

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 mars 2013

CERVARIX suspension injectable, vaccin Papillomavirus Humain [types 16, 18] (recombinant, avec adjuvant, adsorbé) – seringue préremplie 0,5 ml + aiguille

B/1 (CIP : 3400 381 642 3 7)

Laboratoires GLAXOSMITHKLINE

DCI	Papillomavirus (type 16, 18) recombinant
Code ATC (2012)	J07BM02
Motif de l'examen	<ul style="list-style-type: none"> - Modification des conditions d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux suite à l'avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) du 28 septembre 2012 relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) des jeunes filles : <u>Estimation de la taille de la nouvelle population cible</u> - Saisine de la Direction Générale de la Santé et de la Direction de la Sécurité Sociale en date du 8 mars 2013 pour une réévaluation de la population cible.
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	<p>« Prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV).</p> <p>CERVARIX doit être administré selon les recommandations officielles »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 20 septembre 2007 (Procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2012 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
--------------------	--

02 CONTEXTE

Suite à l'avis du HCSP du 28 septembre 2012 (publié le 15 janvier 2013) relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) des jeunes filles¹, le laboratoire GLAXOSMITHKLINE sollicite la modification des conditions d'inscription du vaccin GARDASIL.

Le Directeur général de la santé et le Directeur de la sécurité sociale ont également saisi la Commission afin qu'elle examine la possibilité de modifier les conditions d'inscription des vaccins anti-HPV (CERVARIX et GARDASIL).

En effet, l'évolution des données concernant les vaccins et leurs AMM, la constatation d'une couverture vaccinale insuffisante en France et les perspectives d'évolution du calendrier vaccinal ont conduit le HCSP à réviser les recommandations de vaccination contre les infections à HPV.

Le HCSP recommande, dans son avis du 28 septembre 2012, que :

- **« la vaccination des jeunes filles contre le papillomavirus puisse être pratiquée entre les âges de 11 et 14 ans ;**
- **toute opportunité, y compris le rendez-vous vaccinal de 11- 14 ans, soit mise à profit :**
 - **pour initier la vaccination de celles qui ne l'auraient pas encore faite avec une possibilité de co-administration avec un autre vaccin : vaccin tétravalent diphtérie-tétanos-coqueluche-polio, vaccin hépatite B ;**
 - **ou pour compléter un schéma incomplet et notamment pour administrer la 3e dose de vaccin à celles qui ne l'auraient pas encore reçue »**

Ceci vient en lieu et place de la recommandation de 2007 de proposer la vaccination à partir de 14 ans uniquement.

- **« l'âge de rattrapage soit limité à 20 ans (i.e. 19 ans révolus). Cette vaccination n'est plus sous-tendue par la notion de l'âge de début de l'activité sexuelle, même si le vaccin sera d'autant plus efficace que les jeunes filles n'auront pas encore été infectées par les papillomavirus ciblés par la vaccination. »**

¹ Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles. 28 septembre 2012.

Ceci remplace la recommandation de 2007 de vaccination 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 la vie sexuelle.

L'avis du HCSP détaillant l'argumentaire sur lequel s'appuient ces recommandations est présenté en annexe 1.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« CERVARIX est un vaccin pour la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV) à partir de l'âge de 9 ans.

Voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP pour des informations importantes concernant les données soutenant cette indication.

CERVARIX doit être administré selon les recommandations officielles ».

04 DONNEES CLINIQUES

Les données concernant l'évaluation du vaccin CERVARIX en support des recommandations du HCSP de 2012 sont celles déjà soumises et évaluées par la HAS lors de l'examen du dossier d'inscription (Avis de la Commission de la transparence du 5 mars 2008) et lors de la réévaluation en février 2012 (Avis de la CT du 1^{er} février 2012) ainsi que des données épidémiologiques analysées par le CTV. Il s'agit notamment des données suivantes :

