

Prise de position concernant l'efficacité comparée du Gardasil® et du Cervarix® et l'opportunité de leur utilisation en Suisse

L'OFSP et la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) ne voient pour l'heure pas de différence majeure entre les deux vaccins qui justifierait de donner la préférence à l'un ou à l'autre. Les cantons peuvent mettre à disposition l'un et l'autre, si bien qu'il revient aux praticiens de décider quel vaccin ils souhaitent administrer. Les vaccins ne sont en principe pas interchangeables; en d'autres termes, le même vaccin doit être utilisé du début à la fin de la vaccination d'une personne donnée.

Introduction

Le Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) a reçu l'autorisation de mise sur le marché de Swissmedic en 2006, puis commercialisé dès janvier 2007. Le Cervarix® (GSK) a reçu l'autorisation de mise sur le marché en mars 2010, et est commercialisé depuis le mois de mai. La question se pose dès lors de savoir si l'un ou autre vaccin présente des avantages tels que la préférence doit lui être donnée.

Ce document présente – sur la base de la littérature scientifique la plus récente – la synthèse des évidences scientifiques actuelles concernant les deux vaccins pour ce qui est des effets mesurés déterminants pour les deux vaccins. On trouvera des informations plus détaillées concernant l'agent pathogène, la pathologie, l'épidémiologie et d'autres aspects de santé publi-

que ainsi que les vaccins dans les Directives et Recommandations de l'OFSP [1].

Comparaison des deux vaccins

Le tableau 1 présente une comparaison synoptique des compositions des deux vaccins.

La comparaison entre les deux vaccins se heurte à un problème majeur. En effet, il n'existe jusqu'ici qu'une seule étude randomisée contrôlée (RCT) qui compare directement les deux vaccins sous l'angle de leur immunogénicité et de leurs effets indésirables [2]. Les autres RCT comparent l'un des deux vaccins avec un placebo, avec son adjuvant ou avec un autre vaccin [3-9]. La comparaison devient alors plus difficile, dans la mesure où plusieurs facteurs tels que protocole de l'étude, population étudiée ou modalités d'analyse des don-

nées peuvent influencer les résultats.

Les RCT publiées jusqu'ici utilisent des effets mesurés à court terme (durée d'observation moyenne de trois ans, au maximum cinq ans) tenant lieu de paramètres de substitution («Surrogate») pour des effets pertinents à long terme, tels que l'incidence du cancer et la mortalité.

Ci-après sont présentés les résultats concernant plusieurs paramètres utilisés de façon uniforme dans différentes études, autorisant par conséquent une comparaison.

Cette analyse des preuves scientifiques, qui ne peut être considérée comme une revue systématique de la littérature, a été à dessein axée sur la population cible de la vaccination en Suisse (des jeunes filles âgées de 11 à 14 ans, ou des groupes d'étude où l'âge maximal est de 25 ans) ainsi que sur une population d'étude aussi «susceptible» que possible (populations per protocole: des jeunes femmes qui, au début de l'étude, étaient séronégatives et ADN négatives pour les papillomavirus humains des vaccins et qui avaient reçu les trois doses du vaccin). Par ailleurs, les études retenues en premier lieu sont toutes parues après la publication, en 2008, des «Recommandations de vaccination contre les papillomavirus humains (HPV)» de l'OFSP et de la CFV. Elles apportent donc des informations nouvelles par rapport au document déjà publié.

Tableau 1: Composition du Cervarix® et du Gardasil® [1].

	Cervarix®	Gardasil®
Antigène	Protéine L1 de la capsid de HPV 16/18 20 µg	Protéine L1 de la capsid de HPV 6/18 20 µg Protéine L1 de la capsid de HPV 11/16 40 µg
	Technologie de l'ADN recombinant Cellules d'insectes	Technologie de l'ADN recombinant Cellules de levure
Adjuvant	AS04: MPL 50 µg + Hydroxyde d'aluminium 500 µg	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium 225 µg
Excipients	Chlorure de sodium Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté	Chlorure de sodium L-histidine Polysorbate 80 Borate de sodium

MPL: 3-O-désacyl-4'-monophosphoryl-lipide-A

Efficacité dans le cadre d'études cliniques

Les RCT réalisées jusqu'ici font état, pour les deux vaccins, d'une efficacité le plus souvent supérieure à 90%, tant contre la survenue de néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) de degré 2 ou plus (CIN2+) dues aux HPV 16/18 que contre des infections persistantes au-delà de six mois causées par les HPV 16/18 (tableau 2).

