

## COMMENTAIRES SUR LE RAPPORT

### Remarques générales

- La demande de remboursement proposée dans le dossier Cervarix porte sur :  
'l'immunisation active pour la prévention des néoplasies intraépithéliales cervicales de haut grade (CIN de grades 2 et 3) et du cancer du col de l'utérus dus aux Papillomavirus Humains (HPV) de types 16 et 18, pour des jeunes filles bénéficiaires âgées de 12 à 15 ans accomplis.'  
Le rapport jour 60 inclut, à plusieurs endroits, des discussions relatives aux lésions vaginales et vulvaires, ainsi qu'aux verrues génitales (condylomes), causées par des HPV. Ces parties du dossier ne sont pas directement pertinentes pour le vaccin Cervarix, dans le cadre de ses indications actuelles et dans le cadre des critères de remboursement proposés dans le dossier actuel.
- A la page 25, il est suggéré que les résultats de l'étude FUTURE II puissent être comparés à ceux de l'étude HPV-008 (PATRICIA). Etant donné qu'il s'agit ici de deux études séparées et différentes, et étant donné qu'aucune étude comparative 'head-to-head' entre Cervarix et Gardasil n'a été réalisée jusqu'à présent, toute tentative de comparaison est indirecte et par conséquent sujette à des critiques majeures.  
Il convient de souligner que l'efficacité des vaccins était au départ étudiée sur une population différente dans les deux études : dans l'étude HPV-008, elle était évaluée sur une 'modified intention-to-treat population', tandis que dans l'étude FUTURE II, elle était évaluée dans une population 'per protocol'. A la page 25, il est également mentionné que 'la population « subjects in unrestricted population » sont les sujets qui étaient séronégatifs et ADN- au début et qui ont reçu au moins une administration de Gardasil » et que cette population correspond à « (= +/- la population incluse dans l'analyse intermédiaire de l'étude HPV-008 ».  
Il est clair qu'il n'est pas possible de faire des comparaisons pertinentes entre les résultats intermédiaires, obtenus dans la population de l'étude HPV-008 d'un côté, et les résultats d'une population de l'étude FUTURE II, dont il est reconnu dans le dossier que cette dernière population ne correspond qu'approximativement à celle de l'étude HPV-008.  
A part les différences dans la définition des populations sur lesquelles le critère d'efficacité primaire est évalué, il y a également des différences entre les deux études au niveau de la composition raciale, les critères d'inclusion, la méthodologie pour détecter et définir des cas DNA+ par PCR, le profil de base des populations quant au % de positivité au niveau du DNA et de séropositivité pour HPV-16 et -18, et les caractéristiques cytologiques à l'entrée de l'étude.  
Suite aux différences méthodologiques et aux différences dans le profil des patientes étudiées, il n'est donc pas possible de faire des comparaisons correctes. Le suivi moyen dans l'étude FUTURE II était plus long que le suivi dans l'étude PATRICIA (HPV-008)', mais il convient de spécifier que la publication de Paavonen et al. dans le 'Lancet' (HPV-008) portait seulement sur les résultats d'une *analyse intérimaire pré-spécifiée* avec un suivi d'en moyenne 14,8 mois. L'étude est toujours en cours et a une durée totale de **48 mois**, qui sera plus longue que le suivi dans l'étude FUTURE II actuellement.
- Egalement aux pages 25-26, les résultats de l'étude FUTURE I sont repris. L'étude FUTURE I a évalué l'efficacité du Gardasil vis-à-vis des verrues génitales et des lésions (pré)cancéreuses du col de l'utérus, de la vulve et du vagin. Cette

étude a évalué un autre spectre de pathologies que celui qui est couvert par le Cervarix. Il n'est pas du tout possible de faire une comparaison entre les deux vaccins sur base de cette étude.

- Nous aimerions apporter quelques corrections au tableau récapitulatif des résultats de l'étude HPV-008 à la page 13 du rapport jour 60. Pour le critère principal (CIN2+), le nombre de cas dans le groupe contrôle pour l'HPV-18 est 6 (et pas 65), tandis que pour le critère CIN1+, le nombre de cas dans le groupe contrôle est 18 (et pas 187)(voir tableau 4, page 2165 de la publication de Paavonen et al., 2007).

