie

L'incidence du cancer invasif du col de l'utérus en France, est estimée à 2 810 nouveaux cas par an (projections InVS 2011²¹). Il est ainsi le 10^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme. Le nombre de décès par cancer du col de l'utérus est estimé à 998 en 2011, ce qui le place au 13^{ème} rang des décès par cancer chez la femme en 2011.

Données mentionnées dans l'AMM européenne 2010 :

Les HPV de types 16 et 18 sont estimés responsables d'environ 70% des cancers du col de l'utérus, ils prédominent dans les lésions sévères :

- 80% des adénocarcinomes in situ (AIS) ;
- 45-70% des lésions précancéreuses de haut grade du col de l'utérus (CIN2/3) ;
- 25% des lésions précancéreuses de bas grade du col de l'utérus (CIN 1).

- Europe : les données de la littérature les plus récentes sur la distribution des génotypes des HPV, en particulier la méta-analyse de Sanjose et coll²² dans les cancers invasifs

(2 058 patients), montrent par ordre décroissant la prévalence suivante au niveau de l'Europe :

- . HPV 16 (66%),
- . HPV 18 (7%)
- . HPV 33 (6%),
- . HPV 45 (4%)
- . HPV 31 (3%).

- France selon la publication ci-après référencée, la distribution des génotypes d'HPV 16,18, 33, 45, 31 en France selon le type de lésion du col de l'utérus est la suivante²³ :

Cancer du col (516 cas)	Lésions de haut grade (CIN 2/3) (493 cas)	Lésions de bas grade (397 cas)
HPV 16 (73%)	HPV 16 (62%)	HPV 16 (21%)
HPV 18 (19%)	HPV 18 (4%)	HPV 18 (8%)
HPV 33 (4%)	HPV 33 (12%)	-
HPV 45 (3%)	-	-
HPV 31 (7%)	HPV 31 (15%)	HPV 31 (7%)

La part des cancers liés à ces génotypes reste cependant à modérer du fait du nombre d'infections multiples qui rend difficile l'attribution de tel ou tel génotype à un cancer donné. Les infections multiples sont rarement détaillées dans les études publiées

- France selon l'annuaire statistique de l'OMS²⁴ :

Cancer du col	Lésions de haut grade (CIN 2/3)	Lésions de bas grade
HPV 16 (60,7%)	HPV 16 (59,2%)	HPV 16(19,2%)
HPV 18 (14,9%)	HPV 18 (4,2%)	HPV 18(5,7%)
HPV 33 (3,3%)	HPV 33 (10,7%)	HPV 33 (4%)
HPV 45 (2,9%)	-	-
HPV 31 (3,8%)	HPV 31 (13,3%)	HPV 31 (5,4%)

²¹ Hospices civils de Lyon / Institut de veille sanitaire / Institut national du cancer / Francim / Institut national de la santé et de la recherche médicale. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Juin 2011. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers> [Accès le 21 10 2011].

²² Sanjose S, on behalf of the Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. 2010;11(11): 1048-56. Epub 2010 Oct 15.

²³ Jacquard AC, Denis D, Prétet JL et al, Distribution des génotypes de papillomavirus humain (HPV) dans les lésions génitales en France : études EDiTH, BEH 2009;29, 313-7

²⁴ <http://apps.who.int/hpvcntr/statistics/dynamic/ico/DataQuerySelect.cfm>

Annexe 2 : Bilan de suivi de pharmacovigilance des vaccins anti-HPV (CNPV du 22 novembre 2011, AFSSAPS)

La Commission nationale de Pharmacovigilance a pris connaissance du bilan actualisé des données de pharmacovigilance des vaccins antipapillomavirus humain (anti-HPV) recueillies dans le cadre du suivi national assuré par les CRPV de Bordeaux et de Lyon. Par ailleurs, les résultats de deux études pharmacoépidémiologiques évaluant le risque d'affections auto-immunes après vaccination anti-HPV ont également été présentés.

L'analyse des données de pharmacovigilance rapportées à mi-septembre 2011 par le CRPV de Bordeaux ainsi que celle des cas de grossesse exposée à fin mai 2010 par le CRPV de Lyon, n'ont identifié aucun nouveau signal concernant la sécurité de ces vaccins, après administration de plus de 4 millions de doses de vaccins anti-HPV.

L'éventualité d'une majoration du risque de survenue de diverses maladies auto-immunes après vaccination anti-HPV a été examinée à partir des données de deux études épidémiologiques réalisées en France. Les résultats préliminaires de ces études sont concordants et ne montrent pas d'association significative entre cette vaccination et le risque de ces maladies auto-immunes. La puissance de ces deux études (une étude de cohorte « vaccinées/non vaccinées » réalisée par l'AFSSAPS à partir de la base de données SNIIRAM [Système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie], et une étude cas-témoins réalisée par la société LA SER et menée à partir des données du réseau d'études pharmaco-épidémiologique PGRx-maladies auto-immunes) a été jugée suffisante par les membres de la CNPV pour valider leur pertinence.

Ces résultats sont concordants avec les données de surveillance internationales et les résultats d'études épidémiologiques réalisées dans d'autres pays.

Compte-tenu de l'ensemble de ces données, les membres de la CNPV ont adopté à l'unanimité les propositions suivantes :

1. Rappel des recommandations pratiques aux médecins-vaccinateurs afin de minimiser le risque d'accident traumatique consécutif à la survenue d'une syncope vasovagale après vaccination, effet indésirable fréquemment rapporté dans le bilan de pharmacovigilance. **Ces recommandations consistent en une vaccination du sujet en position allongée ou de relaxation, et une surveillance de 15 mn après vaccination.**
2. Harmonisation des sections 4.8 « Effets indésirables » des deux vaccins²⁵.
3. Maintien d'un suivi renforcé de pharmacovigilance **ciblé sur les affections auto-immunes.**
4. Poursuite des études pharmaco-épidémiologiques dont l'étude de cohorte « vaccinées/nonvaccinées » selon une périodicité à déterminer ultérieurement.

²⁵ Afin que les éléments d'information du résumé des caractéristiques du produit des deux vaccins soient présentés de façon similaire et soient ainsi rendus « plus lisibles » pour les prescripteurs.