

## BON USAGE DU MÉDICAMENT

# Quelle place pour le vaccin Papillomavirus humain (Gardasil®) dans la prévention du cancer du col ?

Gardasil® est le premier vaccin destiné à la prévention des infections par les papillomavirus humains (HPV). Il protège contre les maladies dues aux HPV des types 6, 11, 16 et 18 : dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3), dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et verrues génitales externes (condylomes acuminés). 70 % des cancers du col de l'utérus sont liés à ces virus : leur prévention est attendue, mais non démontrée. Le vaccin ne peut prévenir les 30 % de cancers du col liés à d'autres types d'HPV.

## L'ESSENTIEL

### Un nouveau vaccin qui ne résout pas tout

#### Pour les jeunes filles de 14 ans et pour certaines femmes de 15 à 23 ans

- Le service médical rendu\* (SMR) par Gardasil® est important. Ce vaccin doit être utilisé sur la base des recommandations officielles. En effet, si son efficacité protectrice est démontrée chez les jeunes femmes non infectées par les types d'HPV du vaccin, il ne protège pas les femmes déjà infectées lors de la vaccination.
- Gardasil® apporte une amélioration du service médical rendu\*\* modérée (ASMR III) dans la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve et des verrues génitales externes. Il n'est recommandé que chez les jeunes filles de 14 ans et, en « rat-trapage », chez les jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans n'ayant pas eu de rapports sexuels, ou au plus tard dans l'année suivant leur premier rapport.
- Aucun effet indésirable grave n'a été identifié durant le développement clinique de Gardasil®, mais l'évaluation de son profil de sécurité en conditions réelles d'utilisation s'impose. L'Afssaps a mis en place un plan national de gestion de risque.



#### Le dépistage du cancer du col reste indispensable

- On peut attendre de Gardasil® une réduction de la morbidité à court terme, mais les conséquences à long terme de son utilisation ne sont pas connues :
  - la durée de la protection vaccinale n'est pas connue au-delà de 5 ans ;
  - 30 % environ des cancers du col sont liés à des types d'HPV oncogènes autres que ceux du vaccin. Si les femmes vaccinées se faisaient moins dépister, une augmentation de l'incidence et de la mortalité de ces cancers serait probable.
- Le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin par frottis cervico-vaginaux reste donc nécessaire chez toutes les femmes, vaccinées ou non.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt clinique en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de la Transparence de la HAS évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour être pris en charge par la collectivité.

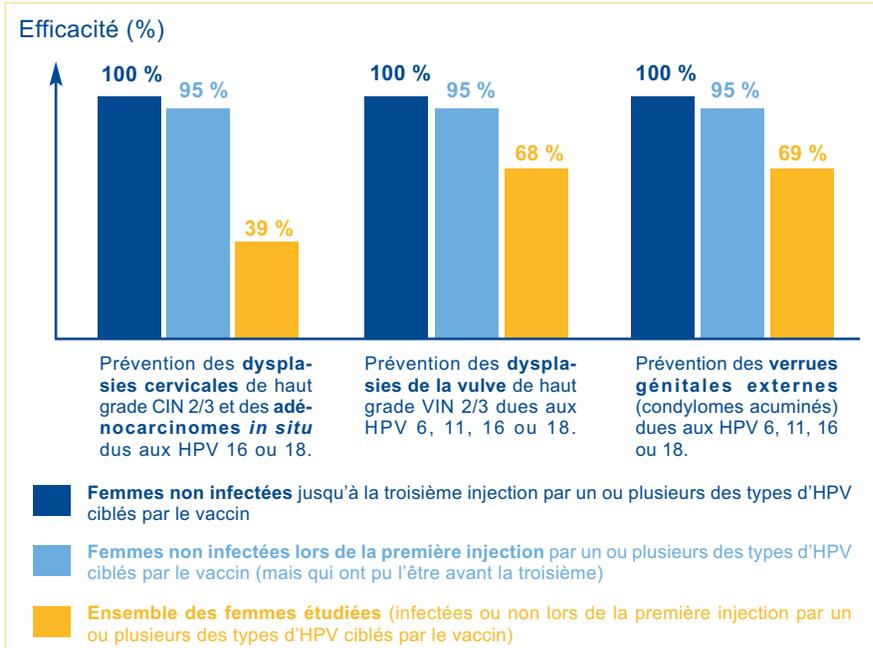
\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

