

AVIS

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

28 mars 2014

Le vaccin Gardasil® (Sanofi-Pasteur MSD) a obtenu en février 2014 une opinion positive du CHMP de l'EMA (*Committee for Human Medical Product* de l'Agence européenne des médicaments) pour une modification d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) concernant l'administration du vaccin en deux doses espacées de six mois chez les jeunes filles âgées de 9 ans à 13 ans révolus. Ces données amènent à réétudier les recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus (HPV) chez les jeunes filles.

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

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération

- **Les données cliniques disponibles préliminaires suggérant la possibilité d'utiliser un schéma simplifié**

L'essai clinique de Dobson *et al* [3] est l'étude déposée pour le dossier d'AMM (cf. infra).

Une cohorte mise en place en Suède [4] chez les jeunes filles et jeunes femmes âgées de 10 à 24 ans après vaccination contre HPV et suivies entre 2006 et 2010, a permis d'évaluer l'incidence des condylomes en fonction du nombre de doses de vaccin HPV quadrivalent qu'elles avaient reçu. Au total 20 383 cas incidents de condylome ont été répertoriés dont 322 chez des femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin. Chez les jeunes filles âgées de 10 à 16 ans lors de l'administration de la première dose de vaccin, le ratio d'incidence de condylome chez celles ayant reçu trois doses était de 0,18 (IC95% : 0,15-0,22), il était de 0,29 (IC 95% : 0,21-0,40) chez celles ayant reçu deux doses, et de 0,31 (IC95% : 0,20-0,49) chez celles ayant reçu une dose. Cette étude démontre que l'administration de moins de trois doses peut procurer une protection suffisante, toutefois, l'effet protecteur vis-à-vis des condylomes ne peut être extrapolé à celui vis-à-vis des lésions précancéreuses du col.

- **Les études déposées dans le cadre du dossier d'AMM Gardasil® [3]**

Un essai clinique [3] a montré que, chez les jeunes filles qui avaient reçu deux doses du vaccin HPV à six mois d'intervalle, la réponse en anticorps pour les quatre types d'HPV, un mois après la dernière dose, était non inférieure à celle des jeunes femmes qui avaient reçu trois doses de vaccin dans les six mois.

Au 7^e mois, dans la population per protocole, la réponse immunitaire des jeunes filles âgées de 9 à 13 ans (n=241) qui avaient reçu deux doses de Gardasil® (à 0, 6 mois) était non inférieure (avec des titres en anticorps plus élevés) à la réponse immunitaire des jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans (n=246), tranche d'âge dans laquelle une efficacité clinique a été démontrée, qui avaient reçu trois doses de Gardasil® (à 0, 2, 6 mois). Au 36^e mois de suivi, les MGT des

anticorps des jeunes filles ayant reçu deux doses (n=86) restaient non inférieures aux MGT des anticorps des jeunes femmes ayant reçu trois doses (n=86) pour les quatre types de HPV.

Cette étude a également comparé les réponses immunes chez les jeunes filles âgées de 9 à 13 ans, selon qu'elles ont reçu le schéma à 2 doses ou à 3 doses. Il apparaît que la moyenne géométrique des titres en anticorps dans les schémas 2 doses est inférieure à celle obtenue après un schéma 3 doses pour HPV 18 à partir de 18 mois et pour HPV 6 à 36 mois.

En l'absence de corrélats de protection reconnus on ne peut affirmer que cette moindre réponse puisse avoir un impact sur la protection, d'autant que le schéma à 2 doses appliqué aux filles de 9-13 ans apparaît au minimum équivalent au schéma à 3 doses chez les femmes de 16 à 26 ans chez qui l'effet protecteur a été démontré.

➤ **Le nouveau libellé d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) du vaccin Gardasil®**

Le schéma vaccinal à deux doses (0, 6 mois) est limité aux personnes vaccinées entre 9 et 13 ans, en cohérence avec les études développées pour cette demande de variation et du fait d'une démonstration antérieure d'une meilleure immunogénicité du vaccin lorsqu'il est administré plus jeune [2].

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique :

- rappelle que, conformément à l'avis du 28 septembre 2012 et selon le calendrier vaccinal en vigueur, la vaccination contre les infections à papillomavirus est recommandée chez les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage limité à l'âge de 19 ans révolus ;
- recommande que :
 - les jeunes filles âgées de 11 à 13 ans révolus à la première dose, pour lesquelles le vaccin Gardasil® a été choisi pour la vaccination HPV, soient vaccinées selon un schéma à deux doses espacées de six mois ;
 - pour les jeunes filles âgées de 14 ans à 19 ans révolus le schéma à trois doses soit maintenu ;
 - pour les jeunes filles âgées de 11 à 13 ans révolus à la première dose, si la deuxième dose de vaccin est administrée moins de six mois après la première dose, une troisième dose devra toujours être administrée.

Le CTV a tenu séance le 13 mars 2014 : 14 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 14 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 28 mars 2014 : 9 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 9 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Cet avis a été validé définitivement le 31 mars 2014, après obtention de l'AMM [5].

Références

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

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=183> (consulté le 20/01/2014).

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

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302> (consulté le 20/01/2014).

[3] Dobson SRM, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Kraiden M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. JAMA 2013; 309: 1793-1802

[4] Herweijer E, Leval A, Ploner A, Eloranta S, Fridman Simard J, Dillner J, et al. Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. JAMA. 2014; 311: 597-603. doi:10.1001/jama.2014.95.

[5] European Commission Community Register of medicinal products for human use. AMM 27/03/14.

Disponible sur http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140327128419/anx_128419_fr.pdf

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

Le 28 mars 2014

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr