

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
13 septembre 2017

Date d'examen : 7 juin 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 5 juillet 2017
a fait l'objet d'une audition le 13 septembre 2017.*

vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé

GARDASIL 9, suspension injectable en seringue préremplie

B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL avec aiguille (CIP : 34009 300 562 0 2)

B/10 seringues préremplies en verre de 0,5 mL avec aiguilles (CIP : 34009 550 200 1 1)

GARDASIL 9, suspension injectable

B/ 1 flacon en verre de 0,5 mL (CIP : 34009 300 561 9 6)

Laboratoire MSD VACCINS

Code ATC	J07BM03 (vaccin contre le papillomavirus)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) pour les boîtes de 1 Collectivités (CSP L.5123-2) pour l'ensemble des présentations
Indication concernée	<p>« GARDASIL 9 est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin. • Verrues génitales (<i>Condylomes acuminés</i>) dues à des types d'HPV spécifiques. »

SMR	Important dans l'indication de l'AMM et pour les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) dans son avis du 10 février 2017.
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'efficacité de GARDASIL dans la prévention des lésions précancéreuses de haut grade dues aux HPV 6, 11, 16 et 18, - du faible surcroît d'efficacité de GARDASIL 9 par rapport à GARDASIL, limité aux HPV additionnels 31, 33, 45, 52 et 58 (réduction absolue de l'incidence de 0,2 pour 100 personnes-années à 43 mois de suivi), - des incertitudes concernant l'efficacité qui sera obtenue en termes de prévention des cancers dans les populations recommandées en France, la Commission considère que GARDASIL 9 n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à GARDASIL dans la prévention des lésions ano-génitales précancéreuses et cancéreuses liées à certains HPV (cf. paragraphe 06), dans les populations recommandées par le HCSP.
ISP	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la gravité et de l'incidence des lésions précancéreuses et cancéreuses liées à l'infection HPV, - du besoin médical dans la prévention des infections à HPV à haut risque oncogène, - de l'efficacité de GARDASIL 9 comparable à celle de GARDASIL en prévention des lésions de haut grade dues aux HPV 6, 11, 16, 18 et de 97,4% (IC95% [85,0 ; 99,9]) en prévention des lésions de haut grade dues aux HPV additionnels 31, 33, 45, 52 et 58, - de l'impact potentiellement favorable sur l'organisation des soins, <p>GARDASIL 9 est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, sous réserve d'une couverture vaccinale optimale dans les populations pour lesquelles la vaccination est recommandée.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans son avis de février 2017, le HCSP considère que la stratégie vaccinale de prévention des infections et des maladies liées aux HPV n'a pas lieu d'être modifiée par la mise à disposition du vaccin GARDASIL 9 et recommande qu'il soit utilisé pour initier la vaccination :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les jeunes filles non vaccinées antérieurement, selon le schéma à 2 doses chez celles âgées de 11 à 14 ans révolus ou à 3 doses chez celles âgées de 15 à 19 ans révolus ; - chez les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans selon le schéma à 3 doses ; - chez les personnes immunodéprimées selon le schéma à 3 doses jusqu'à l'âge de 19 ans.
Recommandations	<p>► Demandes de données</p> <p>La Commission souligne que le protocole de l'étude « Impact HPV » mise en place à sa demande suite à la mise à disposition des vaccins GARDASIL et CERVARIX, doit être amendé afin d'intégrer la mise à disposition de GARDASIL 9.</p> <p>► Autres demandes</p> <p>La Commission souligne que l'efficacité de la 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 vaccinée.</p> <p>En conséquence, la Commission s'associe aux recommandations du HCSP, afin que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une information large et argumentée auprès des professionnels de santé et du public sur les maladies à HPV, les vaccins et l'efficacité de la vaccination anti-HPV soit menée ;

- l'offre et la visibilité des structures proposant la vaccination gratuite soient développées, notamment auprès des populations les moins favorisées au sein desquelles le recours à la vaccination et au dépistage est moins fréquent.

Dans ce contexte, la Commission rappelle que la stratégie de prévention des cancers cervico-utérins reste inchangée et que la vaccination doit s'inscrire en complément du dépistage organisé des lésions précancéreuses et cancéreuses par frottis cervico-utérin.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 10 juin 2015 Rectificatif : 4 avril 2016 (schéma à 2 doses chez les 9-14 ans) L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J07 Vaccins J07B Vaccins viraux J07BM Vaccins contre le papillomavirus J07BM03 Papillomavirus (humains de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialités GARDASIL 9, suspension injectable en seringue préremplie et GARDASIL 9, suspension injectable sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (pour les présentations en boîte de 1) et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (pour l'ensemble des présentations).

GARDASIL 9 est un vaccin nonavalent recombinant contre les infections à papillomavirus humains (HPV). Il contient des pseudo particules virales (VLP) hautement purifiées de la protéine principale L1 de la capsid de 9 types d'HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) adsorbées sur 500 µg hydroxyde d'aluminium. Il induit une réponse immunitaire à médiation humorale.

Pour rappel, deux autres vaccins recombinants contre les infections à HPV ont obtenu une AMM européenne en 2006 et 2007 : le vaccin quadrivalent (HPV 6, 11, 16, 18) GARDASIL et le vaccin bivalent (HPV 16, 18) CERVARIX. GARDASIL 9 contient donc cinq génotypes d'HPV additionnels (31, 33, 45, 52, 58) par rapport au vaccin GARDASIL qu'il est destiné à remplacer et sept par rapport au vaccin CERVARIX.

Tous ces vaccins sont indiqués à partir de l'âge de 9 ans pour prévenir les lésions précancéreuses et/ou cancéreuses du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dues à certains types de HPV oncogènes. Outre cette indication commune, GARDASIL et GARDASIL 9 sont indiqués dans la prévention des verrues génitales (*condylomes acuminés*) dues à des types HPV spécifiques.

En France, la stratégie vaccinale de prévention des infections et des maladies liées aux HPV définit par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) repose sur la vaccination :

- chez les filles âgées de 11 à 14 ans, et en rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus¹ ;
- chez les hommes ayant des rapports avec les hommes jusqu'à l'âge de 26 ans (HSH)² ;
- chez les personnes immunodéprimées jusqu'à l'âge de 19 ans³.

¹ Haut Conseil de la santé publique. Avis du 28/09/2012 relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>

² Haut Conseil de la santé publique. Avis du 19/02/2016 relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=553>

³ Haut Conseil de la santé publique. Rapport de décembre 2014 relatif à la vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>

Dans son avis de février 2017, le HCSP considère que cette stratégie n'a pas lieu d'être modifiée par la mise à disposition du vaccin GARDASIL 9 et recommande qu'il soit utilisé pour initier la vaccination⁴ :

- chez les jeunes filles non vaccinées antérieurement, selon le schéma à 2 doses chez celles âgées de 11 à 14 ans révolus ou à 3 doses chez celles âgées de 15 à 19 ans révolus ;
- chez les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans selon le schéma à 3 doses ;
- chez les personnes immunodéprimées selon le schéma à 3 doses jusqu'à l'âge de 19 ans.

Il est à noter que le laboratoire Sanofi Pasteur MSD n'a jamais sollicité l'inscription de GARDASIL sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités pour les populations HSH et immunodéprimées.

03 POSOLOGIE

Cf.RCP pour l'ensemble des informations relatives à la posologie et au mode d'administration.