## **REPONSES AUX QUESTIONS**

### **1. Pour l'étude HPV-001 et HPV-007 :**

#### **1.1. Comment peut-on expliquer la grande différence entre le nombre de sujets évalués et le nombre de sujets randomisés ?**

- Les études de phase II (HPV-001/-007) ont généré des données auprès des femmes non-exposées, âgées de 15-25 ans. Cette population est la plus représentative de celle des jeunes femmes avant le premier contact sexuel.
- Dans le but d'avoir une population 'non-exposée' il a fallu une combinaison de plusieurs critères stricts d'inclusion et ceci explique la grande différence entre le nombre de sujets évalués et le nombre de sujets randomisés.
- Pour rappel, les critères d'inclusion étaient: 'des femmes en bonne santé, âgées de 15-25 ans, qui n'avaient pas eu plus de 6 partenaires sexuels, sans antécédents de frottis anormal ou de traitement par ablation ou par excision au niveau du col de l'utérus, et qui n'étaient pas sous traitement pour des condylomes externes. En plus, les participantes devaient être cytologiquement négatives, ainsi que séronégatives pour des anticorps contre HPV-16 et HPV-18 (par test ELISA), et négatives pour HPV-DNA (par test PCR) pour 14 types d'HPV oncogènes (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68) dans les 90 jours avant l'entrée dans l'étude.'

#### **1.2. Quelles étaient, en détail, les raisons ?**

- Une analyse détaillée quant aux raisons spécifiques qui ont mené à la non-randomisation de sujets au niveau individuel n'a pas été effectuée.

#### **1.3. Quel était le nombre d'infections incidentes et/ou persistantes et d'anomalies cytologiques dans les deux groupes n'importe quel était le type de HPV impliqué ? Quelle était l'efficacité du vaccin pour ces deux critères si on tient compte des infections dues aux autres types de HPV ?**

- L'efficacité du vaccin (VE) pour tous les critères dans l'analyse combinée des études HPV-001 et HPV-007 était calculée par une méthode statistique appelée 'Conditional Exact Method'. Cette méthode calcule un intervalle de confiance exact autour du 'rate ratio' (rapport des taux d'événements dans le groupe Cervarix versus le groupe contrôle) et prend en considération la durée de suivi des sujets dans chaque groupe. Le VE est alors définie comme : 1 moins le 'rate ratio'.

Le tableau suivant montre les taux d'incidence ainsi que le VE au niveau des infections incidentes et persistantes (définies à 6 et à 12 mois) causées par

des types de HPV oncogènes (par test PCR), obtenu avec la méthode 'Conditional exact' (ATP for efficacy) (suivi de jusque 5,5 ans) :

Cervical samples only	Study	Event type	Group	N	n	VE		
						%	LL	UL
Incident infection	Pooled	HPV-HR	Cervarix	375	107	28.5	7.1	45.1
			Placebo	345	134	-	-	-
Persistent infection (6 month-definition)	Pooled	HPV-HR	Cervarix	375	49	28.5	-5.7	51.8
			Placebo	345	62	-	-	-
Persistent infection (12 month definition)	Pooled	HPV-HR	Cervarix	375	26	24.9	-30.1	57.0
			Placebo	345	32	-	-	-

HPV-HR = high risk HPV type (i.e. HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 and 68

N= number of subjects included in each group

n= number of subjects reported at least one event in each group

LL,UL= 95% Lower and Upper confidence limits

VE(%)= vaccine efficacy

L'efficacité du vaccin contre les infections incidentes, associées aux types HPV oncogènes (HPV-HR) était de 28,5% [IC95% : 7,1% ; 45,1%].

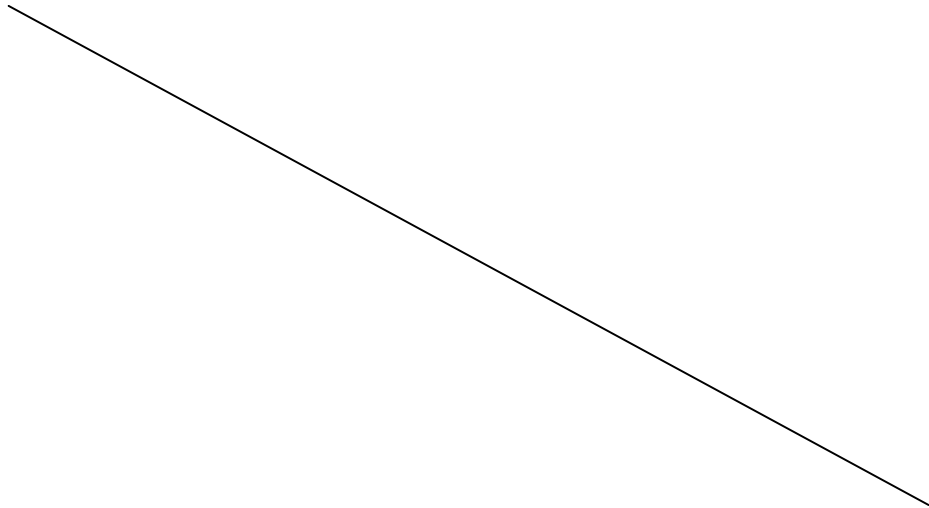
Les différences au niveau du critère des infections persistantes (définies à 6 et à 12 mois) associées aux types HPV oncogènes n'étaient pas statistiquement significatives ( $VE_{6\text{mois}} = 28,5\%$  [IC95% : -5,7% ; 51,8%] et  $VE_{12\text{mois}} = 24,9\%$  [IC95% : -30,1% ; 57%]).

Lorsque l'efficacité au niveau des critères cytologiques est évaluée, indépendamment du typage par DNA (cohorte totale, études HPV-001/007 poolées, tous échantillons combinés), une première indication de protection oncogénique, au-delà des types HPV 16 et 18, devient apparente.

De grandes études épidémiologiques mentionnent une prévalence estimée des types HPV 16 et 18 dans de différentes sévérités d'anomalies cytologiques, suggérant qu'ils sont présents dans 20 à 30% des cas ASCUS ou plus sévères. Un vaccin avec une activité protectrice contre les types HPV 16/18 devrait éviter ces cas.

Toutefois, lorsqu'on évalue l'efficacité du Cervarix, indépendamment du typage DNA des HPV, les résultats de l'étude HPV-001/007 montraient une activité protectrice plus grande que prévue : 38,2% contre des lésions ASCUS ou plus sévère ( $\geq$  ASCUS), 41,8% contre des lésions LSIL ou plus sévères ( $\geq$  LSIL), 55,2% contre CIN1+ et 67,8% contre CIN2+. Ces résultats suggèrent également qu'il existe une protection vaccinale au-delà des HPV types 16 et 18. Le tableau suivant compare l'efficacité du Cervarix au niveau des différents critères cytologiques et histologiques entre les résultats observés pour tous les types HPV

oncogènes ('high risk') confondus, et les estimations de la prévalence des types HPV-16 et 18 dans ces différentes lésions.



Il convient de mentionner que, d'un point de vue épidémiologique, la contribution de HPV16/18 au niveau des infections incidentes et persistantes est moins importante qu'au niveau des anomalies cytologiques et histologiques. En effet, on observe que l'efficacité du Cervarix augmente parallèlement au degré de sévérité du critère évalué.

#### Protection croisée ('Crossprotection')

L'investigation de la protection contre d'autres types d'HPV oncogènes a montré qu'il y avait une première évidence d'efficacité du Cervarix contre des infections incidentes causées par les types HPV oncogènes 45 et 31, qui sont apparentés aux types HPV 16 et 18. La protection contre l'infection incidente causée par HPV-45 était de 88,0% (60,5 – 97,7) et de 53,5 % (14,8 – 75,6) contre celle causée par HPV-31 (résultats après suivi de jusque 5,5 ans)(figure suivante) :

**1.4. Le dossier donne des résultats après un suivi de 24 mois tandis que la publication ne mentionne que des données après 12 mois ? L'évaluation des infections dues aux HPV autres que 16 et 18 n'est pas mentionnée dans les critères d'évaluation de l'étude. Comment motivez-vous l'inclusion de cette analyse dans le dossier ?**

- En ce qui concerne la première partie de la question : la publication de Harper et al. dans le 'Lancet' de 2006 décrit les résultats jusque 4,5 ans. Les données après un suivi jusque 5,5 ans n'ont pas encore été publiées, mais le 'Clinical Study Interim Report' portant sur cette analyse était jointe à notre dossier de demande de remboursement du 28 septembre 2007 (notre réf: 2007-0864/DM-aj) en annexe 6.
- Dans le but d'évaluer le bénéfice global du Cervarix dans la prévention des lésions, une analyse *post hoc* a été effectuée sur la cohorte totale (analyse combinée des études HPV-001/007) portant sur des 'outcomes' médicalement pertinents, y inclus des anomalies cytologiques et des lésions CIN, indépendamment des résultats du DNA au niveau des lésions cytologiques et histologiques.

