



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

1<sup>er</sup> février 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 11 juillet 2007 (JO du 11 juillet 2007)

**GARDASIL**

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

**GARDASIL**

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

**Laboratoires SANOFI PASTEUR MSD**

Vaccin contre le papillomavirus

Code ATC : J07BM01

Liste I

Date de l'AMM : 29 septembre 2006 (Procédure centralisée) - Rectificatif 18 août 2010 et Rectificatif 1er août 2011

Motifs de la demande :

- Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux
- Suite au dépôt de nouvelles données 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
- 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 l'extension d'indication : « lésions génitales précancéreuses du vagin »

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 6, 20 microgrammes

Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 11, 40 microgrammes

Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 16, 40 microgrammes

Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 18, 20 microgrammes

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

### 1.2. Indications<sup>1</sup>

« Gardasil est un vaccin indiqué à partir de 9 ans pour la prévention des :

- lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV).
- verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques
- Gardasil doit être utilisé sur la base des recommandations officielles ».

### 1.3. Posologie

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

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

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

Population pédiatrique : Gardasil n'a pas été utilisé chez les enfants de moins de 9 ans.

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

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

<sup>1</sup> À noter que le RCP de GARDASIL du 1<sup>er</sup> août 2011 mentionne dans la rubrique 5.1 des indications qui ne sont pas prises en compte à ce jour par le HCSP chez les femmes de 24 à 45 ans et chez les hommes de 16 à 26 ans (verruës génitales).

## 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

J07BM01 : Papillomavirus (type 6, 11, 16, 18) recombinant

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicament non strictement comparable :

CERVARIX vaccin papillomavirus humain types 16 et 18 recombinant adsorbé

Contrairement à GARDASIL, CERVARIX n'inclut que 2 génotypes dans sa composition et n'est pas indiqué dans la prévention des lésions vulvaires et vaginales précancéreuses et la prévention des verrues génitales externes.

### 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 18 avril 2007) :**

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

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

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

Compte tenu, d'une part :

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

d' autre part :

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

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

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

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

### 4.1. Efficacité préventive

Les nouvelles données disponibles portent sur les données d'efficacité après un suivi médian de 3,6 ans des 4 études cliniques contrôlées randomisées en double aveugle versus placebo, chez des jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans :

- . 2 études de phase II (étude 005 – étude 007)
  - . 2 études de phase III (étude 013 – étude 015)
- Etude 005 (phase II) évaluant la réduction du risque de survenue des infections persistantes dues au papillomavirus de type 16 (N=2 409).
  - Etude 007 (phase II) : évaluant la réduction du risque de survenue des infections persistantes, des dysplasies du col de tous grades (CIN1 à CIN3), AIS (adénocarcinomes endo-cervicaux in situ) et/ou des cancers du col de l'utérus, des lésions génitales externes : verrues génitales externes, dysplasies de la vulve, des dysplasies vaginales, et/ou des cancers vaginaux ou vulvaires dues aux papillomavirus de type 6, 11,16 et/ou 18 (N=1 158).
  - Etude 013 (phase III) : évaluant la réduction du risque de survenue des dysplasies du col de l'utérus de tous grades (CIN1 à CIN3), AIS ou d'un cancer du col de l'utérus, des dysplasies de la vulve et du vagin VIN1, VIN2, VIN3, VaIN1, VaIN2, VaIN3, des cancers vulvaires, des cancers vaginaux ou des verrues génitales dus à l'infection par les papillomavirus de type 6,11, 16 et/ou 18 (N= 5 455 femmes).
  - Etude 015 (phase III) : évaluant la réduction du risque de survenue des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN2, CIN3) ou AIS ou d'un cancer du col de l'utérus dus à l'infection par les papillomavirus de type 16 ou 18 (N=12 167 femmes).

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

- des infections persistantes à 12 mois dues au HPV (Human Papillomavirus) de type 16, soit présence d'un même type de HPV sur 2 prélèvements cervico-utérins à 12 mois d'intervalle au moins (Etude 005),
- des infections persistantes dues aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 (Etude 007),
- des dysplasies du col de l'utérus (ou néoplasies intra-épithéliales du col de l'utérus) CIN 1/2/3, des dysplasies de la vulve et du vagin VIN 1/2/3 et VaIN 1/2/3 et des verrues génitales dus aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 (Etudes 007 et 013),
- de dysplasies de haut grade du col de l'utérus ou néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN 2/3) et AIS dus aux HPV de types 16 ou 18 prouvés histologiquement (Etude 015).

L'efficacité de GARDASIL a été évaluée à partir des données combinées des 4 études à 2 ans de suivi (analyse intermédiaire) et en fin d'étude après un suivi médian de 3,6 ans.

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

- la population per protocole,
- les populations en intention de traiter :
  - les femmes non infectées par un ou plusieurs des types de papillomavirus ciblés par le vaccin et ayant reçu au moins 1 injection (**MITT2**)
  - femmes infectées ou non à l'inclusion par un ou plusieurs types de papillomavirus du vaccin et ayant reçu au moins 1 injection (**MITT3**). 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 (**RMITT2**). Cette population est proche de la population à vacciner.