« Posologie

Sujets âgés de 9 à 14 ans inclus au moment de la première injection

GARDASIL 9 peut être administré selon un schéma en 2 doses. La deuxième dose doit être administrée entre 5 et 13 mois après la première dose. Si la deuxième dose est administrée moins de 5 mois après la première dose, une troisième dose devra toujours être administrée.

GARDASIL 9 peut être administré selon un schéma en 3 doses (à 0, 2, 6 mois). La deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.

Sujets âgés de 15 ans et plus au moment de la première injection

GARDASIL 9 doit être administré selon un schéma en 3 doses (à 0, 2, 6 mois).

La deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.

GARDASIL 9 doit être utilisé selon les recommandations officielles.

Il est recommandé aux sujets qui ont reçu une première dose de GARDASIL 9 de terminer le schéma de vaccination avec GARDASIL 9.

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

Aucune étude utilisant un schéma mixte (interchangeabilité) de vaccins HPV n'a été réalisée avec GARDASIL 9. »

« Mode d'administration

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Le vaccin doit être injecté de préférence dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras ou dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse.

⁴ Haut Conseil de la santé publique. Avis et rapport du 10/02/2017 relatifs à la place du vaccin GARDASIL 9 dans la stratégie actuelle de prévention des infections à papillomavirus humains. Disponibles sur : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=603>

GARDASIL 9 ne doit pas être injecté par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique. Le vaccin ne doit pas être mélangé, dans la même seringue, avec d'autres vaccins ou solutions. »

Il est à noter qu'aucune donnée relative à l'interchangeabilité de GARDASIL 9 avec les autres vaccins HPV (bivalent ou quadrivalent) n'est actuellement disponible.

04 UTILISATION AVEC D'AUTRES VACCINS

Selon le RCP, GARDASIL 9 peut être administré de façon concomitante avec un vaccin combiné de rappel diphtérique (d) et tétanique (T) ainsi que coquelucheux acellulaire (ca) et/ou poliomyélitique inactivé (P) (vaccins dTca, dTP, dTPca) sans interférence significative avec la réponse en anticorps vis-à-vis des composants de chaque vaccin.

05 BESOIN MEDICAL^{4,5,6}

Les HPV sont des virus à ADN, icosaédriques non enveloppés, contenant un génome d'ADN circulaire bicaténaire encapsidé, classés selon leur homologie de séquence ADN codant pour la protéine L1, constituant majeur de leur capsid.

Parmi la centaine de HPV connus chez l'homme, une quarantaine ont un tropisme muqueux préférentiel. Ils se répartissent en HPV à « faible risque » ou à « haut risque » en fonction de la fréquence de leur association avec des lésions cancéreuses. Les 13 génotypes considérés comme carcinogènes par l'International Agency for Research on Cancer (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 66) sont associés à des cancers du col de l'utérus, du vagin, de la vulve, de l'anus ou de la sphère ORL alors que les HPV à « faible risque » oncogène (dont les types 6 et 11) sont responsables de condylomes ou verrues génitales.

La transmission des HPV se fait par voie cutanéomuqueuse, le plus souvent lors de rapports sexuels, avec ou sans pénétration, et n'est que partiellement prévenue par les méthodes de prévention habituellement efficaces contre les IST telles que le préservatif. L'infection génitale à HPV est très fréquente puisque plus de 70% des hommes et femmes sexuellement actifs rencontreront un papillomavirus au moins une fois dans leur vie. La prévalence des HPV diffère cependant selon les localisations anatomiques et les régions du monde.

L'infection à HPV est généralement asymptomatique et transitoire. Elle implique souvent plusieurs génotypes d'HPV et induit une protection partielle contre une nouvelle infection chez 50 à 70% des femmes. Elle peut s'accompagner du développement de lésions bénignes, comme les condylomes ou des lésions dites de bas grade qui régressent spontanément le plus souvent.

Dans environ 10% cas, l'infection persiste et est à l'origine de lésions précancéreuses pouvant régresser spontanément ou évoluer vers un cancer après plusieurs décennies. Ces lésions sont généralement dues aux HPV à haut risque oncogène et peuvent induire des cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin, du pénis, du canal anal ou de la sphère ORL.

En France, le cancer de l'utérus représente la 11^{ème} cause de cancer chez la femme avec une incidence estimée à près de 2 800 nouveaux cas et près de 1 100 décès en 2015. Les cancers de l'anus, de la vulve et du vagin sont plus rares. Selon les données issues de registres ou du PMSI,

⁵ Santé Publique France. Infection à papillomavirus. Aide-mémoire. Publié le 10/09/2015. Disponible en ligne : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-a-papillomavirus/Aide-memoire>

⁶ INCa. Les cancers en France – Edition 2015. Avril 2016. Disponible en ligne sur : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2015>

leur incidence serait d'environ 500 cas pour les cancers de la vulve, 300 cas pour les cancers du vagin et 1 100 cas pour les cancers de l'anus.

L'infection HPV serait retrouvée dans près de 90% des cancers du col de l'utérus et de l'anus, 70% des cancers du vagin, 50% des cancers du pénis, 40% des cancers de la vulve et 20 à 60% des cancers de l'oropharynx. Au total, 2,5% des cancers diagnostiqués en Europe seraient dus aux HPV.

Les HPV 16 et 18 seraient en cause dans environ 50% des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSIL)⁷ du col de l'utérus, 70% des cancers du col de l'utérus et 80% des cancers anaux. Les HPV 31, 33, 45, 52 et 58 (génotypes additionnels de GARDASIL 9), seraient responsables d'environ 30 à 40% des HSIL, 15 à 20% des cancers du col, 18% des cancers du vagin, 10 à 14% des cancers de la vulve, 9% des cancers du pénis et 4 à 11% des cancers anaux.

Ces estimations sont cohérentes avec l'analyse réalisée en France par le Centre National de référence des HPV sur plus de 6 000 échantillons de frottis cervico-utérins collectés en 2012 dans le cadre d'expérimentations de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus ayant mis en évidence : 3 023 cytologies sans anomalie, 1 070 cytologies avec des lésions malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US), 1 179 cytologies avec des lésions intraépithéliales malpighiennes de bas grade (LSIL) et 867 cytologies avec des HSIL. Les HPV 16 et 18 ont été détectés dans 17% des ASC-US, 24% des LSIL et 56% des HSIL. Au moins un des génotypes additionnels de GARDASIL 9 (HPV 31, 33, 45, 52, 58) a été détecté dans 4% des frottis normaux, 22 à 27% des LSIL et 33% des HSIL. Pour les cancers anaux, une étude réalisée en France a permis de détecter les HPV 16 et 18 dans 78% des cas et au moins un des génotypes additionnels de GARDASIL 9 dans 7% des cas.

En France, la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses liées à l'infection HPV repose sur la combinaison de deux démarches complémentaires :

- la vaccination chez les filles âgées de 11 à 14 ans avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus, les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans et les personnes immunodéprimées jusqu'à l'âge de 19 ans ;
- le dépistage et notamment le dépistage par frottis cervico-utérin (FCU) pour toutes les femmes âgées de 25 à 65 ans, qu'elles soient vaccinées ou non, selon un rythme triennal, après deux FCU négatifs à un an d'intervalle.

Compte tenu de l'incidence des lésions précancéreuses et cancéreuses liées aux HPV et des limites des mesures de prévention actuellement disponibles, il persiste un besoin médical dans la prévention des infections à HPV à haut risque oncogène.