Immunogénicité

L'unité de mesure utilisée dans la plupart des études pour évaluer l'immunogénicité est la moyenne géométrique des titres (MGT). Cependant, les méthodes de mesure de cette valeur ne sont pas identi-

ques entre les études. Chacun des deux vaccins a fait l'objet d'une étude mesurant l'immunogénicité sur une durée d'observation de cinq et six ans [3,10]. Celles-ci ont montré, d'une part, que les deux vaccins induisent une réponse en anticorps anti-HPV des types 16 et 18 bien supérieure à celle induite par une infection naturelle antérieure et que, d'autre part, la réponse immunitaire après une vaccination complète reste stable («plateau») durant cinq respectivement six ans [3,10]. Le taux d'anticorps contre le HPV 18, mesuré 60 mois après vaccination avec le Gardasil® était comparable à celui obtenu après une infection naturelle. L'administration d'une dose de rappel de Gardasil 60 mois après

la vaccination de base a entraîné une nouvelle augmentation rapide du titre d'anticorps, ce qui parle en faveur d'une mémoire immunologique. On peut escompter que le Cervarix® produira le même effet (il n'existe pas encore de publication sur cet aspect). Il s'est avéré, dans la comparaison directe, que la réponse immunitaire (MGT) a été plus forte avec le Cervarix® (tableau 2) [2], même si la pertinence de ce résultat n'est pas claire, en l'absence d'une valeur seuil de protection pour les titres d'anticorps [11]. Le taux de séropositivité des HPV 16/18 se situait, pour les deux vaccins, autour de 100% un mois après l'administration de la troisième dose; avec le Cervarix®, on a enre-

Tableau 2 : Vue synoptique des paramètres pertinents pour la comparaison entre le Cervarix® et le Gardasil® à la lumière des données des études les plus récentes.

Paramètre	Cervarix®	Gardasil®	Références
Immunogénicité (MGT)			
HPV-16	36 792 (29'266-46 254 [#])	10 053 (8 136-12 422 [#])	Einstein et coll. [2] (n = 734)
HPV-18	16 487 (13'384-20 310 [#])	2 258 (1 809-2 818 [#])	
Ratio MGT	HPV-16 HPV-18	3,7 (2,6-5,2 [§]) 7,3 (5,1-10,4 [§])	Einstein et coll. [2] (n = 734)
Efficacité (%)			
Infections persistantes (nouveaux cas) à 6 mois			Paavonen et coll. [5] (n = 16 162) Villa et coll. [9] (n = 468)
	HPV-16	93,7% (90,1-96,1*)	
	HPV-18	95,3% (90,7-98,0*)	
	HPV-16/18	93,8% (91,0-95,9*)	95,8% (83,8-99,5 [#]) ¹
CIN 2+			
	HPV-16	95,7% (82,9-99,6*)	97% (84-100 [#])
	HPV-18	86,7% (39,7-98,7*)	100% (61-100 [#])
	HPV-16/18	92,9% (79,9-98,3*)	98% (86-100 [§])
Effets indésirables			
			Einstein et coll. [2] ² (n = 1 106)
Locaux			
- douleur	92,9% (90,4-95,0 [#])	71,6% (67,5-75,4 [#])	
degré 3 ³	17,4% (4,2-20,9 [#])	3,4% (2,0-5,4 [#])	
- rougeur	44,3% (40,0-48,6 [#])	25,6% (21,9-29,5 [#])	
- tuméfaction	36,5% (32,3-40,7 [#])	21,8% (18,3-25,5 [#])	
Systémiques			
- fatigue	49,8% (45,5-54,2 [#])	39,8% (35,6-44,1 [#])	
- céphalées	47,5% (43,2-51,9 [#])	41,9% (37,6-46,3 [#])	
- fièvre	14,4% (11,6-17,7 [#])	11,0% (8,5-14,0 [#])	
- myalgies	27,6% (23,8-31,6 [#])	19,6% (16,3-23,3 [#])	
- troubles gastro-intestinaux	32,7% (28,7-36,9 [#])	26,5% (22,7-30,5 [#])	

Sauf mention contraire, les données portent sur la population d'essai per protocole. Les études étaient axées sur les groupes d'âge les plus jeunes, c'est-à-dire les femmes âgées entre 15 et 26 ans. [#]95%CI, * 96,1%CI, [§]95,89%CI, [§]97,6%CI, MGT: moyenne géométrique des titres, mesurés sur la base du PBNA (pseudovirion-based neutralization assay, test de neutralisation basé sur le pseudovirion), CIN 2+: néoplasies intra-épithéliales cervicales de grade 2 ou plus.