**2. Pour l'étude HPV-008 : 'Quel était le nombre total de cas de CIN2+ dans les groupes Cervarix et le groupe contrôle en tenant compte de tous les CIN2+ n'importe quel type HPV était impliqué ?'**

- L'analyse intérimaire des données de l'étude HPV-008 (Paavonen et al., 2007) était également une analyse partielle de la base de données et n'incluait pas une analyse sur le nombre total de cas de CIN2+, causés par des HPV, tous types confondus. L'analyse complète sera effectuée à la fin de l'étude ; les résultats finaux de l'étude ne seront pas connus avant la fin de l'année 2009.

3. **Vous demandez le même prix que l'autre vaccin disponible qui contient deux types de HPV de plus et qui a une indication plus large. Comment motivez-vous ce prix égal ? Nous vous demandons de réagir aux commentaires de la CRM sur l'impact budgétaire que vous proposez. Il n'y a pas de comparaison directe entre le Gardasil et le Cervarix. Est-ce que l'efficacité des deux vaccins est comparable ou égale ?**

**Commentaire et question : l'efficacité vis-à-vis des infections persistantes est de 75-80 %. Quelle sera la répercussion sur le risque de CIN2+ après un suivi plus long ? Le suivi moyen dans l'étude FUTURE II était plus long que le suivi dans l'étude HPV-008.**

- Réponses aux commentaires de la CRM sur l'incidence budgétaire estimée par la firme (section 3.4, page 29 du rapport jour 60) :

**Premier commentaire : 'Il est difficile d'apprécier l'effet du marketing par deux firmes par rapport au marketing par une seule firme'**

Si le raisonnement est correct en théorie, il convient de garder en mémoire que le remboursement s'adresse à une cohorte de jeunes filles avant le début de l'activité sexuelle. Il s'agit d'une population bien établie qui va pouvoir bénéficier d'une vaccination efficace. Il est plus que probable que la demande va être importante, indépendamment de la disponibilité d'un 2<sup>ème</sup> vaccin.

**Deuxième commentaire : 'L'autre vaccin contient également les HPV-6 et 11 et que l'indication de l'autre vaccin est plus large que celle du Cervarix'**

Le fait que l'autre vaccin contienne les HPV-6 et 11 pourrait en théorie favoriser cet autre vaccin au détriment du Cervarix.

Tout dépendra du choix du prescripteur de favoriser une protection contre les HPV-6 et 11 ou de préférer une vaccination pour laquelle on dispose de données d'immunogénicité.

L'immunogénicité de Cervarix est excellente à long terme, tant pour HPV-16 que pour HPV-18 comme démontré dans l'étude HPV-001/007, résultats à 24 mois (annexe 6 de notre dossier de demande de remboursement initial). Il a été démontré que l'adjuvant AS04 dans Cervarix augmente de façon importante la réponse immunitaire humorale, tant pour HPV-16 que pour HPV-18.

Deux études récentes avec le Gardasil (Reisinger et al., 2007 ; Olsson et al., 2007) montrent une moins bonne immunogénicité, en particulier dans le cas d'HPV-18. Ces deux publications sont jointes en annexe.

Dans l'étude de Reisinger et al. (2007), portant sur les pré-adolescents et adolescents (9-15 ans), on observe une bonne immunogénicité 1 mois après la 3<sup>ème</sup> dose (= 7 mois après la première dose) avec une séroconversion  $\geq 99,5\%$  pour HPV-16 et HPV-18 (tableau 3, page 205 de la publication). Après 18 mois cependant, on observe toujours une séropositivité  $\geq 99,3\%$  dans le cas du HPV-16, mais les taux de séropositivité vis-à-vis du HPV-18 ont diminué à 91,5% chez les filles et à 92,5% chez les garçons.