⁷ Anciennement nommées lésions précancéreuses CIN2 et CIN3.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Depuis 2007, deux vaccins recombinants ont l'AMM en France dans l'immunisation active contre les maladies dues à certains génotypes d'HPV : CERVARIX et GARDASIL.

NOM (DCI) Laboratoire	Composition par dose	Indication au 01/01/2017	SMR / ASMR
CERVARIX (vaccin papillomavirus humain [types 16, 18], recombinant, adsorbé) <i>GlaxoSmithKline</i>	Quantité de VLP pour chaque HPV : 16 (20µg) 18 (20µg) + Adjuvant : ASO4 composé d'hydroxyde d'aluminium (0,5mg Al ³⁺) et de MPL (50µg)	A partir de 9 ans, pour la prévention des lésions anogénitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus) et des cancers de l'utérus et de l'anus dus à certains types oncogènes d'HPV.	Inscription (avis CT du 05/03/2008) : . SMR important pour la prévention des néoplasies intra-épithéliales cervicales de haut grade (CIN de grades 2 et 3) et du cancer du col de l'utérus dus aux HPV de types 16 et 18 dans les populations recommandées. . ASMR V par rapport à GARDASIL. Réévaluation et renouvellement (avis CT du 01/01/2012 et 20/03/2013) : . SMR reste important dans la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de HPV dans les populations recommandées. . ASMR III comme GARDASIL.
GARDASIL (vaccin papillomavirus humain [types 6, 11, 16, 18] recombinant adsorbé) <i>MSD Vaccins</i>	Quantité de VLP pour chaque HPV : 6 (20µg) 11 (40µg) 16 (40µg) 18 (20µg) + Adjuvant : hydroxyde d'aluminium (225µg)	A partir de 9 ans, pour la prévention : - des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), des lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus et du cancer anal dus à certains types oncogènes d'HPV - verrues génitales (<i>Condylomes acuminés</i>) dus à des types HPV spécifiques.	Inscription (avis CT du 18/04/2007) : . SMR important. . ASMR III dans la stratégie de prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve et des verrues génitales externes dans les populations recommandées. Réévaluation et modification des conditions d'inscription (avis CT 01/01/2012 et du 20/03/2013) : . SMR important dans les populations recommandées au 20/03/2013 . conserve une ASMR III dans la stratégie de prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) dues à certains types oncogènes de HPV et dans la prévention des verrues génitales dues à des types HPV spécifiques.

06.2 Compareteurs non médicamenteux

En complément de la vaccination, la stratégie de prévention secondaire de la morbi-mortalité liée aux cancers cervico-utérins chez la femme repose sur le dépistage par frottis cervico-utérin tous les trois ans pour les femmes âgées de 25 à 65 ans qui permet de détecter les lésions précancéreuses et cancéreuses afin d'éviter l'apparition ou de traiter les cancers cervico-utérins liés à tous les génotypes d'HPV.

Conclusion

En tant qu'outils de prévention primaire des maladies dues à certains HPV, les comparateurs cliniquement pertinents du vaccin GARDASIL 9 sont les vaccins CERVARIX et GARDASIL.

07 INDICATION THERAPEUTIQUE

« GARDASIL 9 est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues 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 contenus dans le vaccin.
- Verrues génitales (*Condylomes acuminés*) dues à des types d'HPV spécifiques. »

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Recommandation	Prise en charge
Allemagne	Filles de 9 à 17 ans (2 doses pour les 9-14 ans et 3 doses pour 15-17 ans) Évaluation en cours chez les garçons	Oui (avril 2016)
Autriche*	Filles et garçons de 9 à 12 ans (2 doses) et rattrapage jusqu'à 15 ans (3 doses)	Oui (septembre 2016)
Belgique	Filles et garçons de 12-18 ans (2 doses de 12 à 14 ans et 3 doses de 15 à 18 ans)	Évaluation en cours
Espagne	Évaluation en cours	
Italie	Filles et garçons de 11-12 ans (2 doses)	Évaluation en cours
Pays-Bas	Évaluation en cours	
Portugal*	Filles de 10 ans (2 doses)	Oui (janvier 2017)
Royaume-Uni	Évaluation en cours	
États-Unis**	Filles de 11 à 26 ans et garçons de 11 à 21 ans (2 doses pour les 11-14 ans et 3 doses pour les 15-26 ans)	Oui (avril 2015)

* Vaccination par GARDASIL 9 exclusivement

** CERVARIX n'est plus disponible sur le marché américain depuis fin novembre 2016

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique de GARDASIL 9 a essentiellement reposé sur des études d'immunogénicité comparant la réponse immunitaire obtenue avec GARDASIL (qHPV) et GARDASIL 9 (9vHPV) pour les génotypes communs aux deux vaccins (HPV 6, 11, 16 et 18)⁸.

Seule, une étude d'efficacité a été réalisée chez les femmes âgées de 16 à 26 ans vaccinées selon un schéma en 3 doses, pour les génotypes additionnels du vaccin GARDASIL 9 (HPV 31, 33, 45, 52 et 58).

Tableau 1 : Principales études réalisées avec le vaccin GARDASIL 9

Etude (effectif)	Type d'étude	Population	Schéma vaccinal	Date
Immunogénicité et efficacité				
V503-001 ^{9,10} (N=14 215)	Phase IIb/III Comparative vs qHPV Randomisée Double aveugle	Femmes de 16 à 26 ans	3 doses (0, 2, 6)	Sept. 2007 à mars 2014
Immunogénicité				
V503-002 ¹¹ (N=3 074)	Phase III Comparative Randomisée Double aveugle	Filles et garçons de 9 à 15 ans vs Femmes de 16 à 26 ans	3 doses (0, 2, 6)	Aout 2009 à avril 2011
V503-002-010 ¹¹ (N=3 074)	Suivi			Avril 2014
V503-009 /GDS01C ¹² (N=300)	Phase III Comparative vs qHPV Randomisée Double aveugle	Filles de 9 à 15 ans	3 doses (0, 2, 6)	Déc. 2013 à juin 2015
V503-003 ¹³ (N=2 520)	Phase III Comparative Randomisée En ouvert	Hommes de 16 à 26 ans vs Femmes de 16 à 26 ans	3 doses (0, 2, 6)	Oct. 2012 à Aout 2014
V503-020 ¹⁴ (N=500)	Phase III Comparative vs qHPV Randomisée Double aveugle	Hommes de 16 à 26 ans	3 doses	Mars 2014 à Avril 2015
V503-010 (N=1 518)	Phase III Comparative Randomisée En ouvert	Filles et garçons de 9 à 15 ans vs Femmes de 16 à 26 ans	2 ou 3 doses vs 3 doses (0, 2, 6)	Déc. 2013 à juin 2015

⁸ European Medicines Agency. Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). EPAR. Assessment report GARDASIL 9. Procedure No. EMEA/H/C/003852/0000. 26 mars 2015. Disponible en ligne : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003852/WC500189113.pdf

⁹ Luxembourg A, Bautista O, Moeller E, et al. Design of a large outcome trial for a multivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine. Contemp Clin Trials 2015 42:18-25.

¹⁰ Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med 2015;372(8):711-23

¹¹ Van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. Pediatrics 2015 ;136(1):e28-39.

¹² Vesikari T, Brodski N, van Damme P, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil in 9-15-Year-Old Girl. Pediatr Infect Dis J 2015;34(9):992-8.