- **la couverture vaccinale** : les données de suivi de la couverture vaccinale vis-à-vis des vaccins papillomavirus qui montrent une insuffisance et une baisse de la couverture entre 2010 et 2011 ;
- **l'immunogénicité chez les jeunes filles âgées de 9 à 15** : les titres en anticorps au 7^{ème} mois post vaccination observés dans les études menées chez des jeunes filles âgées de 10 à 14 ans ont été plus élevés que ceux observés chez les jeunes filles âgées de 15 à 25 ans; ils sont également plus élevés chez les filles de 9 ans que chez celles âgées de 10 à 14 ans. L'efficacité vaccinale chez les filles âgées de 9 à 15 ans a été extrapolée à partir de ces données d'immunogénicité.
- **persistance des anticorps jusqu'au 101^{ème} mois**, a un taux supérieur à celui de la l'immunité naturelle chez les femmes âgées de 15 à 25 ans au moment de la vaccination. Cette stabilité a été confirmée à 113 mois.
- **une protection à 4 ans**, sur la prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN 2+) liées aux HPV 16 et 18 de 94,9% (IC95% : [87,7 -98,4]).
- **co-administration** possible avec un vaccin combiné de rappel diphtérique (d), tétanique, coquelucheux acellulaire et poliomyélitique, un vaccin hépatite B, un vaccin combiné hépatite A et B.
- **les résultats de la vaccination chez les femmes de plus de 25 ans**, qui montrent que le vaccin sera d'autant plus efficace que les jeunes filles n'auront pas encore été infectées par les papillomavirus ciblés par la vaccination. En effet, chez les femmes non infectées par l'un ou les type(s) de HPV contenu dans le vaccin (population per protocole), l'efficacité de CERVARIX contre l'infection persistante à six mois associée à l'HPV-16/18 (marqueur de substitution pertinent pour le cancer du col de l'utérus) a été de 82,9% [53,8; 95,1] ; alors que chez les femmes avec ou sans infection (population TVC), elle n'a été que de 47 % [25,4 ; 62 ,7].
- **l'évolution des pratiques en matière de sexualité** qui montre une augmentation du pourcentage de jeunes filles ayant des rapports avant 15 ans entre 2005 et 2010.
- **les études concernant l'acceptabilité de la vaccination en fonction de l'âge**, qui montrent des opinions partagées entre les partisans d'une vaccination tardive liée à une information sur la sexualité et les IST et les partisans d'une vaccination précoce évitant d'aborder cette question.

Par ailleurs, compte tenu de la notification de cas de narcolepsie avec cataplexie qui ont été imputés à l'adjuvant lipidique AS03 (composition : Vitamine E et Squalène dans une émulsion huile-dans-l'eau) dans le cadre de la vaccination antigrippale, l'ANSM a été consultée et a confirmé qu'il n'y a pas de signal similaire observé avec aucun des vaccins anti-HPV de composition différente en adjuvant.

Aussi, dans le cadre de cette demande de modification des conditions d'inscription selon l'avis du HCSP du 28 septembre 2012 relatif à la révision de l'âge de la vaccination, aucune donnée clinique nouvelle susceptible de modifier les conclusions des avis précédents de la Commission de la transparence sur l'efficacité et la tolérance du vaccin CERVARIX n'a été versée au dossier.

La Commission de la transparence rappelle qu'en l'état actuel du dossier, les résultats suivants ne sont pas établis :

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

Les nouvelles recommandations du HCSP élargissent la population cible de la vaccination anti-HPV aux jeunes filles de 11 à 14 ans et restreint cette population chez les jeunes femmes plus âgées en la limitant à l'âge de 20 ans.

Elle estime qu'une vaccination plus précoce ne doit pas permettre de s'abstraire d'une information circonstanciée aux jeunes filles candidates à la vaccination anti-HPV sur notamment l'exposition aux maladies sexuellement transmissibles.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

05.1 Service Médical Rendu

CERVARIX est un vaccin contre les papillomavirus humains 16 et 18 pour la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV) qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

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

Le rapport efficacité vaccinale/effets indésirables de cette spécialité dans la nouvelle population 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 2011²). Il est ainsi le 10^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme. Le nombre de décès par cancer est estimé à 998 en 2011, ce qui place le cancer du col de l'utérus au 13^{ème} rang des décès par cancer chez la femme en 2011.

Le fardeau de santé publique représenté par le cancer du col de l'utérus (correspondant à environ 135 000 DALYs³) est donc considéré comme modéré.

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 2007-2009⁴ ce qui reste encore loin, notamment dans certaines catégories socioprofessionnelles ou classes sociales moins favorisées, des 80% requis par l'objectif^{5,6}.

En France, le taux de couverture vaccinale (schéma vaccinal complet) a été estimé à partir des données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (CNAM-TS/InVS) au 31

² 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].

³ Regional burden of disease estimates for 2004. Standard DALYs for Zone EURO A. World Health Organization. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/DALY14_2004.xls [consulté le 25 02 2013]

⁴ DRESS. L'état de santé de la population en France – L'état de santé de la population en France - Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique - Rapport 2011 http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Etat_sante-population_2011.pdf [accès le 26 02 2013].

⁵ Objectifs de santé publique. Évaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004. Propositions. Haut Conseil de la santé publique. Avril 2010

⁶ Recommandations en santé publique : «État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France ». Haute Autorité de santé. Juillet 2010.

décembre 2011⁷. Il était de 36,9% en moyenne chez les jeunes filles nées en 1993 (18 ans) et de 39,0% chez les jeunes filles nées en 1994 (17 ans), de 31,2% chez les jeunes filles nées en 1995 (16 ans) et de 20,2% chez les jeunes filles nées en 1996 (15 ans).