Dans l'étude d'Olsson et al. (2007), chez des femmes âgées de 16-23 ans, le taux de séropositivité pour le HPV-18 après 60 mois était réduit à 64,7% (tableau 2, page 4937 de la publication) et à partir de 18 mois, les titres des anticorps anti-HPV-18 n'étaient plus significativement différents de ceux, induits par une infection spontanée (figure 2, page 4935 de la publication).

Ces deux études suggèrent par conséquent des problèmes potentiels avec l'immunogénicité à long terme avec le Gardasil, spécifiquement au niveau des réponses contre le HPV-18. Des études cliniques à long terme seront nécessaires pour déterminer la relevance clinique de ces observations.

Quant au commentaire sur l'indication plus large de l'autre vaccin par rapport au Gardasil, l'argument pourrait être retourné puisqu'une attitude fréquente est d'estimer que « l'équation » suivante est vraie : indication plus large -> population plus large -> impact budgétaire plus important.

- Etant donné qu'aucune étude comparative 'head-to-head' entre Cervarix et Gardasil n'a été réalisée jusqu'à présent, toute tentative de comparaison est indirecte et par conséquent sujette à des critiques majeures. On ne dispose actuellement que des résultats d'une étude avec Cervarix (PATRICIA, HPV-008) et d'une étude avec Gardasil (FUTURE II) qui étudie (PATRICIA, HPV-008) ou qui a spécifiquement étudié (FUTURE II) les effets à plus long terme sur le plan histologique (prévention des lésions CIN2+); suite aux différences méthodologiques et aux différences dans le profil des patientes étudiées, il n'est pas possible de faire des comparaisons correctes.
- L'évaluateur mentionne que 'le suivi moyen dans l'étude FUTURE II était plus long que le suivi dans l'étude PATRICIA (HPV-008)'. Il convient de spécifier que la publication de Paavonen et al. dans le 'Lancet' (HPV-008) portait seulement sur les résultats d'une analyse intérimaire pré-spécifiée avec un suivi d'en moyenne 14,8 mois.
- Cette analyse intérimaire était déclenchée par un nombre pré-défini de 23 cas de CIN2+, causés par HPV-16/18, ce qui était atteint après une durée moyenne du suivi de 14,8 mois. L'efficacité du Cervarix contre le développement des lésions CIN2+, dues au HPV-16/18 était de 90,4%, sur base de l'analyse pré-spécifiée. Comme repris dans le RCP du Cervarix (§ 5.1. Propriétés pharmacodynamiques), une analyse post hoc (avec attribution clinique de cas) a attribué une relation causale d'un type donné d'HPV avec la lésion ; selon cette analyse, l'efficacité de Cervarix était de 100%.
- Il n'est pas possible à l'heure actuelle de faire des prédictions fiables quant à 'la répercussion sur le risque de CIN2+ après un suivi plus long' sur base des résultats intérimaires disponibles. Rappelons que l'étude PATRICIA (HPV-008) est toujours en cours et a une durée totale de **48 mois**, qui sera plus longue que le suivi dans l'étude FUTURE II. L'étude PATRICIA est incluse dans le registre du NIH ([ClinicalTrials.gov - Information on Clinical Trials and Human Research Studies](http://www.clinicaltrials.gov)) et cette étude est identifiée par le code NCT00122681 (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00122681>).
- Les résultats finaux de l'étude HPV-008, portant sur un suivi de **48 mois**, permettront d'évaluer correctement l'efficacité du Cervarix sur les lésions CIN2+ à long terme. Les données de l'analyse intérimaire de l'étude dont nous disposons à l'heure actuelle, démontrent que l'efficacité du vaccin sur le risque de CIN2+ causé par HPV-16/18 est très élevée, voir même totale (selon l'analyse effectuée) après une durée de suivi de 14,8 mois en moyenne.

**4. Est-ce que vous disposez des résultats sur l'effet sur le point de l'immunogénicité quand le Gardasil est donné après une ou deux injections de Cervarix et vice versa ?**

On ne dispose pas de résultats quant à l'immunogénicité d'une administration alternée d'une ou plusieurs injections de Cervarix et/ ou de Gardasil. Cette pratique n'est d'ailleurs pas recommandée, comme spécifié dans le RCP du Cervarix au niveau des paragraphes 4.2 et 4.4 :

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le schéma de vaccination recommandé comporte 3 doses administrées selon le schéma suivant : 0, 1, 6 mois.

(...)