¹³ Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. Vaccine 2015 ;33(48):6892-901.

¹⁴ Van Damme P, Meijer CJ, Kieninger D, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. Vaccine 2016;34(35):4205-12.

Les résultats des études d'immunogénicité réalisées en co-administration avec le vaccin REPEVAX (étude V503-007) ou après une vaccination antérieure par GARDASIL (étude V503-006) sont intégrés au RCP et ne seront pas détaillés dans le présent avis.

En l'absence d'étude comparative, il n'est pas possible d'évaluer l'efficacité de GARDASIL 9 par rapport au vaccin bivalent CERVARIX.

Pour rappel, les vaccins GARDASIL et CERVARIX ont montré leur efficacité vis-à-vis des lésions CIN2 et plus liées aux génotypes 16 et 18 ainsi qu'une protection croisée vis-à-vis du génotype 31 avec une prévention des lésions CIN2/3 de 87,5%, IC95% [68,3 ; 96,7] et des adénocarcinomes *in situ* de 55,6%, IC95% [26,2 ; 74,1] comparé à un placebo. CERVARIX a également montré une protection croisée vis-à-vis des génotypes 33 et 45 avec une prévention des lésions CIN2 et plus de 68,3%, IC95% [39,7 ; 84,4] et 81,9%, IC95% [17 ; 98,1] respectivement. Aucune protection croisée n'a été observée pour les autres HPV à haut risque avec les vaccins GARDASIL ou CERVARIX. Par ailleurs, les données disponibles avec GARDASIL et CERVARIX ne montrent pas de remplacement de génotypes vaccinaux par des génotypes non vaccinaux.

Il est à noter qu'aucune donnée relative à l'interchangeabilité de GARDASIL 9 avec les autres vaccins HPV (bivalent ou quadrivalent) n'est actuellement disponible.

09.1 Efficacité

► Etude V503-001^{9,10} : 9vHPV versus qHPV chez la femme de 16 à 26 ans, schémas 3 doses

L'efficacité de GARDASIL 9 a été évaluée chez les femmes âgées de 16 à 26 ans dans l'étude V503-001, contrôlée versus qHPV, randomisée, double aveugle, qui a inclus 14 204 femmes : 7 099 dans le groupe GARDASIL 9 et 7 105 dans le groupe qHPV.

Lors de l'inclusion dans cette étude, les participantes étaient âgées de 22 ans en moyenne, 97% avaient eu au moins un partenaire sexuel antérieur, 48% étaient porteuses d'au moins un des 9 HPV ciblés par GARDASIL 9 (sérologie et PCR) et 10% avaient un frottis anormal. Le suivi post-vaccinal a été réalisé jusqu'à 67 mois après la 3^{ème} dose avec une durée médiane de 43 mois après la 3^{ème} dose.

Pour les génotypes HPV additionnels 31, 33, 45, 52 et 58, dans l'analyse principale réalisée en *per protocole*, l'efficacité relative de GARDASIL 9 par rapport au vaccin qHPV a été :

- de 97,4%, IC95% [85,0 ; 99,9] en prévention des lésions de haut grade (critère principal), soit une réduction absolue de 0,2 pour 100 personnes-années ;
- de plus de 90% en prévention des infections persistantes, des frottis anormaux et des conisations du col de l'utérus (Tableau 2).

Les résultats d'efficacité tous génotypes d'HPV confondus ne sont pas disponibles.

Tableau 2 : Etude V503-001 - Efficacité de GARDASIL 9 en prévention des infections et maladies liées aux HPV 31, 33, 45, 52 et 58 (population PPE*- analyse principale).

	GARDASIL 9 N=7 099		qHPV N=7 105		% Efficacité** (IC _{95%})
	n	Nb de cas	n	Nb de cas	
Maladies cervicales, vulvaires et vaginales liées aux HPV 31, 33, 45, 52 et 58					
Haut grade^a	6 016	1	6 017	38	97,4 (85,0 ; 99,9)
CIN 2/3, AIS et cancer du col de l'utérus	5 949	1	5 943	35	97,1 (83,5 ; 99,9)
CIN 2	5 949	1	5 943	32	96,9 (81,5 ; 99,8)
CIN 3, AIS et cancer du col	5 949	0	5 943	7	100 (39,4 ; 100)

	GARDASIL 9 N=7 099		qHPV N=7 105		% Efficacité** (IC _{95%})
	n	Nb de cas	n	Nb de cas	
VaIN 2/3 ou cancer du vagin	6 009	0	6 012	3	100 (-71,5 ; 100)
Infections persistantes^b aux HPV 31, 33, 45, 52 et 58					
≥ 6 mois	5 941	41	5 955	946	96,0 (94,6 ; 97,1)
≥ 12 mois	5 941	23	5 955	657	96,7 (95,1 ; 97,9)
Frottis anormaux liés aux HPV 31, 33, 45, 52 et 58					
ASC-US HR-HPV positif	5 883	16	5 882	283	94,4 (91,0 ; 96,7)
LSIL	5 883	23	5 882	331	93,2 (89,8 ; 95,6)
ASC-H ou pire ^c	5 883	1	5 882	21	95,2 (73,9 ; 99,8)
Conisations liées aux HPV 31, 33, 45, 52 et 58					
Conisation du col de l'utérus ^d	6 013	4	6 014	41	90,2 (75,0 ; 96,8)

*La population PPE incluait les participantes ayant reçu les 3 doses du schéma de vaccination dans l'année suivant l'inclusion, naïves (PCR négatifs et séronégatifs) aux HPV concernés (31, 33, 45, 52 et 58) avant la première dose, et qui sont restés PCR-négatifs jusqu'au 7^{ème} mois de suivi

** L'efficacité du vaccin est définie comme le pourcentage de diminution du critère évalué ou de son incidence par rapport au groupe comparateur

Tableau 3 : Etude V503-001 - Efficacité de GARDASIL 9 en prévention des infections et maladies liées aux HPV 31, 33, 45, 52 et 58 (population FAS*)

	GARDASIL 9 N=7 099		qHPV N=7 105		% Efficacité** (IC _{95%})
	n	Nb de cas	n	Nb de cas	
Maladies cervicales, vulvaires et vaginales liées aux HPV 31, 33, 45, 52 et 58					
Haut grade ^a	7 024	140	7 022	170	17,4 (-4,0 ; 34,4)
Naïves de tout HPV	3 032	1	3 076	25	95,9 (77,7 ; 99,8)
Infectées par au moins un HPV	3 992	139	3 946	145	4,7 (-20,9 ; 25,0)
CIN 2/3, AIS et cancer du col de l'utérus	6 883	136	6 871	163	16,4 (-5,5 ; 33,9)
Naïves de tout HPV	2 976	1	3 009	23	95,6 (76,0 ; 99,8)
Infectées par au moins un HPV	3 907	135	3 862	140	4,3 (-22,1 ; 25,0)
VaIN 2/3 ou cancer du vagin	7 021	5	7 021	7	28,3 (-141,1 ; 77,8)
Naïves de tout HPV	3 032	0	3 075	2	100 (-253,3 ; 100)
Infectées par au moins un HPV	3 989	5	3 946	5	0,7 (-247,2 ; 71,6)

*La population FAS incluait tous les participantes randomisées ayant reçu au moins une dose du schéma de vaccination, quel que soit leur statut HPV

