



Place du vaccin GARDASIL 9 dans la prévention des infections à papillomavirus humains

Comité technique et de prospective du dépistage
du cancer du col de l'utérus 12/06/2017

•

• 1

GARDASIL 9

- AMM européenne
 - 10/06/2015 , schéma à 3 doses: Personnes à partir de l'âge de 9 ans
 - 04/04/2016, schéma à 2 doses, filles et garçons de 9-14 ans
- Indications suivantes :
 - immunisation active des personnes à partir de 9 ans contre les maladies aux HPV suivantes :
 - Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV connus dans le vaccin
 - Verrues génitales (Condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques

•

• 2

Composition des vaccins HPV

Tableau 1 : Composition quantitative en substances actives et en adjuvant des vaccins HPV

	GARDASIL	GARDASIL 9	CERVARIX
Quantité de protéine L1 par dose de 0,5 ml pour chaque génotype	type 6 : 20 µg type 11 : 40 µg type 16 : 40 µg type 18 : 20 µg	type 6 : 30 µg type 11 : 40 µg type 16 : 60 µg type 18 : 40 µg type 31 : 20 µg type 33 : 20 µg type 45 : 20 µg type 52 : 20 µg Type 58 : 20 µg	type 16 : 20 µg type 18 : 20 µg
Adjuvant	Hydroxyphosphate d'aluminium : 225 µg	Hydroxyphosphate d'aluminium : 500 µg	AS04 composé d'hydroxyde d'aluminium (0,5 mg Al ₃₊ au total) et de 3-O-desacyl-4-monophosphoryl lipid A (MPL) (50 µg)

•

• 3

Epidémiologie des infections à HPV

Incidence des cancers liés aux infections persistantes à HPV en France

- Cancer du col de l'utérus : 2800 nouveaux cas, 1100 décès (INCa, 2015)
- Cancers de l'anus : 1100 nouveaux cas (800 cas pour les femmes, 300 cas chez les hommes, INCa, 2015)
- Cancers de la vulve et du vagin : rares

•

• 4

Estimation de prévalence des génotypes d'HPV selon les lésions précancéreuses et les cancers						
Type de lésions	Génotypes d'HPV 6,11,16,18	Génotypes d'HPV 31,33,45,52,58	Génotypes d'HPV 6,11,16,18, 31,33,45,52,58	Répartition géographique	Réf	
Cancer du col de l'utérus 95% d'infection unique)	71%	18 %*	90%	Monde	Serrano et al., Infect Agent Cancer, 2012	
	66%	15%	81% 90% des Kc HPV+	USA	Saraiya et al. J Natl Cancer Inst	
	76%	ND	ND	Europe	De Vuyst, 2009	
Lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (CIN≥2)	ND	ND	60-94%	Monde	Serrano et al., Infect Agent Cancer, 2012	
	40% infections multiples	56%	33%	81%	France	Heard et al, PLOS One, 2013
		61%	ND	ND	Europe	De Vuyst, 2009

*: infections par un seul genotype ou en association avec plusieurs génotypes

● 5

Estimation de prévalence des génotypes d'HPV selon les lésions précancéreuses et les cancers					
Type de lésions	Génotypes d'HPV 6,11,16,18	Génotypes d'HPV 31,33,45,52,58	Génotypes d'HPV 6,11,16,18, 31,33,45,52,58	Répartition géographique	Réf
Cancer du vagin	55-60%	ND	ND	Monde	De Vuyst, Int J Cancer, 2009
	55%	18%	ND	USA	Saraiya et al. J Natl Cancer Inst 2015
Cancer de vulve	40%	ND	ND	Monde	De Vuyst, Int J Cancer, 2009
	49%	14%	ND	USA	Saraiya et al. J Natl Cancer Inst 2015
Cancer de l'anus	70-80%	6%*	75-80*	Monde	De Vuyst, Int J Cancer, 2009
	80% Même répartition hommes /femmes	3 % *(hommes) 11% *(femmes)	ND	USA	Saraiya et al. J Natl Cancer Inst 2015
	78%	7%	80%	France	Abramowitz et al. In J Cancer 2011

Efficacité Immunogénicité Tolérance

Evaluation de l'efficacité et/ou l'immunogénicité et tolérance de Gardasil 9 :