Les résultats d'efficacité sont exprimés en termes de réduction du risque relatif de survenue des lésions génitales précancéreuses et des verrues génitales.

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

Le terme "lésions génitales précancéreuses du col de l'utérus, de la vulve et du vagin" correspond aux néoplasies cervicales intra-épithéliales de haut grade (CIN 2/3), aux néoplasies vulvaires intra-épithéliales de haut grade (VIN 2/3) et aux néoplasies vaginales intra-épithéliales de haut grade (VaIN 2/3).

Seules seront examinées ci-après les données des études réalisées dans les populations recommandées par le HCSP à savoir les jeunes filles âgées de 14 ans et jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans.

### **Efficacité préventive vis-à-vis des HPV 6/11/16/18**

Les résultats de l'efficacité préventive de l'analyse finale sont mentionnés avec un rappel des résultats à 2 ans de l'analyse intermédiaire, lorsque les données de l'analyse intermédiaire étaient disponibles.

#### **1- Population per protocole**

Cette population a inclus des femmes non infectées à l'inclusion par un ou plusieurs types de papillomavirus ciblés par le vaccin et pendant les 7 mois suivant la première injection (sérologie anti-HPV négative à J1, PCR négative) et ayant reçu les 3 injections.

Tableau 1 : Efficacité contre les lésions précancéreuses du col de l'utérus (CIN2/3 ou AIS – CIN3 ou AIS) associées aux papillomavirus de type 16 et/ou 18 (Population per protocole) en fin d'étude :

Critères d'efficacité	GARDASIL	Placebo	% Efficacité à 2 ans [IC à 95%]	GARDASIL	Placebo	% Efficacité à 3,6 ans [IC à 95%]
	Nombre de cas Nombre de sujets*	Nombre de cas Nombre de sujets*		Nombre de cas Nombre de sujets*	Nombre de cas Nombre de sujets*	
CIN 2/3 ou AIS associés aux HPV de types 16/18	0 8487	53 8460	100,0 [92,9 - 100,0]	2** 8493	112 8464	98,2 [93,5 - 99,8]
CIN 3 associés aux HPV de types 16/18	0 8487	29 8460	100 [86,5 - 100,0]	2** 8493	64 8464	96,9 [88,4 - 99,6]
AIS associés aux HPV de types 16/18	0 8487	6 8460	100 [14,8 - 100,0]	0 8493	7 8464	100 [30,6 - 100,0]

\*Nombre de sujets avec au moins une visite de suivi après le 7<sup>ème</sup> mois

\*\*Sur la base de résultats de virologie, un cas de CIN 3 chez une patiente infectée de façon chronique par HPV 52 semble être dû à HPV 52. HPV 16 n'a été retrouvé que dans 1 prélèvement sur 11 (au mois 32,5) et n'a pas été détecté dans la pièce de conisation à l'anse diathermique. Dans le second cas de CIN 3 observé chez une patiente infectée par HPV 51 au Jour 1 (dans 2 prélèvements sur 9), HPV 16 a été détecté dans une biopsie au mois 51 (dans 1 prélèvement sur 9) et HPV 56 a été détecté (dans 3 prélèvements sur 9) au mois 52 (dans 1 prélèvement sur 9) dans la pièce de conisation à l'anse diathermique.

Note: Les valeurs et les intervalles de confiance sont ajustés par personne-années à risque.

L'efficacité sur la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus (CIN2/3 ou AIS) associées aux papillomavirus de type 16 et/ou 18 a été en fin d'étude de 98,2% (IC à 95% : [93,5 – 99,8]) versus 100% (IC à 95% : [92,9 - 100,0]) à 2 ans de suivi (cf. tableau 1)

L'efficacité en prévention des lésions précancéreuses vulvaires (VIN2/3) associées aux HPV de types 6, 11,16 et 18 a été en fin d'étude de 100% (IC à 95% : [67,2 – 100]) versus 100% (IC à 95% : [41,4-100]) à 2 ans de suivi.

L'efficacité en prévention des lésions précancéreuses vaginales (VaIN 2/3) associées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 a été en fin d'étude de 100% (IC à 95% : [55,4 – 100]). Cette indication n'avait pas été retenue dans l'analyse initiale.

L'efficacité en prévention des verrues génitales associées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 a été en fin d'étude de 99,0% (IC à 95% : [96,2 - 99,9]) versus 98,9% (IC à 95% : [93,7- 100]) à 2 ans de suivi.

Par ailleurs, dans un sous-groupe de l'étude 013 incluant 3 578 femmes âgées de 16 à 24 ans, l'efficacité en fin d'étude sur la prévention des infections persistantes à 6 mois dues au HPV de type 16 a été de 98,7% (IC à 95% : [95,1 – 99,8]) et dues au HPV de type 18 de 100,0% (IC à 95% : [93,2 – 100,0]) et à 12 mois pour les infections dues au HPV de type 16 de 100,0% (IC à 95% : [93,9 – 100,0]) et dues au HPV de type 18, de 100,0% (IC à 95% : [79,9 – 100,0]).