** L'efficacité du vaccin est définie comme le pourcentage de diminution du critère évalué ou de son incidence par rapport au groupe comparateur

a : inclus les CIN 2/3, AIS, cancer du col de l'utérus, VIN 2/3, cancer de la vulve, VaIN 2/3 et cancer du vagin

b : infection persistante ≥ X mois : un sujet était considéré comme ayant une infection persistante si après la visite du 7^{ème} mois il était positif pour le même type d'HPV parmi les HPV 31, 33, 45, 52 et 58 lors des tests PCR pour au moins un gène en commun sur des échantillons de cervico-vaginaux ou génitaux externes obtenus au cours d'au moins 2 visites consécutives sur un période de X mois (± 1 mois) ou plus

c : inclus les ASC-H, les lésions intraépithéliales malpighiennes de haut grade (HSIL), les cellules glandulaires atypiques (AGC). Aucun adénocarcinome ni carcinome épidermoïde n'a été diagnostiqué au cours de cette étude, et ce quel que soit le groupe de vaccination

d : réalisées lors d'infection persistante détectée par FCU lors de 3 visites consécutives ou à plus de 6 mois d'intervalle

AIS : Adénocarcinome in situ ; ASC-H : cellules malpighiennes atypiques ne permettant pas d'exclure une lésions intra-épithéliales malpighiennes de haut grade ; ASC-US HR-HPV positif : cellules malpighiennes atypiques de significativité inconnu avec PCR (HR-HPV) positive ; CIN : Néoplasie Intraépithéliale Cervicale ; LSIL : lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade ; VaIN : Néoplasie Epithéliale Vaginale ; VIN : Néoplasie Epithéliale Vulvaire

Pour les génotypes HPV commun 6, 11, 16 et 18, l'incidence des lésions de haut grade observée dans le groupe vacciné avec GARDASIL 9 a été comparable à celle observée dans le groupe vacciné avec qHPV (Tableau 4).

Tableau 4 : Etude V503-001 – Incidence des infections et maladies liées aux HPV 6, 11, 16 et 18 (population PPE*).

	GARDASIL 9 N=7 099		qHPV N=7 105	
	n	Nb de cas	n	Nb de cas
Maladies cervicales, vulvaires et vaginales liées aux HPV 6, 11, 16 et 18				
Haut grade ^a	5 883	1	5 898	3
CIN 2/3, AIS et cancer du col de l'utérus	5 824	1	5 832	1
CIN 2	5 824	1	5 832	0
CIN 3, AIS et cancer du col	5 824	0	5 832	1
ValN 2/3 ou cancer du vagin	5 876	0	5 893	1
Infections persistantes^b aux HPV 6, 11, 16 et 18				
≥ 6 mois	5 812	68	5 830	95
≥ 12 mois	5 812	25	5 830	35

*La population PPE incluait les participantes ayant reçu les 3 doses du schéma de vaccination dans l'année suivant l'inclusion, naïves (PCR négatifs et séronégatifs) aux HPV concernés avant la première dose, et qui sont restés PCR- négatifs jusqu'au 7^{ème} mois de suivi

09.2 Immunogénicité

► Etude V503-001^{9,10} : 9vHPV versus qHPV chez la femme de 16 à 26 ans, schémas 3 doses

Un mois après la 3^{ème} dose de vaccin, l'immunogénicité de GARDASIL 9 vis-à-vis des génotypes HPV 6, 11, 16 et 18 a été non inférieure à celle du vaccin qHPV (critère principal) dans l'analyse principale réalisée en *per protocole* (Tableau 5).

Tableau 5 : Etude V503-001 - Immunogénicité vis-à-vis des HPV 6, 11, 16 et 18, un mois après la 3^{ème} dose de GARDASIL 9 ou qHPV (population PPI*- analyse principale).

Test cLIA	GARDASIL 9 N=6 792		qHPV N=6 795		GARDASIL 9 vs qHPV	
	n	MGT, mMU/mL	n	MGT, mMU/mL	9vHPV/qHPV (IC95%)	p
Anticorps anti-HPV						
Anti-HPV 6	3 993	893,1	3 975	875,2	1,02 (0,99 ; 1,06)	< 0,001
Anti-HPV 11	3 995	666,3	3 982	830,0	0,80 (0,77 ; 0,83)	< 0,001
Anti-HPV 16	4 035	3 131,1	4 062	3 156,6	0,99 (0,96 ; 1,03)	< 0,001
Anti-HPV 18	4 539	804,6	4 541	678,7	1,19 (1,14 ; 1,23)	< 0,001

*La population PPI incluait les participantes ayant reçu les 3 doses du schéma de vaccination avec un intervalle acceptable, naïves (PCR négatifs et séronégatifs) aux HPV concernés avant la première dose, et qui sont restés PCR- négatifs jusqu'au 7^{ème} mois de suivi

**La non-infériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC95% du ratio des MGT des deux groupes de vaccination était supérieure à 0,67, correspondant à une diminution de 1,5 fois entre les deux groupes de vaccination

cLIA : competitive Luminex-based ImmunoAssay ; MGT : Moyenne Géométrique des Titres ; mUM/mL : milli unités Merck/mL.

► Etudes V503-002¹¹ et V503-002-010¹¹ : 9vHPV chez les filles et garçons de 9 à 15 ans versus la femme de 16 à 26 ans, schémas 3 doses

L'immunogénicité de GARDASIL 9 a été évaluée chez les filles et les garçons âgés de 9 à 15 ans, comparativement à la population des femmes âgées de 16 à 26 ans, dans l'étude V503-002, randomisée, double aveugle, qui a inclus 3 074 sujets : 1 935 filles âgées de 9 à 15 ans, 669 garçons âgés de 9 à 15 ans, 470 femmes âgées de 16 à 26 ans.

Un mois après la 3^{ème} dose de vaccin, l'immunogénicité de GARDASIL 9 chez les filles âgées de 9 à 15 ans a été non inférieure à celle des femmes âgées de 16 à 26 ans (critère principal) dans l'analyse principale réalisée en *per protocole* (Tableau 6).

Tableau 6 : Etude V503-002 - Immunogénicité un mois après la 3^{ème} dose de GARDASIL 9 chez les filles âgées de 9 à 15 ans et les femmes âgées de 16 à 26 ans (population PPI*).

Test cLIA	Filles 9-15 ans N=646		Garçons 9-15 ans N=666		Femmes 16-26 ans N=468		Filles vs Femmes	Garçons vs Femmes	Ratio vs Femmes
	n	MGT, mMU/mL	n	MGT, mMU/mL	n	MGT, mMU/mL	(IC95%)	(IC95%)	p
Anti-HPV 6	517	1 715,4	559	2 084,7	328	900,8	1,90 (1,70 ; 2,14)	2,31 (2,07 ; 2,59)	< 0,001
Anti-HPV 11	517	1 295,1	559	1 487,1	332	706,6	1,83 (1,63 ; 2,06)	2,10 (1,88 ; 2,36)	< 0,001
Anti-HPV 16	529	6 979,8	569	8 628,9	329	3 522,6	1,98 (1,77 ; 2,22)	2,45 (2,19 ; 2,74)	< 0,001
Anti-HPV 18	531	2 153,7	567	2 822,8	345	882,7	2,44 (2,13 ; 2,80)	3,20 (2,80 ; 3,65)	< 0,001
Anti-HPV 31	522	1 891,6	564	2 221,2	340	753,9	2,51 (2,21 ; 2,85)	2,95 (2,60 ; 3,34)	< 0,001
Anti-HPV 33	534	980,4	567	1 198,7	354	466,8	2,10 (1,87 ; 2,36)	2,57 (2,29 ; 2,88)	< 0,001
Anti-HPV 45	534	714,4	570	907,0	368	272,2	2,62 (2,27 ; 3,03)	3,33 (2,89 ; 3,34)	< 0,001
Anti-HPV 52	533	932,9	568	1 037,8	337	419,6	2,22 (1,97 ; 2,51)	2,47 (2,19 ; 2,79)	< 0,001
Anti-HPV 58	531	1 286,7	566	1 567,7	332	590,5	2,18 (1,93 ; 2,45)	2,66 (2,37 ; 2,98)	< 0,001