- Schéma 3 doses (0, 2, 6 mois) : au cours de 7 études cliniques dont 4 études pivots
- Schéma 2 doses : au cours d'une étude pivot
- 1 étude d'efficacité (d'impact) chez les femmes âgées de 16 à 26 ans et vaccinées selon un schéma à 3 doses,
Etude pivot (Protocole 001) : efficacité de Gardasil 9 en prévention des infections et maladies dues aux HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58 évaluée versus le vaccin qHPV chez les femmes âgées de 16 à 26 ans (N= 14 204 : 7 099 recevant Gardasil 9; 7 105 recevant le vaccin qHPV).
- Des études d'immunogénicité
 - chez les jeunes filles et les femmes de 9 à 26 ans (schéma à 2 et 3 doses,
 - les filles et les garçons de 9 à 15 ans (schéma à 2 doses),
 - les hommes de 16 à 26 ans (schéma à 3 doses)

Table 20. Summary of Efficacy Against HPV 31/33/45/52/58-Related Persistent Infection, Cervical, Vulvar, and Vaginal Disease – median follow-up of 43 months post dose 3 (Per-Protocol Efficacy Analysis Population)

Disease Endpoint	Gardasil 9 N=7099		qHPV Vaccine N=7105		%Efficacy** (95% CI)
	n	Number of cases*	n	Number of cases*	
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 2/3, AIS, Cervical Cancer, VIN 2/3, VaIN 2/3, Vulvar Cancer, and Vaginal Cancer ^a	6016	1	6017	38	97.4 (85.0, 99.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 2/3 or AIS ^b	5949	1	5943	35	97.1 (83.5, 99.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN2	5949	1	5943	32	96.9 (81.5, 99.8)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN3	5949	0	5943	7	100 (39.4, 100)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related VIN 2/3, VaIN 2/3	6009	0	6012	3	100.0 (-71.5, 100.0)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Persistent Infection ≥ 6 Months ^c	5941	41	5955	946	96.0 (94.6, 97.1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Persistent Infection ≥ 12 Months ^d	5941	23	5955	657	96.7 (95.1, 97.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related ASC-US HR-HPV Positive or Worse Pap ^e Abnormality	5883	37	5882	506	92.9 (90.2, 95.1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related cervical definitive therapy procedures ^f	6013	4	6014	41	90.2 (75.0, 96.8)

Impact de Gardasil 9 en termes de réduction de l'incidence des lésions dues aux HPV comparable à celui de GARDASIL vis à vis :

- des lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade (CIN1), des lésions vulvaires et vaginales de bas grade (VIN1, VaIN1),
- des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (CIN2 et plus), des lésions précancéreuses vulvaires et vaginales de haut grade (VIN2 et plus, VaIN2 et plus),+
- des infections persistantes dues aux HPV 6,11, 16,18,
- et des condylomes