L'efficacité de GARDASIL en prévention des CIN de grades 1, 2, 3 ou des AIS associés aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 a été de 96,0% (IC à 95% : [92,3 - 98,2]).

L'analyse des résultats en fin d'étude a confirmé l'efficacité de GARDASIL en prévention des maladies dues à chacun des quatre types d'HPV ciblés par le vaccin dans la population per protocole.

## 2- Population MITT2

Cette population a inclus des femmes non infectées (sérologie anti-HPV négative à J1, PCR négative) par un ou plusieurs des types de papillomavirus ciblés par le vaccin et ayant reçu au moins 1 injection.

L'efficacité en fin d'étude en prévention :

- des lésions précancéreuses du col de l'utérus (CIN 2/3 ou AIS) associées aux papillomavirus de type 16 et/ou 18 a été de 97,4% (IC 95% : [93,3- 99,3]) versus 98,8% (IC à 95% : [92,9-100]) à 2 ans de suivi
- des lésions précancéreuses vulvaires (VIN2/3) associées aux HPV de types 6, 11,16 et 18 a été de 96%( IC à 95% : [75,4-99,9]) versus 100% (IC à 95% : [78,5-100]) à 2 ans de suivi
- des lésions précancéreuses vaginales (VaIN 2/3) associées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 a été de 100% (IC à 95% : [63,8-100])
- des verrues génitales était de 96% (IC à 95% : [92,6-98,1]) versus 93,4% (IC à 95% : [87-97]) à 2 ans de suivi.

## 3- Population MITT3

Cette population, proche de la population générale des femmes de 15 à 25 ans, a inclus les femmes infectées ou non à l'inclusion par un ou plusieurs types de papillomavirus du vaccin (sérologie positive ou négative/ PCR positive ou négative) et ayant reçu au moins 1 injection.

Tableau 2 : Efficacité contre les lésions précancéreuses du col de l'utérus (CIN 2/3 ou AIS – CIN 3 ou AIS) associées aux papillomavirus de type 16 et/ou 18 en fin d'étude

Critères d'efficacité	Gardasil	Placebo	Efficacité** à 2 ans % [IC à 95%]	Gardasil	Placebo	Efficacité** en fin d'étude % [IC à 95%]
	$\frac{\text{Nombre de cas}}{\text{Nombre de sujets}^*}$	$\frac{\text{Nombre de cas}}{\text{Nombre de sujets}^*}$		$\frac{\text{Nombre de cas}}{\text{Nombre de sujets}^*}$	$\frac{\text{Nombre de cas}}{\text{Nombre de sujets}^*}$	
CIN 2/3 ou AIS associés aux HPV de types 16 ou 18	$\frac{122}{9831}$	$\frac{201}{9896}$	39,0 [23,3 - 51,7]	$\frac{146}{9836}$	$\frac{303}{9904}$	<b>51,8</b> <b>[41,1 - 60,7]</b>
CIN 3 associés aux HPV de types 16/18	$\frac{83}{9831}$	$\frac{127}{9896}$	34,3 [12,7 - 50,8]	$\frac{103}{9836}$	$\frac{191}{9904}$	<b>46</b> <b>[31,0 - 57,9]</b>
AIS associés aux HPV de types 16/18	$\frac{5}{9831}$	$\frac{11}{9896}$	54,3 [<0 - 87,6]	$\frac{6}{9836}$	$\frac{15}{9904}$	<b>60</b> <b>[&lt;0 - 87,3]</b>

\*Nombre de sujets avec au moins une visite de suivi après 30 jours après le Jour 1.

\*\*Le pourcentage d'efficacité est calculé à partir des protocoles combinés.

Les valeurs et les intervalles de confiance sont ajustés par personne-année à risque.

Dans la population des études 005, 007, 013 et 015, l'efficacité en fin d'étude de GARDASIL a été, sur la prévention :

- des lésions précancéreuses du col de l'utérus (CIN2/3 ou AIS) associées aux papillomavirus de type 16 et/ou 18 de 51,8% (IC à 95% : [41,1 - 60,7]) versus 39% (IC à 95% : [23,3 -51,7]) à 2 ans de suivi (cf. tableau 2)
- des lésions précancéreuses vulvaires (VIN 2/3) associées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 de 73,3% (IC à 95% : [40,3 - 89,4]) versus 68,1% (IC à 95% : [22,7-88,5]) à 2 ans de suivi
- des lésions précancéreuses vaginales (VaIN 2/3) associées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 de 85,7% (IC à 95% : [37,6 - 98,4])
- des verrues génitales associées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 de 80,3% (IC à 95% : [73,9 - 85,3]) versus 68,5% (IC à 95% : [57,5- 77,0]) à 2 ans de suivi.