*La population PPI incluait les participantes ayant reçu les 3 doses du schéma de vaccination avec un intervalle acceptable, naïves (PCR négatifs et séronégatifs) aux HPV concernés avant la première dose, et qui sont restés PCR- négatifs jusqu'au 7^{ème} mois de suivi

**La non-infériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC95% du ratio des MGT des deux groupes de vaccination était supérieure à 0,67, correspondant à une diminution de 1,5 fois entre les deux groupes de vaccination
cLIA : competitive Luminex-based ImmunoAssay ; MGT : Moyenne Géométrique des Titres ; mUM/mL : milli unités Merck/mL.

Au cours de l'étude de suivi V503-002-010, les taux d'anticorps ont diminués avec le temps avec des MGT à 36 mois correspondant à 10-20% de ceux observés au 7^{ème} mois.

► Etude V503-009¹² : 9vHPV versus qHPV chez la fille de 9 à 15 ans, schémas 3 doses

L'immunogénicité de GARDASIL 9 versus qHPV a été évaluée chez les filles âgées de 9 à 15 ans, dans l'étude V503-009, randomisée, double aveugle, qui a inclus 600 jeunes filles : 300 dans le groupe GARDASIL 9 et 300 dans le groupe qHPV.

Un mois après la 3^{ème} dose de vaccin, l'immunogénicité de GARDASIL 9 chez les filles âgées de 9 à 15 ans a été comparable à celle du vaccin qHPV (Tableau 7).

Tableau 7 : Etude V503-009 - Immunogénicité un mois après la 3^{ème} dose de GARDASIL 9 ou de qHPV chez les filles âgées de 9 à 15 ans (population PPI*).

Test cLIA	GARDASIL 9 N=646		qHPV N=468		GARDASIL 9 vs qHPV	
	n	MGT, mMU/mL	n	MGT, mMU/mL	9vHPV/qHPV (IC95%)	p
Anti-HPV 6	276	6 739,5 (6 134,5 ; 7 404,1)	270	6 887,4 (6 220,8 ; 7 625,5)	0,97 (0,85 ; 1,11)	<0,001
Anti-HPV 11	276	1 956,6 (1 737,3 ; 2 203,7)	269	1 795,6 (1 567,2 ; 2 057,3)	1,08 (0,91 ; 1,29)	<0,001
Anti-HPV 16	273	1 679,4 (1 518,9 ; 1 856,9)	261	1 565,9 (1 412,2 ; 1 736,3)	1,07 (0,93 ; 1,23)	a
Anti-HPV 18	273	1 315,6 (1 183,8 ; 1 462,0)	261	1 417,3 (1 274,2 ; 1 576,5)	0,93 (0,80 ; 1,08)	a

*La population PPI incluait les participantes ayant reçu les 3 doses du schéma de vaccination avec un intervalle acceptable, naïves (PCR négatifs et séronégatifs) aux HPV concernés avant la première dose, et qui sont restés PCR- négatifs jusqu'au 7^{ème} mois de suivi

**La non-infériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC95% du ratio des MGT des deux groupes de vaccination était supérieure à 0,67, correspondant à une diminution de 1,5 fois entre les deux groupes de vaccination
a : l'objectif principal portait sur les HPV 16 et 18 et les valeurs p ne sont donc pas disponibles pour les génotypes 6 et 11.
cLIA : compétitive Luminex-based ImmunoAssay ; MGT : Moyenne Géométrique des Titres ; mUM/mL : milli unités Merck/mL.

► Etude V503-003¹³ : 9vHPV chez l'homme versus la femme de 16 à 26 ans, schémas 3 doses

L'immunogénicité de GARDASIL 9 a également été évaluée chez les garçons âgés de 16 à 26 ans comparativement aux femmes du même âge, dans l'étude V503-003, randomisée, en ouvert, qui a inclus 2 250 sujets : 1 106 hommes hétérosexuels, 313 hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et 1 101 femmes âgés de 16 à 26 ans.

Un mois après la 3^{ème} dose de vaccin, l'immunogénicité de GARDASIL 9 chez les hommes hétérosexuels âgés de 16 à 26 ans a été non inférieure à celle des femmes du même âge (critère principal) dans l'analyse principale réalisée en *per protocole* (Tableau 8).

Tableau 8 : Etude V503-003 - Immunogénicité un mois après la 3^{ème} dose de GARDASIL 9 chez les hommes hétérosexuels et les femmes âgées de 16 à 26 ans (population PPI*).

Test cLIA	Hommes hétérosexuels 16-26 ans N=1 103		Femmes 16-26 ans N=1 099		Hommes vs Femmes 16-26 ans	
	n	MGT, mMU/mL	n	MGT, mMU/mL	Hommes / Femmes (IC95%)	p
Anticorps anti-HPV						
Anti-HPV 6	847	782,0	708	703,9	1,11 (1,02 ; 1,21)	< 0,001
Anti-HPV 11	851	616,7	712	564,9	1,09 (1,00 ; 1,19)	< 0,001
Anti-HPV 16	899	3 346,0	781	2 788,3	1,20 (1,10 ; 1,30)	< 0,001
Anti-HPV 18	906	808,2	831	679,8	1,19 (1,08 ; 1,31)	< 0,001
Anti-HPV 31	908	708,5	826	570,1	1,24 (1,13 ; 1,37)	< 0,001
Anti-HPV 33	901	384,8	853	322,0	1,19 (1,10 ; 1,30)	< 0,001
Anti-HPV 45	909	235,6	871	185,7	1,27 (1,14 ; 1,41)	< 0,001
Anti-HPV 52	907	386,8	849	335,2	1,15 (1,05 ; 1,26)	< 0,001
Anti-HPV 58	897	509,8	839	409,3	1,25 (1,14 ; 1,36)	< 0,001

*La population PPI incluait les participantes ayant reçu les 3 doses du schéma de vaccination avec un intervalle acceptable, naïves (PCR négatifs et séronégatifs) aux HPV concernés avant la première dose, et qui sont restés PCR- négatifs jusqu'au 7^{ème} mois de suivi

**La non-infériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC95% du ratio des MGT des deux groupes de vaccination était supérieure à 0,67, correspondant à une diminution de 1,5 fois entre les deux groupes de vaccination
cLIA : compétitive Luminex-based ImmunoAssay ; MGT : Moyenne Géométrique des Titres ; mUM/mL : milli unités Merck/mL.