Impact of 9vHPV Vaccine on the Incidence of HPV 6/11/16/18-Related Cervical, Vulvar, and Vaginal Disease - median follow-up of 40 months post dose 3 (Per-Protocol Efficacy Analysis Population)										
Endpoint	9vHPV Vaccine (N=7,099)				qHPV Vaccine (N=7,105)				Risk Reduction [†] (%)	95% CI
	n	Number of Cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk	n	Number of Cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk		
HPV 6/11/16/18-Related Cervical, Vulvar, and Vaginal Disease	5,883	6	18,582.5	0.0	5,898	7	18,631.7	0.0	14.1	(-184.8, 71.1)
Cervical Disease	5,823	1	17,059.4	0.0	5,832	3	17,123.4	0.0	66.5	(-203.4, 98.7)
CIN 1	5,823	0	17,059.9	0.0	5,832	2	17,123.4	0.0	100	(-248.5, 100)
CIN 2 or worse	5,823	1	17,059.4	0.0	5,832	1	17,127.2	0.0	-0.4	(\leq -999, 97.4)
Vulvar and Vaginal Disease	5,876	5	18,550.6	0.0	5,893	4	18,615.3	0.0	-25.4	(-394.3, 66.3)
Condyloma	5,876	5	18,550.6	0.0	5,893	1	18,618.7	0.0	-401.8	(\leq -999, 32.6)
VIN 1 or VaIN 1	5,876	0	18,560.3	0.0	5,893	2	18,618.6	0.0	100	(-248.3, 100)
VIN 2/3 or VaIN 2/3 or worse	5,876	0	18,560.3	0.0	5,893	2	18,617.7	0.0	100	(-248.3, 100)
HPV 16/18-Related Cervical, Vulvar, and Vaginal Disease	5,769	2	18,223.5	0.0	5,792	6	18,302.4	0.0	66.5	(-87.2, 95.1)
Cervical Disease	5,715	1	16,761.0	0.0	5,732	2	16,850.8	0.0	49.7	(-342.2, 98.3)
CIN 1	5,715	0	16,761.5	0.0	5,732	2	16,850.8	0.0	100	(-249.1, 100)
CIN 2 or worse	5,715	1	16,761.0	0.0	5,732	0	16,854.6	0.0	NA	NA
Vulvar and Vaginal Disease	5,762	1	18,192.3	0.0	5,789	4	18,284.6	0.0	74.9	(-92.9, 99.0)
Condyloma	5,762	1	18,192.3	0.0	5,789	1	18,288.0	0.0	-0.5	(\leq -999, 97.4)
VIN 1 or VaIN 1	5,762	0	18,195.6	0.0	5,789	2	18,287.9	0.0	100	(-249.0, 100)
VIN 2/3 or VaIN 2/3 or worse	5,762	0	18,195.6	0.0	5,789	2	18,287.9	0.0	100	(-249.0, 100)

Immunogénicité schéma 3 doses

- Vis-à-vis des HPV 6, 11, 16, 18 communs à Gardasil et Gardasil 9

Les réponses immunitaires induites par Gardasil 9, un mois après la 3^{ème} dose étaient non inférieures à celles induites par Gardasil :

- chez des jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans,
- chez les jeunes filles âgées de 9 à 15 ans,
- chez les hommes âgés de 16 à 26 ans*

- Vis-à-vis des HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, et 58

Les réponses immunitaires vis-à-vis des 9 génotypes d'HPV

- chez des jeunes filles de 9 à 15 ans : non inférieures à celles des jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans
- chez des garçons âgés de 9 à 15 ans et chez des hommes hétérosexuels âgés de 16 à 26 ans : non inférieures à celles des jeunes femmes de 16 à 26 ans.

- La réponse immune : plus faible dans la population d'HSH de 16 à 26 ans que celle observée chez les hommes hétérosexuels mais aucune différence dans le taux de séroconversion vis-à-vis des génotypes d'HPV n'a été observée au sein de ces 2 populations d'hommes (séroconversion > 99%).

*Etude déposée dans le cadre d'une variation d'AMM, décision d'AMM par la commission européenne en cours

Immunogénicité schéma 3 doses

Non-Inferiority Comparison of Post-Dose 3 anti-HPV Types 16 and 18 GMTs -9vHPV versus qHPV Vaccine - HPV Specific Per Protocol Set (Study 009/GOS01C, girls 9-15 years old)

Assay (cLIA)	9vHPV Vaccine (N=300)			qHPV Vaccine (N=300)			Estimated GMT ratio 9vHPV / qHPV [95% CI] (a)	p-value for non- inferiority (b)
	n	GMT (mMU/ mL)	[95% CI]	n	GMT (mMU/ mL)	[95% CI]		
Anti-HPV 16	276	6739.5	[6134.5;7404.1]	270	6887.4	[6220.8;7625.5]	0.97 [0.85;1.11]	<0.001
Anti-HPV 18	276	1956.6	[1737.3;2203.7]	269	1795.6	[1567.2;2057.3]	1.08 [0.91;1.29]	<0.001

(a) Non-inferiority is achieved if the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMT ratio is greater than 0.67
(b) The estimated GMT ratio, associated confidence interval and p-value are based on an ANOVA model including group and age stratum as independent variables
cLIA=Competitive Luminex ImmunoAssay; CI=Confidence Interval; GMT=Geometric Mean Titer; mMU=Milli Merck units

Assay (cLIA)	GMT (mMU/mL)			GMT (mMU/mL)			Estimated GMT ratio 9vHPV / qHPV [95% CI] (1)
	n	[95% CI]	n	[95% CI]	[95% CI]		
Anti-HPV 6	273	1679.4	[1518.9;1856.9]	261	1565.9	[1412.2;1736.3]	1.07 [0.93;1.23]
Anti-HPV 11	273	1315.6	[1183.8;1462.0]	261	1417.3	[1274.2;1576.5]	0.93 [0.80;1.08]

(1) The estimated GMT ratio and associated confidence interval are based on an ANOVA model including group as independent variables

cLIA=Competitive Luminex ImmunoAssay; CI=Confidence Interval; GMT=Geometric Mean Titre;
mMU=Milli Merck units

Immunogénicité schéma 3 doses

Statistical Analysis of Non-Inferiority of Month 7 HPV cLIA Geometric Mean Titers Comparing 9- to 15-Year-Old Males (Lot 1) and 16- to 26-Year-Old Females (Lot 1) (Per-Protocol Immunogenicity Population) (study 002)

Assay (cLIA)	Comparison Group				Estimated Fold Difference Group A / Group B (95% CI)	p-Value for Non-Inferiority [†]
	9- to 15-Year-Old Males (Comparison Group A) (N = 666)		16- to 26-Year-Old Females (Comparison Group B) (N = 468)			
	n	Estimated GMT (mMU/mL)	n	Estimated GMT (mMU/mL)		
Anti-HPV 6	559	2,084.7	328	900.8	2.31 (2.07, 2.59)	<0.001
Anti-HPV 11	559	1,487.1	332	706.6	2.10 (1.88, 2.36)	<0.001
Anti-HPV 16	569	8,628.9	329	3,522.6	2.45 (2.19, 2.74)	<0.001
Anti-HPV 18	567	2,822.8	345	882.7	3.20 (2.80, 3.65)	<0.001
Anti-HPV 31	564	2,221.2	340	753.9	2.95 (2.60, 3.34)	<0.001
Anti-HPV 33	567	1,198.7	354	466.8	2.57 (2.29, 2.88)	<0.001
Anti-HPV 45	570	907.0	368	272.2	3.33 (2.89, 3.84)	<0.001
Anti-HPV 52	568	1,037.8	337	419.6	2.47 (2.19, 2.79)	<0.001
Anti-HPV 58	566	1,567.7	332	590.5	2.66 (2.37, 2.98)	<0.001

Overall conclusion: The non-inferiority criteria was met for all 9 HPV types.

[†] The noninferiority criterion for endpoints reported in this table is defined as statistically less than 1.5-fold decrease in Group A compared to Group B. Noninferiority of GMT in Group A relative to Group B is demonstrated if the lower limit of the 95% CI for the fold difference is greater than 0.67.

N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.

n = Number of subjects contributing to the analysis.

CI = Confidence interval; GMT = Geometric mean titer; mMU = Milli Merck units; cLIA = 9 valent Competitive Luminex immunoassay.

Immunogénicité schéma 3 doses

Month 7 HPV cLIA Geometric Mean Titres in HM and MSM Who Received 9vHPV Vaccine (Per-Protocol Immunogenicity Population) (Study 003)

Assay	HM 16 to 26 Years of Age (N = 1,103)			MSM 16 to 26 Years of Age (N = 313)		
	n	GMT mMU/mL	95% CI	n	GMT mMU/mL	95% CI
Anti-HPV 6	847	782.0	(738.0, 828.7)	164	568.9	(498.7, 649.0)
Anti-HPV 11	851	616.7	(582.4, 653.0)	165	437.7	(384.4, 498.5)
Anti-HPV 16	899	3346.0	(3158.9, 3544.1)	212	2294.0	(2037.8, 2582.5)
Anti-HPV 18	906	808.2	(754.9, 865.4)	220	608.1	(529.4, 698.5)
Anti-HPV 31	908	708.5	(662.7, 757.6)	227	420.7	(368.0, 480.9)
Anti-HPV 33	901	384.8	(362.5, 408.4)	230	252.3	(224.2, 283.8)
Anti-HPV 45	909	235.6	(219.0, 253.6)	232	157.5	(136.2, 182.2)
Anti-HPV 52	907	386.8	(363.4, 411.6)	232	233.1	(206.0, 263.7)
Anti-HPV 58	897	509.8	(479.9, 541.6)	223	319.8	(283.2, 361.0)

N = Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least one vaccination
n = Number of individuals contributing to the analysis
GMT = Geometric mean titre; mMU = milli-Merck units; CI = Confidence interval; HPV = Human papillomavirus

Schéma 2 doses

- Etude de non infériorité comparant les MGT d'un schéma 2-doses [administrées à 6 ou 12 mois d'intervalle] chez des filles et garçons âgés de 9 à 14 ans vs un schéma 3-doses [0, 2, 6 mois] chez des jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans).
Au total 1500 sujets (300 par groupe)
- Hypothèse de non-infériorité : limite inférieure de l'IC95% du rapport des MGT en anticorps [2 doses 0-6 filles et garçons âgés 9-14 ans vs 3 doses jeunes femmes 16 -26 ans >0,67
- Résultats
 - ✓ Critère de non-infériorité en termes de GMT satisfait pour chacun des 9 types d'HPV
 - ✓ MGT plus élevées chez les filles et les garçons ayant reçu 2 doses de Gardasil 9 (à 0, 6 mois ou 0, 12 mois) que chez les jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans ayant reçu 3 doses de Gardasil 9 (à 0, 2, 6 mois) pour chacun des 9 types d'HPV vaccinaux.

Tolérance de Gardasil 9

Au total, 15776 sujets ont reçu au moins une dose de Gardasil 9, et 7391 au moins une dose de Gardasil

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés

- douleur au site d'injection (de 70 à 90%),
- réactions systémiques à type de céphalées (de 10 à 20%), de fièvre (de 5 à 8%) et de nausées (2-5%).

Aucune différence significative n'a été observée dans la fréquence des effets indésirables entre le groupe vacciné par Gardasil 9 et celui vacciné par Gardasil à l'exception de celle d'un gonflement local plus élevée après administration de Gardasil 9 versus Gardasil (47,8% vs 36,0% chez les jeunes filles âgées de 9 à 15 ans, $p=0,003$).

Tolérance de Gardasil 9 (suite)

- 5 cas graves d'évolution favorable rapportés durant la phase de développement clinique du Gardasil 9, ont été considérés comme possiblement liés à la vaccination (fièvre, allergie au vaccin, crise d'asthme, céphalées et angine [amygdalite]).
- 5 cas de leucémies ont été rapportés au cours du développement à travers le monde. L'analyse de ces observations par l'Agence Européenne du médicament (EMA), en l'absence de connaissances suffisantes, n'a pas permis de mettre en évidence une association entre la vaccination et ce type d'affections hématologiques.

Au total, l'analyse des données de tolérance disponibles à ce jour met en évidence un profil d'innocuité satisfaisant.

Une surveillance renforcée sera assurée par l'ANSM comme pour tous les vaccins récents.

Cervarix et Gardasil 9

- Pas d'essai comparatif entre les 2 vaccins sur l'efficacité sur la prévention des lésions dus aux HPV

● 19

Protection croisée des vaccins Cervarix et Gardasil vis-à-vis des géotypes additionnels 31,33,45,52,58 (RCP Cervarix et Gardasil)

- HPV 31:
 - Indicateur : prévention des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade

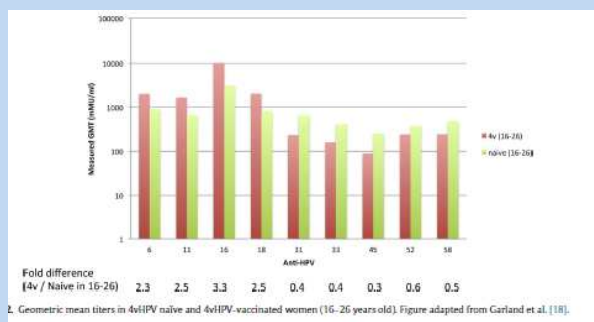
	Cervarix	Gardasil
	87,5 (68,3;96,7)	55,6% (26,2; 74,1)

- HPV 33 et 45:
 - Indicateur : prévention des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade)

	Cervarix	Gardasil
HPV 33	68,3% (39,7;84,4)	19,1% (<0;52,1)
HPV 45	81,9% (17; 98,1)	0 %