Il est recommandé aux sujets qui ont reçu une première dose de Cervarix de terminer le schéma de vaccination en 3 doses avec Cervarix (voir rubrique 4.4).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

(...)

On ne dispose d'aucune donnée de tolérance, immunogénicité ou efficacité pour permettre l'interchangeabilité de Cervarix avec d'autres vaccins HPV.'

### **5. Le taux d'effets secondaires est assez élevé. Est-ce que le taux d'effets secondaires est comparable ou supérieur au taux d'effets secondaires avec Gardasil ?**

- Pour une description détaillée des effets secondaires observés avec Cervarix, on réfère au 'Clinical Expert Report' du dossier d'enregistrement, qui faisait partie de notre dossier de demande de remboursement du 28 septembre 2007 (notre référence : 2007-0864/DM-aj) - annexe 4. Les résultats, répertoriés selon la classification MedDRA habituelle, sont repris dans la section 4.8 du RCP (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-PI-fr.pdf>). En plus, la section 9, page 160 ('Safety Conclusion') du 'Clinical Expert Report' fournit le résumé suivant :

'The most common clinical symptoms reported after administration of the HPV-16/18 L1 AS04 vaccines were injection-site reactions such as pain, redness and swelling, all reported more frequently in the HPV group as compared to the control group. General solicited symptoms were reported less frequently than local symptoms after vaccination. Among the general solicited symptoms, myalgia was reported more frequently in the HPV-16/18 vaccine group as compared to the Hepatitis A control group, however the majority of the reports were of low grade intensity. There was no clinically meaningful increase of symptoms with increased number of doses. The majority of the solicited local and general symptoms reported were mild to moderate in intensity, and usually resolved within 3 or 4 days after vaccination. Compliance with subsequent dosing was equally high in both HPV-16/18 vaccine and control groups, suggesting that the higher rates of local injection site symptoms and the slightly higher rates of general symptoms following HPV-16/18 vaccine did not impact tolerability or acceptance of the vaccination treatment. There were no unusually high rates of occurrence of any unsolicited adverse events, and there was no evidence that any unsolicited adverse event occurred more frequently in the HPV-16/18 vaccine group than in control group.'

Il n'y avait pas de différences quant au taux de discontinuation entre le groupe Cervarix et le groupe placebo.

La compliance pour le schéma de vaccination était aussi élevée dans les deux groupes, ce qui suggère que d'éventuels effets secondaires n'ont pas eu d'impact sur la tolérance ou l'acceptabilité de la vaccination par Cervarix.

- Etant donné que des études cliniques comparatives en 'head-to-head' entre Cervarix et Gardasil n'ont jusqu'à présent pas été réalisées, toute comparaison des profils d'effets indésirables observés avec ces vaccins reste qualitative et ne permet pas des conclusions définitives.
- Une comparaison de la section 4.8 des RCPs respectifs des deux vaccins (Cervarix - <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-PI-fr.pdf> et Gardasil -

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-fr.pdf>)  
montre un profil d'effets secondaires très similaire.

- Enfin, la version électronique du 'Répertoire Commenté des Médicaments' (consultée le 13 décembre 2007) ne fait pas de distinction entre les deux vaccins quant aux effets secondaires ([Répertoire Commenté des Médicaments](#))

**6. Est-ce qu'il y a déjà des résultats connus d'une comparaison directe entre Cervarix et Gardasil ?**

- Jusqu'à présent, il n'y a pas encore de données disponibles au sujet d'une comparaison directe entre Cervarix et Gardasil.
- Une étude clinique est actuellement en cours ; en début d'année, GSK a initié une étude de phase IIIb, visant à comparer l'immunogénicité de Cervarix à celle de Gardasil chez des femmes en bonne santé, âgées de 18-45 ans. Les détails de cette étude sont repris dans le registre du NIH ([ClinicalTrials.gov - Information on Clinical Trials and Human Research Studies](#)) et cette étude est identifiée par le code NCT00423046 (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00423046>)

Le critère d'évaluation primaire est la moyenne géométrique des taux d'anticorps neutralisants anti HPV-16/18 des deux groupes au 7<sup>ème</sup> mois ; les taux seront suivis jusqu'au 24<sup>ème</sup> mois.

Cette étude est encore en cours ; les premiers résultats ne seront pas connus avant fin 2008.

Références supplémentaires

Olsson S-E 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.

Reisinger K et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 201-209.