► Etude V503-020¹⁴ : 9vHPV versus qHPV chez l'homme de 16 à 26 ans, schémas 3 doses

L'immunogénicité de GARDASIL 9 versus qHPV a été évaluée chez les hommes âgés de 16 à 26 ans, dans l'étude V503-020, randomisée, double aveugle, qui a inclus 500 hommes : 249 dans le groupe GARDASIL 9 et 251 dans le groupe qHPV.

Un mois après la 3^{ème} dose de vaccin, l'immunogénicité de GARDASIL 9 chez les hommes âgés de 16 à 26 ans a été comparable à celle du vaccin qHPV (Tableau 9).

Tableau 9 : Etude V503-020 - Immunogénicité un mois après la 3^{ème} dose de GARDASIL 9 ou de qHPV chez les hommes âgés de 16 à 26 ans (population PPI*).

Test cLIA	GARDASIL 9 N=249		qHPV N=251		GARDASIL 9 vs qHPV	
	n	MGT, mMU/mL	n	MGT, mMU/mL	9vHPV/qHPV (IC95%)	p
Anticorps anti-HPV						
Anti-HPV 6	228	758,3 (665,9 ; 863,4)	226	618,4 (554,0 ; 690,3)	1,23 (1,04 ; 1,45)	<0,001
Anti-HPV 11	228	681,7 (608,9 ; 763,4)	226	769,1 (683,5 ; 865,3)	0,89 (0,76 ; 1,04)	<0,001
Anti-HPV 16	234	3924,1 (3 513,8 ; 4 382,3)	237	3 787,9 (3 378,4 ; 4 247,0)	1,04 (0,89 ; 1,21)	<0,001
Anti-HPV 18	234	884,3 (766,4 ; 1020,4)	236	780,9 (683,0 ; 915,7)	1,12 (0,91 ; 1,37)	<0,001

*La population PPI incluait les participantes ayant reçu les 3 doses du schéma de vaccination avec un intervalle acceptable, naïves (PCR négatifs et séronégatifs) aux HPV concernés avant la première dose, et qui sont restés PCR- négatifs jusqu'au 7^{ème} mois de suivi

**La non-infériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC95% du ratio des MGT des deux groupes de vaccination était supérieure à 0,67, correspondant à une diminution de 1,5 fois entre les deux groupes de vaccination

a : l'objectif principal portait sur les HPV 16 et 18 et les valeurs p ne sont donc pas disponibles pour les génotypes 6 et 11.

cLIA : competitive Luminex-based ImmunoAssay ; MGT : Moyenne Géométrique des Titres ; mUM/mL : milli unités Merck/mL.

► Etude V503-010 : 9vHPV schéma 2 doses chez les garçons et les filles de 9-14 ans versus schéma 3 doses chez les femmes de 16 à 26 ans

L'immunogénicité du schéma à 2 doses de GARDASIL 9 a été évaluée chez les filles et les garçons âgés de 9 à 14 ans versus le schéma à 3 doses chez les femmes âgées de 16 à 26 ans, dans l'étude V503-010, randomisée, en ouvert, qui a inclus 1 518 sujets :

- 301 filles de 9 à 14 ans vaccinées selon un schéma en 2 doses à 0 et 6 mois ;
- 301 filles et garçons de 9 à 14 ans vaccinés selon un schéma en 2 doses à 0 et 12 mois ;
- 301 filles de 9 à 14 ans vaccinées selon un schéma en 3 doses à 0, 2 et 6 mois ;
- 301 garçons de 9 à 14 ans selon un schéma en 2 doses à 0 et 6 mois ;
- 314 femmes de 16 à 26 ans vaccinées selon un schéma en 3 doses à 0, 2 et 6 mois.

Un mois après la dernière dose de vaccin (soit au 7^{ème} mois), l'immunogénicité de GARDASIL 9 chez les filles de 9 à 14 après un schéma en 2 doses [0, 6 mois] et l'immunogénicité de GARDASIL 9 chez les filles et les garçons de 9 à 14 ans après un schéma en 2 doses [0, 12 mois] (critères principaux) ont été non inférieures à celle obtenue chez les femmes de 16 à 26 ans après un schéma en 3 doses (Tableau 10). L'efficacité d'un schéma en 2 doses de GARDASIL 9 a été déduite par extrapolation de ces données d'immunogénicité.

Tableau 10 : Etude V503-010 - Immunogénicité 4 semaines après la dernière dose de GARDASIL 9, chez les sujets de 9 à 14 ans ayant reçu un schéma en 2 doses par rapport aux femmes de 16 à 26 ans ayant reçu un schéma en 3 doses (population PPI*).

Population Schéma posologique	N	n	MGT, mMU/mL (IC _{95%})	Ratio MGT par rapport aux femmes de 16 à 26 ans – schéma 0-2-6 mois (IC _{95%})	p
Anticorps anti-HPV 6					
Filles de 9 à 14 ans – schéma 0-6 mois	301	258	1 657,9 (1 479,6 ; 1 857,6)	2,15 (1,83 ; 2,53)	<0,001
Filles/garçons de 9 à 14 ans – schéma 0-12 mois	300	257	2 678,8 (2 390,2 ; 3 002,1)	3,47 (2,93 ; 4,11)	<0,001
Anticorps anti –HPV 11					
Filles de 9 à 14 ans – schéma 0-6 mois	301	258	1 388,9 (1 240,4 ; 1 555,3)	2,39 (2,03 ; 2,82)	<0,001
Filles/garçons de 9 à 14 ans – schéma 0-12 mois	300	257	2 941,8 (2 626,6 ; 3 294,9)	5,07 (4,32 ; 5,94)	<0,001
Anticorps anti–HPV 16					
Filles de 9 à 14 ans – schéma 0-6 mois	301	272	8 004,9 (7 160,5 ; 8 948,8)	2,54 (2,14 ; 3,00)	<0,001
Filles/garçons de 9 à 14 ans – schéma 0-12 mois	300	264	14 329,3 (12 796,4 ; 16 045,9)	4,54 (3,84 ; 5,37)	<0,001
Anticorps anti–HPV 18					
Filles de 9 à 14 ans – schéma 0-6 mois	301	272	1 872,8 (1 651,6 ; 2 123,6)	2,46 (2,05 ; 2,96)	<0,001
Filles/garçons de 9 à 14 ans – schéma 0-12 mois	300	266	2 810,4 (2 474,9 ; 3 191,3)	3,69 (3,06 ; 4,45)	<0,001
Anticorps anti–HPV 31					
Filles de 9 à 14 ans – schéma 0-6 mois	301	272	1 436,3 (1 272,1 ; 1 621,8)	2,51 (2,10 ; 3,00)	<0,001
Filles/garçons de 9 à 14 ans – schéma 0-12 mois	300	268	2 117,5 (1 873,7 ; 2 393,1)	3,70 (3,08 ; 4,45)	<0,001
Anticorps anti–HPV 33					
Filles de 9 à 14 ans –	301	273	1 030,0	2,96	<0,001