### **Efficacité croisée, préventive vis-à-vis des HPV oncogènes non vaccinaux**

L'efficacité de GARDASIL en prévention des CIN 2/3 ou AIS dus à 10 types d'HPV non ciblés par le vaccin (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) et structurellement apparentés aux HPV de type 16 ou 18, a été évaluée à partir des données combinées des 2 études de Phase III (N=17 599) après un suivi médian de 3,6 ans (fin d'étude).

Les études n'avaient pas la puissance nécessaire pour évaluer séparément l'efficacité contre les maladies dues à un type d'HPV donné.

L'analyse principale a été réalisée dans la population MITT2 chez des femmes négatives vis-à-vis du type analysé, mais qui pouvaient être positives pour d'autres types d'HPV (96% de la population totale).

L'EMA a souligné que « l'infection persistante » peut être utilisée comme marqueur intermédiaire de cancer du col de l'utérus 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 et par ailleurs que les types d'HPV 16 et 18 sont les plus oncogènes.

Tableau 3 : Efficacité vaccinale sur les CIN 2/3 ou AIS et les infections persistantes à 6 et 12 mois associés à HPV 31 dans la population MITT2 en fin d'étude

Sérotype HPV	% Efficacité sur les CIN 2/3 ou AIS [IC à 95%]	% Efficacité sur les infections persistantes à 12 mois [IC à 95%]	% Efficacité sur les infections persistantes à 6 mois [IC à 95%]
HPV 31	55,6 [26,0-74,1]	36 [0,2-59,4]	49,0 [30,0-63,1]

L'efficacité en prévention des lésions précancéreuses CIN 2/3 ou AIS a été établie uniquement pour le HPV de type 31 parmi les 10 types d'HPV non vaccinaux testés.

L'efficacité préventive n'a pas été démontrée pour les autres types d'HPV non vaccinaux testés (notamment HPV 33 et HPV 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.

### **Efficacité préventive globale**

L'impact de GARDASIL sur le risque global de survenue d'une maladie du col de l'utérus (quel que soit le type d'HPV dans la lésion) a été évalué à partir de 30 jours après la première dose au cours des deux études cliniques de phase III (études 013 et 015) incluant 17 599 femmes.

La population RMITT2 a inclus les femmes non infectées par les 14 types de HPV testés (frottis négatif, sérologie anti-HPV négative aux types vaccinaux à J1, PCR négative aux 14 types d'HPV) et ayant reçu au moins 1 injection (1 dose du vaccin).

Cette population n'avait pas été analysée lors de l'analyse intermédiaire à 2 ans car seules les données d'infection aux types d'HPV vaccinaux étaient disponibles. Les données d'infection aux 10 types non vaccinaux ont été analysées en particulier pour évaluer l'efficacité en protection croisée. Cette population est la plus proche de la population des jeunes filles à vacciner selon les recommandations du HCSP.



Dans la population RMITT2, l'administration du vaccin a réduit l'incidence des CIN 2/3 ou des AIS dus aux types d'HPV ciblés ou non par le vaccin de 42,7% (IC à 95% : [23,7 - 57,3]) et les verrues génitales de 82,8% (IC à 95% : [74,3 - 88,8]) en fin d'étude.

Dans la population MITT3, des femmes infectées ou non à l'inclusion par un ou plusieurs types de papillomavirus inclus dans le vaccin, l'administration du vaccin a réduit l'incidence des CIN 2/3 ou des AIS dus à tout type d'HPV ciblés ou non par le vaccin de 18,4% (IC à 95% : [7,0 - 28,4]) et celle des verrues génitales externes de 62,5% (IC à 95% : [54,0 - 69,5]).

Dans cette population la réduction de l'incidence globale des CIN 2/3 ou des AIS dus à tout type d'HPV et celle des verrues génitales externes ont été plus faibles que celles observées dans la population des femmes naïves d'HPV (RMITT2). Le vaccin n'a pas d'effet sur l'évolution des infections ou des maladies en cours au moment de la vaccination.

Des données complémentaires ont été fournies par le laboratoire. Elles ne sont pas prises en compte par la Commission.

Il s'agit d'une étude publiée<sup>2</sup> de suivi à 8,5 ans (extension de l'étude 005) de l'efficacité vaccinale contre les lésions précancéreuses uniquement associées à l'HPV 16 et de 2 études non publiées :

- une étude scandinave de suivi à long terme (extension de l'étude 015) sur 2 700 femmes vaccinées sur la base des registres cancers (résultats intermédiaires)
- une étude de suivi à long terme (étude 018) d'adolescents âgés de 9 à 15 ans, évaluant la tolérance et l'immunogénicité (étude déposée à l'EMA).

#### **4.2. Impact sur les conisations**

L'impact du vaccin sur les taux de conisation, quels que soient les types d'HPV en cause a été évalué dans les études 007, 013 et 015, incluant un total de 18 150 sujets.

Dans la population RMITT2 des femmes naïves à 14 types d'HPV courants et qui avaient un frottis cervical négatif au Jour 1, GARDASIL a réduit par rapport au groupe placebo la proportion des femmes ayant subi une conisation de 41,9% (IC à 95% : [27,7 - 53,5]) en fin d'étude.