¹Infection ou lésions persistantes associées aux HPV 6, 11, 16 ou 18.

²Sujets présentant au moins un événement indésirable pendant les jours 1 à 7, suivant la première dose reçue ou une dose ultérieure, cohorte vaccinée au total/ITT, n = 1 106.

³Définie comme douleur entravant les activités normales.

gistré, pour les HPV de type 16/18, une séropositivité de l'ordre de 100% jusqu'à 75 mois après le début de la vaccination [2,10,12,13].

Olsson et coll. ont pu montrer, avec le Gardasil[®], une séropositivité de 98% au bout de 60 mois pour le HPV 16 et de 65% pour le HPV 18 [3]. 97% des personnes caractérisées comme négatives pour HPV 18 ont présenté une nouvelle séroconversion après le rappel.

Effets indésirables

Il est possible de faire une comparaison des effets indésirables locaux et systémiques par approximation, en comparant indirectement les études; l'approche la plus satisfaisante reste cependant la comparaison directe effectuée dans l'étude d'Einstein et coll. [2]. Il ressort de cette dernière une fréquence significativement plus élevée d'effets indésirables locaux, telles que douleurs, rougeur et tuméfaction, après la vaccination avec le Cervarix[®] qu'avec le Gardasil[®] (tableau 2). La tendance observée est la même pour les effets locaux de grade 3 ainsi que pour les effets indésirables systémiques, la fréquence enregistrée n'étant significativement plus élevée pour le Cervarix[®] qu'en ce qui concerne la fatigue et les myalgies. Ces résultats sont corroborés par ceux de la comparaison indirecte entre les études.

Protection croisée

Quelques études ont examiné l'effet protecteur des deux vaccins face aux types de HPV non contenus dans le vaccin (protection croisée) [5,14-16]. Sur la base de ces données, les deux vaccins assurent potentiellement une protection croisée pour certains types de HPV, le Cervarix[®] semblant présenter une protection croisée plus élevée.

Mais le nombre de cas est en partie très faible, et la comparabilité des résultats des diverses études reste sujette à caution. On relèvera que ces études ont fait appel à des populations «naïves», en d'autres termes, que les participantes étaient certes ADN négatives au début de l'étude pour les types de HPV concernés, mais pas nécessairement séronégatives. Sur la base de ces résultats, Paavonen et coll. concluent que le Cervarix[®] offre une

protection supplémentaire de 11 à 16% contre les cancers du col de l'utérus (venant s'ajouter à la protection contre les types de HPV 16/18, responsables d'environ 70% de tous les cancers du col de l'utérus, assurée par le vaccin); par analogie, le Gardasil[®] assurerait une protection supplémentaire d'environ 7 à 10%. Si on extrapolait ces chiffres pour la Suisse, on pourrait s'attendre à ce que la vaccination avec le Gardasil[®] permette d'éviter 13 (11 à 16) cas supplémentaires de cancer du col de l'utérus, et celle avec le Cervarix[®] 22 (18 à 26) cas supplémentaires (en partant de l'hypothèse que 164 cas sont évitables au total grâce à une vaccination).

Limitations des preuves scientifiques recueillies à ce jour

Les effets étudiés ont souvent été mesurés par des méthodes différentes (par exemple, le titrage des anticorps au moyen du test de neutralisation basé sur le pseudovirion (pseudovirion-based neutralization assay [PBNA] versus ELISA, ou l'indication des effets indésirables recensés en nombre d'événements par dose versus par sujet de l'étude). Il en va de même pour les interventions auxquelles étaient soumis les groupes témoins (placebo, adjuvant ou autre vaccin), pour les populations d'études constituées selon des critères en partie différents ainsi que pour la présentation des données. Toutes ces différences rendent difficile la comparaison des données.