● 20

Réponse immunitaire de Gardasil 9 après un schéma complet Gardasil



● 21

Interchangeabilité du vaccin Gardasil 9

- Aucune donnée

Co-administration du vaccin Gardasil 9

- Co-administration avec un vaccin dTPca
- Pas d'interférence sur la réponse en anticorps

● 22

Couverture vaccinale HPV en France (%)

chez les jeunes filles pour une et trois doses, selon l'âge à la vaccination (date anniversaire) et la cohorte de naissance

Année de naissance	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Année des 15 ans	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Couverture 1 dose à 15 ans	22	31,4	31,3	31	22,5	20,2	19,2	20,4
Année des 16 ans	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
Couverture 3 doses à 16 ans	22,2	28,4	27,1	24,3	18,6	16,3	13,7	-

Source EGB, mise à jour au 31/12/15

● 23

Acceptabilité de la vaccination HPV

- Par les professionnels de santé
 - Enquête en 2014, auprès de 1712 MG (Collange et al Vaccine 2016):
 - 72% recommandent cette vaccination aux jeunes filles de 11-14 ans; 28% la recommande parfois ou jamais
 - Facteurs limitant l'adhésion des MG à la vaccination HPV (Dress, 2014)
 - Manque d'information et crainte d'EI : 59% des MG
 - Doutes sur efficacité de la vaccination : 24% des MG
 - Manque d'information sur la maladie HPV et ses conséquences
 - Coût de la vaccination

● 24

Acceptabilité de la vaccination HPV

- Par les jeunes filles
 - Facteurs d'adhésion à la vaccination
 - Être issu d'un milieu social favorise
 - Être bien informée
 - Médecin traitant favorable à la vaccination
 - Mère : dépistage du cancer du col
- Par les parents
 - Barrières à la vaccination
 - Bas niveau socio-économique
 - Ne pas être vacciné contre le VHB
 - Manque de connaissance sur la maladie HPV et ses conséquences
 - Incompréhension à vacciner des jeunes filles prépubertaires alors que le risque plus tard
- Pas d'étude évaluant l'acceptabilité de revaccination par Gardasil 9 chez celles avec schéma complet avec Gardasil et Cervarix

● 25

Etude médico-économique :

1 étude France

- Pas d'étude économique spécifique à la France
- Une étude d'impact en santé publique de la vaccination par le 9v: (Riethmuller 2015) (industrielle)
 - Considérant une efficacité et un taux de CV de 100%;
 - En se fondant sur les données histologiques des études Edith I à VI
 - Le bénéfice additionnel du 9v comparé au 4v (% cas supplémentaires évités) varie entre:
 - CCU invasifs : variant de 9,9% (hyp. haute, $p < 0.001$) et 15,3% (hyp. basse, $p < 0.001$);
 - Néoplasies du col de haut grade : de 24.7% ($p < 0.001$) et 33.3% ($p < 0.001$);
 - Lésions intra-épithéliales de bas grade : de 12.3% ($p < 0.001$) et 22.7% ($p < 0.001$);
 - Un impact limité a été trouvé
 - Condylomes acuminés externes: de 2,1% (hyp. haute, $p = 0.318$) à 5,4% (hyp. basse, $p = 0.095$);
 - pour les cancers anaux (HPV 16): de 8,5% ($p < 0.001$) à 10,4% ($p = 0.001$),
 - Carcinomes oropharyngés : de 0.0% (NC) à 1.6% ($p = 0.687$).

● 26

28/06/2017 ● HAS

Etude médico-économique

- Efficience de la vaccination Gardasil 9
 - Cout supplémentaire du vaccin Gardasil 9 par rapport à Gardasil
 - Distribution des lésions attribuables aux génotypes à haut risque 31,33,45,52,58
 - Pathologies considérées : lésions précancéreuses liées à HPV
 - Population ciblée par la vaccination : vaccination universelle ou non
 - Durée de protection de Gardasil 9