Dans la population MITT3 des femmes infectées ou non à l'inclusion par un ou plusieurs types de papillomavirus inclus dans le vaccin, cette réduction était de 23,9% (IC à 95% : [15,2 - 31,7]).

#### **4.3. Impact de la vaccination par GARDASIL sur les verrues génitales et les lésions précancéreuses CIN2+ en Australie**

Des études observationnelles ont été jointes au dossier évaluant :

- l'impact de la vaccination sur la réduction de l'incidence de cas des verrues génitales
- l'impact de la vaccination sur la diminution des lésions cervicales précancéreuses CIN2/3 chez les jeunes filles de 18 ans, depuis la mise en place du programme vaccinal.

Ces données d'impact de la vaccination HPV en condition réelle d'utilisation du vaccin quadrivalent ont été publiées sur la base de l'expérience de la vaccination HPV en Australie.

En Australie le vaccin HPV quadrivalent a été mis à disposition gratuitement en avril 2007 pour les filles de 12 à 13 ans dans le cadre d'un programme de vaccination scolaire, et pour le rattrapage de la vaccination des filles de 13 à 18 ans. A partir de juillet 2007, le vaccin quadrivalent a été mis à disposition des jeunes femmes jusqu'à 26 ans chez les médecins généralistes et dans les centres de vaccination.

#### Données d'impact sur les verrues génitales

Dans une étude rétrospective comparant la proportion de nouveaux patients consultant pour des verrues génitales dans 8 établissements de santé entre janvier 2004 et décembre 2009, la proportion de nouveaux patients avec des verrues génitales a diminué, elle était de 11,7% en

---

<sup>2</sup> Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP et al., Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine* 2009 ;27(41):5612-9

juillet-décembre 2007 et de 4,8% en juillet-décembre 2009 pour les femmes de moins de 27 ans en 2007 et résidant en Australie (59%, IC 95%: 54-61;  $p < 0,05$ )<sup>3</sup>.

Une étude plus récente conduite dans un dispensaire renforce cette observation<sup>4</sup>.

#### Données d'impact sur les lésions précancéreuses

L'objectif de cette étude était de déterminer l'impact du programme de vaccination HPV quadrivalente sur la survenue des lésions précancéreuses cervicales dans l'état de Victoria en analysant les tendances des anomalies cervicales chez les femmes, avant et après l'introduction du programme de vaccination.

La période « avant » était comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 2003 et le 31 mars 2007 et la période « après » était comprise entre le 1<sup>er</sup> avril 2007 et le 31 décembre 2009.

Le principal résultat était une diminution de l'incidence des lésions cervicales de haut grade chez les jeunes filles de moins de 18 ans passant de 0,80% au cours de la période « avant » à 0,42% pour la période « après ». Chez les femmes âgées de 18-20 ans, la réduction n'était pas significative entre les deux périodes<sup>5</sup>.

Ces études observationnelles ne permettent pas d'attribuer avec certitude ces baisses d'incidence au programme de vaccination.

#### **4.4. Immunogénicité**

##### Rappel :

L'immunogénicité de GARDASIL a été évaluée chez :

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

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

L'immunogénicité et la tolérance ont été démontrées chez les garçons âgés de 9 à 15 ans.

L'efficacité vaccinale chez les filles âgées de 9 à 15 ans a été extrapolée à partir de ces données d'immunogénicité.

##### Nouvelles données :

- Persistance de la réponse immunitaire à GARDASIL dans les études cliniques :  
A la fin des études cliniques de phase III chez les femmes de 16 à 26 ans dans la population per protocole, 90%, 95%, 98% et 60% des sujets ayant reçu GARDASIL, étaient séropositifs aux anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18.
- Etudes de co-administration à d'autres vaccins :  
Les études de co-administration ont montré que l'administration de GARDASIL 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) et tétanique (T) ainsi que coquelucheux [acellulaire] (ca) et/ou poliomyélitique [inactivé] (P).  
Une tendance à une plus faible moyenne géométrique des titres en anticorps anti-HPV a été observée dans le groupe recevant une administration concomitante. La signification clinique de cette observation n'est pas connue.

<sup>3</sup> Donovan *et al.* Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect.Dis* 2011 ; 11: 39-44

<sup>4</sup> Read *et al.* The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. [Sex Transm Infect.](#) 2011 Dec;87(7):544-7. Epub 2011 Oct 4

<sup>5</sup> Brotherton *et al.* Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study *Lancet* 2011; 377: 2085-92

#### 4.5. Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des réactions au site d'injection (77,1% des sujets vaccinés dans les 5 jours suivant chaque dose vaccinale) et des céphalées (16,6% des vaccinés). Ces effets indésirables étaient en général d'intensité légère ou modérée.

Les événements indésirables rapportés pendant les études cliniques et/ou après la mise sur le marché sont mentionnés dans le tableau 4 ci-après.