Le suivi des taux de couverture selon l'âge des jeunes filles indiquent une tendance à la baisse de la couverture vaccinale pour une dose entre 2010 et 2011 dans les cohortes de jeunes filles ayant eu 16 ans dans l'année considérée (49,9% versus 46,8% respectivement), ayant eu 15 ans dans l'année considérée (39,4% versus 35,8% respectivement) et 14 ans dans l'année considérée (22,5% versus 15,8% respectivement). La majorité des jeunes filles débutent la vaccination à l'âge de 15 ans ou plus tard. La couverture vaccinale des jeunes filles de 14 ans reste donc très insuffisante à ce jour.

Compte-tenu du faible taux de couverture vaccinal atteint en France, en particulier chez les jeunes filles à l'âge de 14 ans, et du taux de couverture insuffisant du dépistage individuel, le besoin de santé publique demeure.

Considérant les seules données d'immunogénicité disponibles chez les jeunes filles de 11-14 ans et en l'absence de nouvelles données disponibles permettant de documenter l'impact du vaccin sur la morbidité dans les autres tranches d'âge, l'impact de CERVARIX reste considéré comme important sur la réduction de la morbidité à court terme (CIN2+), surtout chez les jeunes filles n'ayant pas été encore infectées par les HPV oncogènes, indépendamment de l'âge de la vaccination.

Néanmoins, le recul à 4 ans de la vaccination chez les jeunes filles âgées de 15 à 25 ans reste insuffisant, eu égard à l'évolution de l'histoire naturelle des infections HPV, pour juger de l'impact en termes de morbi-mortalité de CERVARIX (CIN 3 et carcinome *in situ*).

Par ailleurs, les incertitudes soulevées précédemment demeurent (protection croisée non démontrée sur chacun des types d'HPV oncogènes, durée de la protection vaccinale inconnue, conséquences de la vaccination sur la distribution et l'écologie virale des HPV, conséquences de la vaccination sur la pratique du dépistage).

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

Afin d'optimiser l'impact en santé publique de ce vaccin et de répondre au besoin de santé publique, la Commission dans son avis du 2 février 2012 avait jugé nécessaire la mise en place de mesures visant à :

- 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.

Les nouvelles recommandations du HCSP relatif à l'abaissement de l'âge de la vaccination aux 11-14 ans, sont de nature à favoriser l'augmentation de la couverture vaccinale en permettant :

- de favoriser la vaccination des jeunes filles n'ayant pas encore été exposées au risque de l'infection par HPV chez qui l'efficacité vaccinale est maximale ;
- de mettre à profit le rendez vous vaccinal des 11-14 ans (rappel du vaccin tétravalent contre la diphtérie-tétanos-coqueluche-polio ou vaccin contre l'hépatite B) pour débiter la vaccination ou compléter un schéma vaccinal incomplet.

Par ailleurs, la suppression de la notion de l'âge de début de l'activité sexuelle dans la population de rattrapage des 15-19 ans pourrait également être de nature à limiter les

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

freins à la vaccination. Cependant, en termes de santé publique, le bénéfice de la vaccination le plus important concerne les jeunes filles ou jeunes femmes n'ayant pas encore été exposées aux papillomavirus.

Même s'il ne concerne pas spécifiquement la vaccination contre les HPV, le programme national d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2017⁸ mis en place par la Direction générale de la santé en Octobre 2012 visera également dans les années à venir à faciliter l'accès et inciter aux actions de prévention par la vaccination.

Enfin, la vaccination ne protégeant pas contre l'ensemble des HPV oncogènes, celle-ci ne peut se substituer mais compléter le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Ainsi, le renforcement de l'accès, de l'information et de l'intérêt vis-à-vis du dépistage par frottis cervico-utérin recommandés selon un rythme triennal (après 2 FCU normaux réalisés à 1 an d'intervalle) chez l'ensemble des femmes de 25 à 65 ans reste nécessaire, particulièrement chez les jeunes femmes dans les milieux défavorisés risquant de ne pas bénéficier des conditions optimales d'un dépistage régulier.

A ce titre, l'organisation du dépistage par frottis cervico-utérin sur l'ensemble du territoire national reste indispensable.

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

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

Le service médical rendu par ce vaccin est important dans la nouvelle population recommandée par le HCSP dans le calendrier vaccinal en vigueur.

05.2 Population cible

Pour mémoire, en 2007 la recommandation de vaccination concernait :

- Population des jeunes 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 : soit environ 1 570 000 jeunes femmes en 2007.

