

## AVIS

### relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus humains Cervarix®

20 février 2014

Le vaccin Cervarix® (GlaxoSmithKline) a obtenu le 18 décembre 2013 une modification d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) autorisant l'administration du vaccin en deux doses espacées de six mois chez les jeunes filles âgées de 9 à 14 ans révolus. Ces données amènent à réétudier les recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus (HPV) chez les jeunes filles.

Le Haut Conseil de la santé publique s'est autosaisi afin d'analyser les nouvelles données concernant ce vaccin et de voir s'il y a lieu de modifier les recommandations vaccinales existantes [1,2].

#### Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération

##### ➤ Les données préliminaires suggérant la possibilité d'utiliser un schéma simplifié

A partir de l'essai clinique mené au Costa Rica avec le vaccin bivalent Cervarix®, une étude en sous-groupe s'est attachée à comparer l'efficacité de ce vaccin chez les personnes âgées de 18 à 25 ans ayant reçu le schéma vaccinal complet à celle observée chez les femmes n'ayant reçu que deux ou une dose de vaccin : 5 967 femmes ont reçu trois doses (2 957 vaccin HPV *versus* 3 010 vaccin contrôle), 802 ont reçu deux doses (422 HPV *versus* 380 contrôle) et 384 ont reçu une dose (196 HPV *versus* 188 contrôle) [3]. L'efficacité protectrice vis-à-vis de l'acquisition d'une infection persistante à HPV 16 ou 18 durant au moins 10 mois était de 80,9 % (IC 95%, 71,1 %-87,7 %) pour trois doses, 84,1 % (IC95%, 50,2 %-96,3 %) pour deux doses et 100 % (IC 95%, 66,5 %-100 %) pour une dose. Si l'interprétation de l'efficacité à une dose doit être faite avec précaution vu le faible nombre de femmes concernées, cette étude suggère que quatre ans après l'initiation de la vaccination, un schéma vaccinal à deux doses peut conférer une protection équivalente à celle conférée par l'administration de trois doses.

A partir des mêmes données de cet essai clinique et dans cette même population, Safaeian et al. [4] ont comparé les taux d'anticorps anti HPV 16 et anti HPV 18 après infection naturelle (femmes séropositives avant vaccination) et après vaccination. Quatre ans après la vaccination, 100 % des femmes vaccinées (avec trois doses, deux doses ou une dose) présentaient encore des anticorps. Les taux d'anticorps anti HPV 16 et 18 après vaccination (moyenne géométrique des titres) étaient respectivement au moins 24 et 14 fois plus élevés que ceux observés après infection naturelle parmi les femmes ayant reçu deux doses (et 9 et 5 fois plus élevé chez les femmes ayant reçu une dose), laissant présager une protection à long terme avec un nombre de doses inférieur à trois.

##### ➤ Les études déposées dans le cadre du dossier d'AMM Cervarix® [5]

Dans des essais cliniques en cours (HPV-070 et HPV-048) réalisés chez des jeunes filles âgées de 9 à 14 ans recevant Cervarix® selon un schéma en deux doses (0, 6 mois) et des jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans recevant Cervarix® selon le schéma standard en trois doses (0, 1, 6 mois), toutes les jeunes filles ont présenté une séroconversion aux deux types d'HPV 16 et 18 après la seconde dose (au 7<sup>e</sup> mois). La réponse immunitaire après deux doses chez des jeunes filles âgées de 9 à 14 ans a été non inférieure à la réponse après trois doses chez des femmes âgées de 15 à 25 ans. L'une de ces études a fait l'objet d'une publication [6].

➤ **Le nouveau libellé d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) du vaccin Cervarix® [5]**

L'étude réalisée au Costa Rica [3] porte sur des femmes de âgées de 18 à 25 ans et un délai de 5 à 7 mois n'a probablement pas été ménagé entre les deux doses chez les personnes qui n'ayant pas complété leur vaccination n'ont reçu que deux doses. L'AMM a été accordée pour un schéma vaccinal à deux doses limité aux personnes vaccinées entre 9 et 14 ans, en cohérence avec les études développées pour cette demande de variation et du fait d'une démonstration antérieure d'une meilleure immunogénicité du vaccin lorsqu'il est administré chez des jeunes filles plus jeunes [2]. Par ailleurs, selon l'AMM, les deux doses doivent être espacées d'un délai de 5 à 7 mois.

**En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique**

- rappelle que, conformément à l'avis du 28 septembre 2012 et selon le calendrier vaccinal en vigueur, la vaccination contre les infections à papillomavirus est recommandée chez les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage limité à l'âge de 19 ans révolus ;
- recommande que :
  - les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus pour lesquelles le vaccin Cervarix® a été choisi pour la vaccination HPV, soient vaccinées selon un schéma à deux doses espacées de six mois ;
  - pour les jeunes filles âgées de 15 à 19 ans révolus le schéma à trois doses soit maintenu ;
  - pour les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus ayant déjà initié leur vaccination avec le vaccin Cervarix® et ayant reçu deux doses dans un délai inférieur à cinq mois, une troisième dose de vaccin Cervarix® soit administrée cinq mois après la deuxième dose.  
Si les deux premières doses ont été administrées avec un délai supérieur ou égal à cinq mois, ces jeunes filles sont considérées comme complètement vaccinées.

*Le CTV a tenu séance le 6 février 2014 : 13 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 13 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

*La CSMT a tenu séance le 20 février 2014 : 10 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 10 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

**Références**

[1] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans. 17 décembre 2010, 15 p.

Disponible sur [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20101217\\_ppmvjf1423.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20101217_ppmvjf1423.pdf) (consulté le 20/01/2014).

[2] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles du 28 septembre 2012, 7 p.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa> (consulté le 20/01/2014).

[3] Kreimer AR, *et al.* Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(19): 1444-51.

[4] Safaeian M, *et al.* Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; 6(11): 1242-50.

[5] European Commission Community Register of medicinal products for human use. AMM 18.12.13

Disponible sur [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131218127592/anx\\_127592\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131218127592/anx_127592_fr.pdf) (consulté le 20/01/2014).

[6] Romanowski B, *et al.* Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule. Results from a randomized study. *Human Vaccine* 2011; 7: 1374-86.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 20 février 2014

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)