Tableau 4 : Evénements indésirables rapportés suite à la vaccination par Gardasil pendant les études cliniques et/ou après mise sur le marché :

Classe de Système organe	Fréquence	Effets indésirables Evénements indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Indéterminée	Purpura thrombopénique idiopathique*, adénopathie*
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes*
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Indéterminée	Sensation de vertige <sup>1</sup> *, syndrome de Guillain-Barré*, syncope parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques*
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées
	Indéterminée	Vomissements*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Douleur des extrémités
	Indéterminée	Arthralgies*, myalgies*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Au site d'injection: érythème, douleur, gonflement
	Fréquent	Fièvre Au site d'injection: ecchymose, prurit
	Indéterminée	Asthénie*, frissons*, fatigue*, malaise*

\*Evénements indésirables observés après la mise sur le marché (leur fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

<sup>1</sup> Au cours des essais cliniques, la sensation de vertige a été observée comme un effet indésirable fréquent chez les femmes. Chez les hommes, la sensation de vertige n'a pas été observée à une fréquence supérieure chez les sujets vaccinés par rapport aux sujets ayant reçu le placebo.

Des syncopes ont été parfois associées à une chute et/ou des mouvements tonico-cloniques, ce qui nécessite une surveillance attentive des personnes vaccinées pendant environ 15 minutes après administration du vaccin.

Un troisième bilan du plan de gestion de risques européen et national a été diffusé par l'AFSSAPS le 11 juillet 2011<sup>6</sup>.

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 grossesses exposées 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

<sup>6</sup> <http://www.afssaps.fr/content/search?SearchText=GARDASIL>

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 Commission nationale de pharmacovigilance 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 pharmaco-épidémiologiques.

#### **4.6. Conclusion relative aux nouvelles données disponibles**

L'efficacité vaccinale de GARDASIL en prévention des lésions précancéreuses CIN 2/3 ou des AIS associés aux HPV 16 et/ou HPV 18 évaluée versus placebo lors de l'analyse intermédiaire à 2 ans a été confirmée et maintenue dans l'analyse finale après un suivi médian de 3,6 ans dans toutes les populations analysées notamment :

- dans la population per protocole : 98,2% (IC à 95% : [93,5 - 99,8])
- dans la population des femmes non infectées : 97,4% (IC 95% : [93,3 - 99,3])
- dans la population totale vaccinée avec ou sans infection : 51,8% (IC à 95% : [41,1- 60,7])

Dans la population des femmes non infectées par les 14 types de HPV testés à l'inclusion et ayant reçu au moins 1 injection (population proche de la population cible à vacciner), l'impact global de GARDASIL a réduit l'incidence des CIN 2/3 ou des AIS dus aux types d'HPV ciblés ou non par le vaccin de 42,7% (IC à 95% : [23,7 - 57,3]).

Dans la population des femmes infectées ou non à l'inclusion par un ou plusieurs types de papillomavirus inclus dans le vaccin, l'administration du vaccin a réduit l'incidence des CIN 2/3 ou des AIS dus à tout type d'HPV ciblés ou non par le vaccin de 18,4% (IC à 95% : [7,0 - 28,4]).

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

- des CIN2/3 vis-à-vis des HPV 16/18 observée dans la population totale vaccinée avec ou sans infection : 51,8% (IC à 95% : [41,1- 60,7]) par rapport à celle constatée dans la population per protocole : 98,2% (IC à 95% : [93,5 - 99,8])
- des CIN2/3 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, elle a été de 18,4% (IC à 95% : [7,0 - 28,4]) versus 51,8% (IC à 95% : [41,1- 60,7]).

L'efficacité vaccinale de GARDASIL en prévention des lésions précancéreuses vulvaires associées aux HPV 6, 11, 16, 18 à 2 ans a été confirmée en fin d'étude dans les différentes populations analysées.

L'efficacité vaccinale de GARDASIL en prévention des lésions précancéreuses vaginales associées aux HPV 6, 11, 16, 18 a été démontrée en fin d'étude :

- dans la population per protocole : 100% (IC à 95% : [55,4 – 100])
- dans la population des femmes non infectées : 100% (IC à 95% : [63,8-100])
- dans la population totale vaccinée avec ou sans infection : 85,7% (IC à 95% : [37,6 - 98,4]).

L'efficacité en prévention des verrues génitales externes associées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 évaluée à 2 ans a été confirmée en fin d'étude dans les différentes populations analysées.

Elle a été de 82,8% (IC à 95% : [74,3 - 88,8]) en fin d'étude dans la population proche de la population cible à vacciner.

L'efficacité préventive contre les lésions précancéreuses CIN 2/3 ou AIS a été établie

uniquement pour le HPV de type 31 parmi les 10 types d'HPV non vaccinaux testés. L'efficacité préventive n'a pas été démontrée pour les autres types d'HPV non vaccinaux testés.