Nouvelle population cible (remplace l'estimation précédente) :

La population cible éligible à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) définie par le HCSP (avis du 28 septembre 2012) est composée :

- des jeunes filles âgées de 11 à 14 ans,
- des jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 19 ans révolus n'ayant pas encore bénéficié de la vaccination HPV. La recommandation de vaccination en rattrapage n'est désormais plus sous-tendue par la notion d'âge de début de l'activité sexuelle.

L'estimation de la population cible est faite à partir du bilan démographique⁹ au premier janvier 2013 et des données sur la couverture vaccinale contre les infections à HPV¹.

L'estimation de cette population doit prendre en compte :

⁸ Programme national d'amélioration de la politique vaccinale 2012 – 2017. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Programme_national_damelioration_de_la_politique_vaccinale.pdf consulté le 25 02 2013.

⁹ Insee: Bilan démographique 2012. Population totale au 1er janvier 2013. <http://www.insee.fr>

1-Tous les ans

- une cohorte de naissance de jeunes filles pouvant bénéficier de la vaccination dès leur 11^{ème} anniversaire ou à 12, 13 et 14 ans si elles n'en ont pas bénéficié auparavant.

La population des jeunes filles âgées de 11 ans s'élève à 404 653 individus au premier janvier 2013.

Sur la base de ces données, **la population cible susceptible d'être vaccinée tous les ans entre les âges de 11 et 14 ans serait de l'ordre de 400 000 sujets.**

2. Pendant une période transitoire

- Jeunes filles de 12 à 14 ans éligibles à la vaccination en 2013

Elle correspond aux cohortes des jeunes filles qui auront leur 12^{ème}, 13^{ème} et 14^{ème} anniversaire entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2013. Compte-tenu des âges définis par la recommandation antérieure (vaccination à partir de 14 ans), cette population peut être considérée comme naïve de vaccination au 1^{er} janvier 2013.

La population des adolescentes de 12 à 14 ans révolus s'élève à 1 197 298 individus en 2013.

- Maintien du rattrapage chez les jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 19 ans révolus :

Une partie de cette population a déjà bénéficié de la vaccination selon la recommandation antérieure. La nouvelle population cible correspond donc aux jeunes filles et jeunes femmes n'ayant pas été vaccinées et quel que soit leur antécédent de vie sexuelle.

La population des jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 19 ans révolus s'élève à 1 941 561 individus en 2013. Si on applique à cette population un pourcentage moyen de couverture vaccinale pour une dose d'environ 50%, la population cible correspondant aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 19 ans n'ayant pas été vaccinées pourrait être estimée à environ 970 000 sujets en 2013.

Au total, la population cible qui relève de la vaccination au 1^{er} janvier 2013 selon les nouvelles recommandations du HCSP serait d'environ 2 500 000 sujets âgés de 11 à 19 ans révolus, pouvant bénéficier de la vaccination dans les prochaines années.

A terme, après une période transitoire (estimée à 3 - 5 ans), cette population sera représentée par une cohorte de naissance de jeunes filles pouvant bénéficier de la vaccination dès leur 11^{ème} anniversaire ou à 12, 13 et 14 ans si elles n'en ont pas bénéficié auparavant, soit environ 400 000 sujets chaque année.

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans la nouvelle population recommandée par le HCSP dans le calendrier vaccinal en vigueur.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

► **Conditionnement :**

Il est adapté aux conditions de prescription.

► **Autres demandes**

Outre les recommandations déjà formulées dans son avis du 1^{er} février 2012, la Commission souligne que l'efficacité de cette stratégie de prévention par la vaccination anti-HPV est conditionnée par l'obtention d'une couverture vaccinale la plus élevée possible.

Or, elle constate que, depuis la mise en œuvre de la vaccination en 2007, seule une faible proportion de la population éligible est actuellement vaccinée contre le HPV avec même un infléchissement du pourcentage de vaccination entre 2010 et 2011.

En conséquence, si cette couverture n'atteignait pas l'objectif requis malgré les nouvelles recommandations émises, la Commission pourrait être amenée à reconsidérer à moyen terme (dans un délai de 3 ans) l'appréciation du service médical rendu des vaccins anti-HPV.

Par ailleurs, la Commission rappelle que la prévention des cancers cervico-utérins, quel que soit le type de HPV incriminé, repose depuis des décennies sur le dépistage des lésions précancéreuses/cancéreuses par le frottis cervico-utérin (FCU) qui a largement fait preuve de son efficacité quand il est correctement organisé ; et que les vaccins prévenant les infections par les HPV oncogènes 16 et 18 viennent en complément du dépistage et ne peuvent s'y substituer.

En tout état de cause, elle confirme son avis précédent et estime qu'il reste indispensable que le dépistage par frottis cervico-utérin des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus soit organisé sur l'ensemble du territoire.