● 27

Résumé des données

- Génotypes additionnels 31,33,45,52,58 :
 - 15-20% cancers du col
 - 30-40% lésions malpighiennes intraépithéliales à haut grade
 - 5-14% autres localisations ano-génitales
- Gardasil 9 : protection (PPE)
 - cancer du col : 90%
 - lésions malpighiennes intraépithéliales à haut grade: 80-90%
 - cancer anal : 85%
- Efficacité et d'immunogénicité vis-à-vis des 9 génotypes de Gardasil 9
 - Filles et les Femmes âgées 9-26 ans (schéma 3 doses)
 - Garçons de 9-15 ans (schéma 3 doses)(immunologie)
 - Hommes hétérosexuels et HSH âgés de 16-26 ans (schéma à 3 doses)(immunologie)
 - Filles et garçons de 9-14 ans (schéma 2 doses) (immunologie)
- HSH : risque plus élevé de Kc anal, faible impact épidémiologique des génotypes additionnels

● 28

Résumé des données

- Personnes ID : pas de données mais Gardasil 9 : protection contre un plus grand nombre de génotypes
- Pas d'étude sur le bénéfice attendu et l'acceptabilité d'une revaccination par Gardasil 9
- Pas de données sur l'interchangeabilité des vaccins Gardasil, Cervarix et Gardasil 9
- Tolérance de Gardasil 9: profil satisfaisant
- Hésitation vaccinale avec la demande d'information sur la maladie HPV, les vaccins par les PS, le public
- Efficience de la vaccination Gardasil 9: différence de cout entre Gardasil 9 et Gardasil

● 29

Recommandations HCSP

● 30

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle la stratégie actuelle de prévention des infections et des maladies liées aux papillomavirus humains par la vaccination

- La vaccination contre les papillomavirus humains est recommandée pour les filles immunocompétentes âgées de 11 à 14 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus comme un moyen de prévention du cancer du col de l'utérus en complément au dépistage par cytologie cervico-utérine, recommandé chez les femmes de 25 à 65 ans.
- Dans la population masculine, la vaccination HPV est recommandée jusqu'à l'âge de 26 ans chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes, pour réduire leur risque de condylomes et de lésions précancéreuses et cancers anaux.
- La vaccination est également recommandée chez les personnes immunodéprimées.
- Cette stratégie n'a pas lieu d'être modifiée par la mise à disposition du vaccin GARDASIL 9.

● 31

Place de GARDASIL 9 chez les jeunes filles et les jeunes femmes non antérieurement vaccinées

Population ciblée par la vaccination	Recommandations	Objectifs de la recommandation vaccinale	Arguments ayant motivé la recommandation	Remarque
Jeunes filles immunocompétentes non vaccinées antérieurement contre les infections à HPV	Initier la vaccination avec GARDASIL 9® : - 11-14 ans : 2 doses - 15-19 ans (rattrapage) : 3 doses	Prévention des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus* liés aux génotypes HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 ✓ Réduction de 90% des cancers du col de l'utérus ✓ Réduction de 60 à 90% des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (CIN2 et plus) ✓ Réduction de l'incidence des frottis anormaux (au moins 30%)	Non infériorité de GARDASIL 9® comparé à GARDASIL® en termes d'immunogénicité et de protection des infections et des lésions dues aux génotypes 6, 11, 16 et 18 Efficacité de GARDASIL 9® (réduction des infections persistantes et des lésions) vis-à-vis des génotypes additionnels (31, 33, 45, 52, 58) par rapport à GARDASIL®	L'efficacité de GARDASIL 9® : évaluée de manière indirecte, par rapport à GARDASIL® et non directement contre placebo ou contre CERVARIX® Observation : il ne serait pas éthique d'évaluer l'efficacité de GARDASIL 9® contre placebo car les vaccins GARDASIL® et CERVARIX® ont montré une efficacité
* : En complément du dépistage par cytologie cervico-utérine selon les recommandations				

Place de GARDASIL 9 chez les jeunes filles et les jeunes femmes vaccinées avec un schéma incomplet par Gardasil ou Cervarix