Dans la population des femmes qui n'étaient infectées par aucun des 14 types d'HPV testés, GARDASIL a réduit en fin d'étude la proportion des femmes ayant subi une conisation de 41,9% (IC à 95% : [27,7 - 53,5]). Dans la population des femmes infectées ou non à l'inclusion par un ou plusieurs types de papillomavirus inclus dans le vaccin, GARDASIL a réduit en fin d'étude la proportion des femmes ayant subi une conisation de 23,9% (IC à 95% : [15,2 - 31,7]).

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

Chez les femmes de 16 à 26 ans, le plus long suivi de la réponse immunitaire était celui de l'étude 007, où un pic de la moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps anti-HPV 6, 11, 16 et 18 a été observé au 7ème mois. Les MGT ont diminué jusqu'au 24ème mois puis se sont stabilisées jusqu'au 60ème mois (5 ans) au moins. A la fin des études cliniques de phase III chez les femmes de 16 à 26 ans dans la population per protocole, 90%, 95%, 98% et 60% des sujets ayant reçu GARDASIL, étaient séropositifs aux anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18.

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 GARDASIL et le groupe placebo.

Un troisième bilan du plan de gestion de risques européen et national a été diffusé par l'AFSSAPS le 11 juillet 2011<sup>7</sup>. 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 spécifiquement 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 3,6 ans,
- l'immunogénicité dans les populations d'immunodéprimés (étude en cours),
- l'évaluation d'une modification éventuelle de l'écologie virale liée à l'introduction de la vaccination.

---

<sup>7</sup> <http://www.afssaps.fr/content/search?SearchText=GARDASIL>

#### **4.7. Recommandations du Haut Conseil de la santé publique**

En date du 21 octobre 2011<sup>8</sup>, 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% ;
- 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 2010<sup>9</sup>, 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.

---

<sup>8</sup> 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](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20111021_gardasil.pdf)

<sup>9</sup> 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\\_ppmvjf1423.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20101217_ppmvjf1423.pdf)

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 2008<sup>10</sup>, 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.

## 5 DONNEES DE PRESCRIPTION

Selon les données IMS (cumul mobile annuel août 2011), la spécialité GARDASIL a fait l'objet de 720 000 prescriptions dans la majorité des cas (86%) par des médecins généralistes.

<sup>10</sup> 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\\_HPVGrefre.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20080505_HPVGrefre.pdf)

## 6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1. Service médical rendu

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

- la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) 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.
- la prévention des verrues génitales (condylomes acuminés) qui sont des tumeurs bénignes récidivantes ne mettant pas en jeu le pronostic vital.

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

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

#### Intérêt de Santé Publique :

L'incidence du cancer invasif du col de l'utérus en France est estimée à 2 810 nouveaux cas par an (projections InVS 2011<sup>11</sup>). Il est ainsi le 10<sup>ème</sup> 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.

L'épidémiologie des lésions précancéreuses vulvaires et vaginales est peu documentée en France. Leur progression vers un carcinome est rare. Les cancers vulvaires et vaginaux demeurent rares et représentent respectivement 3% et moins de 2% des cancers gynécologiques.

La prévalence et l'incidence des verrues génitales sont difficiles à apprécier. Selon les estimations, en France l'incidence annuelle des condylomes serait de 107 nouveaux cas pour 1000 habitants<sup>12</sup>. Ces lésions, bien que ne mettant pas en jeu le pronostic vital des patients, ont une répercussion importante sur la qualité de vie.

Le fardeau de santé publique représenté par le cancer du col, les lésions précancéreuses vulvaires et du vagin et les verrues génitales 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 2007-2009<sup>13</sup> ce qui reste encore loin, notamment dans certaines catégories socioprofessionnelles, des 80% requis par l'objectif<sup>14</sup>.

<sup>11</sup> 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].

<sup>12</sup> E.Lukasiewicz et al., « Incidence et prise en charge des condylomes acuminés externes en médecine générale », Ann Dermatol Venerol 2002 ; 129 : 991-6

<sup>13</sup> 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).

<sup>14</sup> Objectifs de santé publique. Évaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004. Propositions. HCSP. Avril 2010



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 2009<sup>15</sup>. 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 en 2007).

Compte-tenu du faible taux de couverture vaccinale 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.

Au vu des résultats des études démontrant l'efficacité vaccinale de GARDASIL dans les dysplasies de haut grade du col de l'utérus, les dysplasies de haut grade de la vulve et du vagin et les verrues génitales externes, liées aux papillomavirus de types 6, 11, 16 ou 18 et 31, il est attendu de GARDASIL 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 3,6 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 GARDASIL (CIN 3 et carcinomes in situ) en raison du faible nombre d'évènements observés dans les essais.

Par ailleurs, les données actualisées de tolérance sont rassurantes et ne mettent pas en évidence, après cinq ans de suivi, d'augmentation du risque de maladies auto-immunes entrant dans le cadre des ALD associé à la vaccination anti-HPV<sup>16</sup>.

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)<sup>17</sup> et 20%<sup>18</sup> 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 mis en place.

