



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

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)
- des 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/ou18 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 27^{ème} mois.

Critère principal d'efficacité :

Prévention des infections incidentes¹ du col de l'utérus associées aux papillomavirus de type 16 et/ou 18 entre le 6^{ème} et le 18^{ème} mois chez des femmes non infectées à l'inclusion (test ADN négatif et séronégatives)

Critères secondaires, notamment :

Prévention des infections persistantes² entre le 6^{ème} et le 27^{ème} 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 6^{ème} et le 27^{ème} mois (Résultats en population ITT)

	Type de HPV	N/n		Efficacité	
		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.

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

² 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)

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, 1 et 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/ou 18 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 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 :

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 / population TVC-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/ou18 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 7ème mois et diminuait ensuite pour atteindre un plateau du 18^{ème} jusqu'à la fin du suivi au 64ème 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 7ème 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 16et/ou18 et de génotype16.
- 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 2007

◆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.

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)³, 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.

³ Guilbert P, Gautier A. Baromètre Santé 2005. INPES

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.