Population ciblée par la vaccination	Recommandations	Objectifs de la recommandation vaccinale	Arguments ayant motivé la recommandation	Remarque
Jeunes filles immunocompétentes vaccinées avec un schéma incomplet (GARDASIL® ou CERVARIX®) contre les infections à HPV	Poursuivre la vaccination avec le vaccin utilisé lors de l'initiation de la vaccination HPV	Prévention des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus* liés aux génotypes HPV 16, 18 ✓ Réduction de 70% des cancers du col de l'utérus ✓ Réduction de 50-60% des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (CIN2 et plus)	Absence d'études sur l'interchangeabilité des vaccins CERVARIX®, GARDASIL®, GARDASIL 9®	

* : En complément du dépistage par cytologie cervico-utérine selon les recommandations

● 33

Place de GARDASIL 9 chez les jeunes filles et les jeunes femmes vaccinées avec un schéma complet par Gardasil ou Cervarix

Population ciblée par la vaccination	Recommandations	Objectifs de la recommandation vaccinale	Arguments ayant motivé la recommandation	Remarque
Jeunes filles vaccinées avec un schéma complet (GARDASIL® ou CERVARIX®) contre les infections à HPV	Pas de schéma de rattrapage avec GARDASIL 9®	Prévention des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus* liés aux génotypes HPV 16, 18	Pas de données d'efficacité concernant la prévention des lésions de haut grade du col de l'utérus, du vagin, de la vulve, de l'anus liés aux génotypes 31,33,45,52,55 Immunogénicité plus faible vis-à-vis des génotypes additionnels 31,33,45,52,55 chez celles ayant été précédemment vaccinées avec GARDASIL®	Questions de faisabilité : vaccination à mettre en œuvre au cours de la 1 ^{ère} année de vie sexuelle Question d'acceptabilité : augmentation par 2 du taux d'effets indésirables (douleur au site d'injection) chez les personnes vaccinées auparavant avec GARDASIL®

* : En complément du dépistage par cytologie cervico-utérine selon les recommandations

● 34

Place de GARDASIL 9 chez les HSH

Population ciblée par la vaccination	Recommandations	Objectifs de la recommandation vaccinale	Arguments ayant motivé la recommandation	Remarque
Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes	- Initier la vaccination avec GARDASIL 9® selon un schéma à 3 doses jusqu'à l'âge de 26 ans	Prévention des lésions précancéreuses, des cancers anaux et des condylomes acuminés liés aux génotypes 6,11,31,33,45,52 et 58 ✓ Réduction de 85% des cancers anaux	Non infériorité des données d'immunogénicité pour les 9 génotypes chez les garçons (9-15 ans) et les jeunes hommes de 16-26 ans comparés aux jeunes femmes de 16-26 ans	Faible impact épidémiologique des HPV additionnels 31,33,45,52,55 inclus dans le vaccin GARDASIL 9® par rapport au vaccin GARDASIL® Pas de données d'efficacité clinique

● 35

Le Haut Conseil de la santé publique définit la place de GARDASIL 9 selon les modalités suivantes :

- Chez les personnes immunodéprimées non vaccinées antérieurement, le HCSP recommande que la vaccination contre les infections à papillomavirus humains puisse être initiée :
- chez les jeunes filles, par GARDASIL 9 (avis d'expert)
 - chez les garçons par GARDASIL 9 (avis d'expert).

Le HCSP recommande de veiller à la disponibilité du nombre de doses nécessaires à la poursuite des schémas vaccinaux initiés avec GARDASIL et CERVARIX, et GARDASIL 9.

● 36

Par ailleurs, le HCSP recommande :

- que les professionnels de santé (médecins libéraux, sages-femmes, infirmières, personnels des structures publiques (centres de vaccinations, CeGIDD) et privées habilités à vacciner) puissent être soutenus pour communiquer sur la vaccination, bénéficier d'une information objective sur les bénéfices et les risques de cette vaccination, disposer d'outils partagés de communication et de décision,
- que cet avis soit relayé par une communication large, transparente et pragmatique auprès des professionnels de santé et auprès du public afin de présenter les arguments pour la prévention des lésions et maladies par la vaccination dues aux infections HPV, les bénéfices et les risques de cette vaccination ;
- qu'en France, le coût de GARDASIL 9 soit établi de sorte que le rapport coût/efficacité de cette vaccination soit acceptable et prône l'initiation d'une réflexion globale sur la prise en charge à 100 % des vaccins par l'assurance maladie ;
- d'augmenter l'offre et la visibilité des structures proposant la vaccination gratuite.