<sup>15</sup> Fagot J-P, et al . HPV vaccination in France : Uptake, costs and issues for the National Health Insurance. Vaccine 2011 ; 29(19):3610-6.

<sup>16</sup> 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](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b36f1490dfe7b332d99e10795e76444f.pdf) consulté le 19/01/2012.

<sup>17</sup> Prétet J-L et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France : EDITH study. Int. J. Cancer 2008; 122, 428-432.

<sup>18</sup> 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.

Par ailleurs, des modélisations ont été déposées par le laboratoire afin d'estimer l'impact populationnel de la vaccination par GARDASIL 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 vaccinale en France (>70% dans les projections), et les paramètres retenus par le laboratoire pour adapter le modèle dynamique américain<sup>19</sup> à la situation française ne sont pas suffisamment détaillés (par ex : prise en compte ou non de la vaccination des hommes, non recommandée en France). 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 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/InVS<sup>20</sup> 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 de la couverture vaccinale insuffisante 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 GARDASIL 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.

<sup>19</sup> Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine* 2010 28 (42): 6858-6867.

<sup>20</sup> Dervaux B, Lenne X, Lévy-Bruhl D, Kudjawa 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](http://www.invs.sante.fr)

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

Il n'existe pas de moyen de dépistage des lésions vulvaires et vaginales.

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

En conséquence, 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.

## **6.2. Amélioration du service médical rendu**

Compte tenu des nouvelles données, notamment :

- les données d'efficacité préventive à 3,6 ans de suivi médian,
- la capacité à induire une protection croisée vis-à-vis de l'HPV 31,
- l'efficacité démontrée dans la prévention des lésions précancéreuses vaginales,
- les données rassurantes concernant la tolérance,

la Commission estime que GARDASIL conserve une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la stratégie de prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) dues à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains. et dans la prévention des verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques.

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 18 avril 2007 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.

## **6.3. 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 2009<sup>15</sup> 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 disponibles<sup>21</sup>, 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.

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
<b>25-65 ans</b>	<b>57,0</b>	<b>57,4</b>	<b>57,7</b>	<b>58,5</b>

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 2003-2005<sup>22</sup>.

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.

#### 6.4 Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription et à l'inscription dans l'extension d'indication aux lésions génitales précancéreuses du vagin 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 selon les recommandations du HCSP dans le calendrier vaccinal en vigueur.

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 2007, la Commission et le CEPS avaient souhaité que l'ensemble des études d'impact en santé publique mentionnées dans l'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (avis du 9 mars 2007) soit mis en place en France par le laboratoire.

Ces études devaient notamment documenter l'impact sur 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 GARDASIL 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.

<sup>21</sup> [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/etat\\_sante\\_2011.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/etat_sante_2011.pdf)

<sup>22</sup> 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

Les études proposées par le laboratoire sont des enquêtes d'opinion dans un cadre locorégional et des études écologiques faisant appel à des données agrégées d'incidence des lésions précancéreuses et cancéreuses et de couverture vaccinale. Ces études ne permettront pas d'évaluer de façon robuste l'impact de la vaccination.

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.

Un état des lieux actualisé des données épidémiologiques françaises disponibles auprès des structures publiques impliquées 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 2011<sup>23</sup>). Il est ainsi le 10<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> rang des décès par cancer chez la femme en 2011.

L'épidémiologie des lésions précancéreuses vulvaires et vaginales est peu documentée en France. Les lésions cancéreuses vulvaires vaginales sont rares : selon les auteurs, l'incidence des cancers vulvaires chez la femme peut être estimée à 2 pour 100 000 et à 1 pour 100 000 pour les cancers vaginaux. Ils représentent respectivement 3% et moins de 2% des cancers gynécologiques.

L'incidence des verrues génitales peut être estimée entre 300 000 et 600 000, ce qui situe l'infection à HPV en tête des infections sexuellement transmissibles.

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) ;
- environ 70% des lésions précancéreuses de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et du vagin (VaIN 2/3).
- 25% des lésions précancéreuses de bas grade du col de l'utérus (CIN 1).

Les HPV de types 6 et 11 sont responsables d'environ 90% des verrues génitales externes et de 10% 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 coll<sup>24</sup> 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 suivante<sup>25</sup>.

<b>Cancer du col (516 cas)</b>	<b>Lésions de haut grade (CIN 2/3) (493 cas)</b>	<b>Lésions de bas grade (397 cas)</b>
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 difficile 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'OMS<sup>26</sup>

<b>Cancer du col</b>	<b>Lésions de haut grade (CIN 2/3)</b>	<b>Lésions de bas grade</b>
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%)

<sup>23</sup> 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].

<sup>24</sup> 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.

<sup>25</sup> 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

<sup>26</sup> <http://apps.who.int/hpvcntr/statistics/dynamic/ico/DataQuerySelect.cfm>

## Annexe 2 : Bilan du 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 vaccins<sup>27</sup>.
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/non vaccinées » selon une périodicité à déterminer ultérieurement.

---

<sup>27</sup> 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.