Les études publiées jusqu'ici présentent des données d'effets mesurés sur un court terme (durée d'observation d'environ trois ans), paramètres de substitution d'effets mesurés pertinents sur un long terme, tels que l'incidence du cancer et la mortalité (d'une part, pour obtenir les données concernant ces paramètres à long terme, la période d'utilisation des vaccins est encore trop courte; d'autre part, les traitements entrepris à la suite de résultats d'examen de dépistage précoce pathologiques empêchent l'apparition de ces paramètres). Par ailleurs, la plupart des études ont été publiées sous l'égide ou avec le soutien financier des sociétés pharmaceutiques qui ont mis au point le vaccin. Ces facteurs peuvent avoir

contribué à restreindre la comparabilité des résultats des études et doivent être pris en compte dans leur interprétation. Pour les raisons mentionnées, il n'existe pour l'instant que peu d'articles de revue systématique faisant la synthèse des données scientifiques à disposition [17,18,19].

Conclusion

On peut considérer, à l'heure actuelle, que le Gardasil[®] et le Cervarix[®] ont la même efficacité contre les lésions associées aux HPV 16/18. Ces vaccins pourraient même, en cas de protection croisée, atteindre une efficacité supérieure à celle admise jusqu'ici. Dans la comparaison directe, le Cervarix[®] présente une meilleure immunogénicité et semble pouvoir assurer une protection croisée légèrement meilleure contre les types de HPV non contenus dans le vaccin. La comparaison directe fait apparaître, pour le Cervarix[®], un taux accru d'effets indésirables, notamment locaux, ce qui pourrait limiter la compliance (bien que l'étude d'Einstein et coll. ne relève pas de différence de compliance entre les deux vaccins, 84,4% respectivement 84,6% [2]). Le Gardasil[®] protège non seulement contre les types de HPV 16/18, mais également contre deux autres types, responsables d'environ 90% des verrues génitales (types 11 et 6). On dispose, pour le Gardasil[®], d'une expérience post-commercialisation plus longue que pour le Cervarix[®].

L'OFSP et la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) ne voient pour l'heure aucune différence majeure entre les deux vaccins justifiant une préférence pour l'un ou pour l'autre. Les médecins cantonaux peuvent mettre à disposition l'un et l'autre, si bien qu'il reviendra aux praticiens de décider quel vaccin ils souhaitent administrer. En revanche, ces vaccins ne sont pas interchangeables; en d'autres termes, une personne recevra toujours le même vaccin du début à la fin de la vaccination.

L'OFSP et la CFV continueront de suivre attentivement les nouvelles données scientifiques concernant les effets mesurés évoqués et celles des effets à long terme ainsi que celles concernant la nécessité

éventuelle d'effectuer un vaccin de rappel, et adapteront, le cas échéant, leurs recommandations.

Commission fédérale pour les vaccinations

Office fédéral de la santé publique
Unité de direction Santé publique
Division Maladies transmissibles
Section Vaccinations et mesures de contrôle
Téléphone 031 323 87 06

Bibliographie

1. Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations. Recommandations de vaccination contre les papillomavirus humains (HPV). Directives et recommandations. Berne: Office fédéral de la santé publique, 2008.
2. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F et al.: Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix® and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2009, 5: 705-719.
3. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C et al.: Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007, 25: 4931-4939.
4. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al.: Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin* 2009, 5: 694-701.
5. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D et al.: Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009, 374: 301-314.
6. The FUTURE II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007, 356: 1915-1927.
7. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et al.: Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005, 6: 271-278.
8. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP et al.: Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006, 24: 5571-5583.
9. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE et al.: High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006, 95: 1459-1466.
10. Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC et al.: Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 2009, 374: 1975-1985.
11. Bonanni P, Boccalini S, Bechini A: Efficacy, duration of immunity and cross protection after HPV vaccination: a review of the evidence. *Vaccine* 2009, 27 Suppl 1: A46-A53.
12. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A et al.: Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004, 364: 1757-1765.
13. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM et al.: Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006, 367: 1247-1255.
14. Herrero R: Human papillomavirus (HPV) vaccines: limited cross-protection against additional HPV types. *J Infect Dis* 2009, 199: 919-922.
15. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G et al.: The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009, 199: 936-944.
16. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al.: The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009, 199: 926-935.
17. La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Ricciardi W: HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2007, 25: 8352-8358.
18. Damm O, Nocon M, Roll S, Vauth C, Willich S, Greiner W: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) zur Prävention HPV 16/18 induzierter Zervixkarzinome und deren Vorstufen. *Schriftenreihe Health Technologie Assessment, Bd. 83*, Herausgeber: DIMDI, Köln 2009. (www.dimdi.de-HTA)
19. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D: Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007, 177:469-79.
20. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G et al.: A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res* 2009;2: 868-878.