## Cliniquement efficace chez la femme non infectée par le HPV

- Gardasil® est un vaccin recombinant constitué de pseudo-particules virales. Ces pseudo-particules sont des protéines L1 de papillomavirus humain des types 6, 11, 16 et 18, qui induisent une réponse immunitaire.
- **L'efficacité vaccinale de Gardasil® est la meilleure chez les femmes entièrement vaccinées (3 injections) avant d'être infectées par un ou plusieurs des types d'HPV ciblés par le vaccin. Le principe est donc de s'efforcer de vacciner avant le premier rapport sexuel.**
  - L'efficacité de Gardasil® a été évaluée au cours de quatre études cliniques randomisées en double aveugle comparatives au placebo, effectuées au total chez plus de 21 000 jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans.

Les femmes incluses pouvaient être infectées (ou non) par un ou plusieurs types de papillomavirus ciblés par le vaccin. Elles ne devaient pas avoir d'antécédent de lésions malpighiennes intra-épithéliales observées sur frottis ou de dysplasies du col de l'utérus détectées par biopsie. Selon les études, elles ont été suivies en moyenne 27 à 44 mois.

### Efficacité vaccinale évaluée contre placebo (%)



- La prévention du cancer du col n'a pu être évaluée directement lors de ces études. Elle a été évaluée de façon indirecte grâce à l'utilisation d'un marqueur de substitution, la prévention des dysplasies cervicales de haut grade (ou néoplasies intra-épithéliales cervicales) prouvées histologiquement.
- L'extension d'une étude de phase II effectuée chez moins de 1 200 patientes a montré le maintien de l'efficacité vaccinale 4,5 ans après une vaccination complète en trois doses. Des études de suivi à plus long terme chez davantage de patientes sont en cours.
- L'efficacité clinique de ce vaccin n'a pas été évaluée chez les sujets de sexe masculin.
- Le Comité technique des vaccinations et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (avis du 9 mars 2007) ont recommandé de limiter l'utilisation de Gardasil® aux jeunes filles de 14 ans et, en « rattrapage », aux jeunes filles et femmes de 15 à 23 ans n'ayant pas eu de rapports sexuels, ou au plus tard dans l'année suivant leur premier rapport.

## Immunogène chez la jeune femme et chez l'enfant

- L'immunogénicité de Gardasil® a été évaluée contre placebo chez des sujets de sexe féminin, d'une part chez plus de 8 900 femmes âgées de 16 à 26 ans, d'autre part chez plus de 2 000 filles âgées de 9 à 15 ans.

Un mois après la troisième dose, Gardasil® a induit des titres d'anticorps anti-HPV élevés dans tous les groupes d'âge étudiés.

Les réponses anticorps anti-HPV observées au cours du 7<sup>e</sup> mois après le début de la vaccination chez les filles de 9 à 15 ans n'ont pas été inférieures à celles observées chez les femmes de 16 à 26 ans, chez qui l'efficacité vaccinale a été établie au cours des études de phase III. Ces réponses ont permis d'extrapoler aux jeunes filles de 9 à 15 ans les données d'efficacité vaccinale de Gardasil® observées chez les jeunes femmes adultes.

L'immunogénicité du vaccin a également été démontrée chez le jeune garçon, mais l'efficacité clinique de Gardasil® n'a pas été démontrée chez l'homme et la vaccination des sujets de sexe masculin n'est pas recommandée.

- La durée exacte de la protection induite après les trois doses prévues dans le cadre du schéma vaccinal (persistance de l'immunité) n'a pas été établie. En effet, dans les études de phase III, la période d'observation est actuellement limitée à 3 ans chez les jeunes femmes et à 18 mois dans les études chez les adolescentes.

L'existence d'une mémoire immunitaire a été démontrée. Un sous-groupe de vaccinées a reçu une dose supplémentaire de Gardasil® 5 ans après le début de la vaccination et a développé une réponse anamnétique rapide et élevée, avec des taux d'anticorps anti-HPV supérieurs à ceux observés 1 mois après la troisième dose.

## L'effort de dépistage doit être maintenu, y compris chez les femmes vaccinées

- En l'état actuel du dossier, les données suivantes ne sont pas établies :
  - le maintien de l'efficacité vaccinale au-delà de 5 ans (nécessité d'un rappel ?) ;
  - l'efficacité en prévention des cancers du col de l'utérus ;
  - l'immunogénicité dans les populations d'immunodéprimés à haut risque d'infection évolutive à HPV ;
  - l'interaction éventuelle avec d'autres vaccins en cas d'administration simultanée (en dehors du vaccin contre l'hépatite B : l'administration concomitante de Gardasil® et d'un vaccin anti-hépatite B n'a pas modifié la réponse immunitaire vis-à-vis des types d'HPV).
- Le dépistage, qui repose sur un test cytologique, le frottis cervico-vaginal, est un moyen de prévention secondaire efficace des cancers du col de l'utérus. Or, 30 % des cancers du col de l'utérus sont liés à d'autres types d'HPV que ceux ciblés par Gardasil®. Si les femmes vaccinées se faisaient moins dépister, une augmentation de l'incidence et de la mortalité de ces cancers serait probable.
- L'effet préventif de Gardasil® sur les cancers du col ne pourra être démontré qu'à long terme, puisque le délai entre l'infection à HPV et la survenue d'un cancer invasif est de 15 à 25 ans.
- Une couverture optimale de la population féminine par un dépistage organisé des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus sur l'ensemble du territoire reste nécessaire, y compris chez les femmes vaccinées. Des explications adéquates à ce sujet doivent être fournies par le médecin aux jeunes filles et jeunes femmes avant de les vacciner.

## AUTRES CARACTÉRISTIQUES À RETENIR

### ■ Posologie

Le schéma de primovaccination comporte trois doses de 0,5 ml administrées à 0, 2 et 6 mois. Si un autre schéma de vaccination s'avère nécessaire, la deuxième dose doit être administrée au moins 1 mois après la première et la troisième dose au moins 3 mois après la deuxième. Les trois doses doivent être administrées en moins d'1 an.

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

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire (deltoïde ou région antéro-latérale supérieure de la cuisse).

### ■ Précautions d'emploi

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

Par ailleurs, les données précliniques et cliniques disponibles ont conduit à **ne pas recommander la vaccination chez la femme enceinte**, en raison de l'incertitude sur le risque au cours de la grossesse. Il faudra donc s'assurer de l'absence de grossesse avant de commencer la vaccination. – Voir RCP (résumé des caractéristiques produit).

### ■ Contre-indications, interactions

Voir RCP

### ■ Effets indésirables

D'après les données de tolérance disponibles, issues des études cliniques menées durant 24 à 44 mois sur un total de plus de 11 000 sujets exposés au vaccin quadrivalent, le profil de sécurité d'emploi de Gardasil® a été jugé satisfaisant. Des réactions locales au site d'injection ont été observées plus fréquemment que dans le groupe placebo (82,9 % de réactions, dont 4,5 % sévères, contre 73,3 % de réactions, dont 1,9 % sévères). Les cas de fièvre transitoire ont été plus fréquents que sous placebo (11,4 % contre 9,7 %). Peu de sujets (0,2 %) sont sortis d'étude en raison d'effets indésirables.

Ce profil de tolérance est à **confirmer dans les conditions réelles d'utilisation**. En effet, les effectifs des essais ne permettent pas de repérer des effets indésirables dont la fréquence serait inférieure à 1 pour 4 000.

L'Afssaps a donc mis en place **un plan national de gestion de risque** pour détecter et étudier tout signalement d'effet indésirable de ce nouveau vaccin, avec surveillance nationale des risques et suivi du registre national de grossesse. Un comité d'experts cliniciens et épidémiologistes est notamment chargé d'analyser si nécessaire d'éventuels cas de manifestations auto-immunes qui pourraient être déclarés au réseau national des centres de pharmacovigilance et de prévoir la mise en place d'études épidémiologiques en France pour la surveillance de ce vaccin.

### ⚠ Tout nouveau médicament invite à une vigilance accrue sur les effets indésirables.

Pour déclarer un effet indésirable, utilisez la fiche de signalement de pharmacovigilance disponible sur <http://afssaps.sante.fr>. Le résumé des caractéristiques produit (RCP) est également disponible sur le site de l'Agence européenne du médicament (EMA): [www.emea.europa.eu/htms/human/epar/g.htm](http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/g.htm).

### ■ Prix

Présentation	Coût de la vaccination	Remboursement SS
Gardasil® (seringue préremplie - 0,5 ml)	406,77 € (3 x 135,59 €)	65 %

HAS

Validé par la Commission de la Transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la Transparence.

Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Août 2007