Population Schéma posologique	N	n	MGT, mMU/mL (IC _{95%})	Ratio MGT par rapport aux femmes de 16 à 26 ans – schéma 0-2-6 mois (IC _{95%})	p
schéma 0-6 mois			(920,4 ; 1 152,7)	(2,50 ; 3,50)	
Filles/garçons de 9 à 14 ans – schéma 0-12 mois	300	269	2 197,5 (1 961,9 ; 2 461,3)	6,31 (5,36 ; 7,43)	<0,001
Anticorps anti-HPV 45					
Filles de 9 à 14 ans – schéma 0-6 mois	301	274	357,6 (313,7 ; 407,6)	1,67 (1,38 ; 2,03)	<0,001
Filles/garçons de 9 à 14 ans – schéma 0-12 mois	300	268	417,7 (365,9 ; 476,9)	1,96 (1,61 ; 2,37)	<0,001
Anticorps anti-HPV 52					
Filles de 9 à 14 ans – schéma 0-6 mois	301	272	581,1 (521,9 ; 647,1)	1,60 (1,36 ; 1,87)	<0,001
Filles/garçons de 9 à 14 ans – schéma 0-12 mois	300	268	1 123,4 (1 008,1 ; 1 251,9)	3,08 (2,64 ; 3,61)	<0,001
Anticorps anti-HPV 58					
Filles de 9 à 14 ans – schéma 0-6 mois	301	270	1 251,2 (1 119,6 ; 1 398,4)	2,55 (2,15 ; 3,01)	<0,001
Filles/garçons de 9 à 14 ans – schéma 0-12 mois	300	265	2 444,6 (2 185,2 ; 2 734,9)	4,98 (4,23 ; 5,86)	<0,001

*La population PPI incluait les participantes ayant reçu les 3 doses du schéma de vaccination avec un intervalle acceptable, naïves (PCR négatifs et séronégatifs) aux HPV concernés avant la première dose, et qui sont restés PCR- négatifs jusqu'au 7^{ème} mois de suivi

**La non-infériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC95% du ratio des MGT des deux groupes de vaccination était supérieure à 0,67, correspondant à une diminution de 1,5 fois entre les deux groupes de vaccination

N : nombre de sujets ayant reçus au moins une dose de vaccin ; n : nombre de sujets ayant participé à l'analyse ; cLIA : competitive Luminex-based ImmunoAssay ; MGT : Moyenne Géométrique des Titres ; mUM/mL : milli unités Merck/mL.

Chez les filles et les garçons âgés de 9 à 14 ans, l'immunogénicité un mois après la dernière dose de vaccin a été plus faible pour certains génotypes vaccinaux après un schéma 2 doses qu'après un schéma 3 doses (les types HPV concernés étaient les types HPV 18, 31, 45 et 52 après un schéma 0, 6 mois et le type HPV 45 après un schéma 0, 12 mois). La signification clinique de ces observations n'est pas connue.

09.3 Durée de protection

Dans le cadre de l'AMM de GARDASIL 9, le laboratoire s'est engagé auprès des autorités à réaliser un suivi à 10 ans des études V503-001 et V503-002 afin de documenter notamment la persistance de la réponse en anticorps et la prévention des maladies dues aux HPV de génotypes 6, 11, 16 et 18 suite à un schéma de vaccination en 3 doses.

Ces études sont actuellement en cours et ont permis d'observer une persistance de la réponse en anticorps jusqu'à 3 ans chez les garçons et les filles âgés de 9 à 15 ans (extension de l'étude V503-002) et jusqu'à 3,5 ans chez les femmes âgées de 16 à 26 ans (extension de l'étude V503-001). L'immunogénicité pour les HPV de types 6, 11, 16 et 18 a été comparable à celle observée chez les sujets vaccinés avec GARDASIL durant 3,5 ans au minimum. Pour le schéma en 2 doses, la durée de protection n'est à ce jour pas établie.

Considérant que le mécanisme immunitaire induit par GARDASIL 9 est semblable à celui de GARDASIL, le RCP de GARDASIL 9 rappelle les données à long terme disponibles avec GARDASIL :

« La persistance de la réponse en anticorps (après la troisième dose) a été observée jusqu'à 10 ans chez les adolescent(e)s qui étaient âgé(e)s de 9 à 15 ans au moment de la vaccination, 9 ans chez les femmes qui étaient âgées de 16 à 23 ans au moment de la vaccination, 6 ans chez les hommes âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination et 8 ans chez les femmes âgées de 24 à 45 ans au moment de la vaccination.

Dans l'extension à long terme de l'étude menée chez les femmes âgées de 16 à 23 ans vaccinées avec un vaccin qHPV en début d'étude (n = 1 984), aucun cas de maladies dues aux HPV (CIN de haut grade dues aux HPV de types 6/11/16/18) n'a été observé au cours d'un suivi allant jusqu'à environ 10 ans. Dans cette étude, une protection durable a été statistiquement démontrée jusqu'à environ 8 ans.

Dans les extensions à long terme des études cliniques, une protection a été observée après la troisième dose dans la population PPE. La population PPE incluait les sujets :

- ayant reçu les 3 doses du schéma vaccinal dans l'année suivant l'inclusion, n'ayant pas de déviation majeure au protocole d'étude,
- qui étaient séronégatifs à l'un ou les type(s) d'HPV concerné(s) (Types 6, 11, 16 et 18) avant la première dose et, pour les sujets âgés de 16 ans et plus au moment de l'inclusion dans en début d'étude ayant un test PCR-négatif à l'un ou les type(s) d'HPV concerné(s) jusqu'à 1 mois après la troisième dose (7^{ème} mois).

Dans les extensions à long terme de ces études cliniques, aucun cas de dysplasie de haut grade ou de verrues génitales n'a été observé chez les sujets ayant reçu le vaccin qHPV en début d'étude :

- pendant une période de 10,7 ans chez les filles (n = 369) et de 10,6 ans chez les garçons (n = 326) âgés de 9 à 15 ans au moment de la vaccination (suivi médian de 10,0 ans et de 9,9 ans respectivement) ;
- pendant une période de 9,6 ans chez les hommes (n = 918) âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination (suivi médian de 8,5 ans) ;
- pendant 10,2 ans chez les femmes (n = 685) âgées de 24 à 45 ans au moment de la vaccination (suivi médian de 9,2 ans). »

09.4 Tolérance

9.4.1 Données des études cliniques^{4,8,15}

Au cours des études V503-001, -002, -003, -005, -006, -007 et -009, 15 875 sujets (dont 12 650 soit 80% de femmes) de 9 à 26 ans ont reçu au moins une dose de GARDASIL 9 et 14 295 (91%) ont rapporté au moins un événement indésirable.

Tableau 11 : Etudes V503-001, -002, -003, -005, -006, -007 et -009 - Tolérance de GARDASIL 9 chez les sujets de 9 à 26 ans (population tolérance).

EI, nombre de sujet ayant rapporté un EI (%)		Sujets de 9 à 26 ans N=15 776
Au moins un EI		14 295 (91%)
EI au site d'injection		13 372 (85%)
Principaux EI au site d'injection (≥ 2%)	Douleur	13 118 (83%)
	Gonflement	5 698 (36%)
	Erythème	4 859 (31%)
	Prurit	636 (4%)
EI lié au vaccin		4 217 (27%)
Arrêt prématuré de l'étude dû à un EI lié au vaccin		16 (0,1%)
EI grave		356 (2,3%)
EI grave considéré comme lié au vaccin selon l'investigateur		7 (0,04%)
Arrêt prématuré de l'étude dû à un EI grave lié au vaccin		2 (0,001%)
Décès		7 (0,04%)

¹⁵ Moreira ED Jr, Block SL, Ferris D, et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. Pediatrics. 2016 Aug;138(2).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été identiques à ceux des vaccins couramment utilisés entre 9 et 26 ans. Il s'agissait généralement de réactions bénignes et transitoires telles que : douleur au site d'injection (83%), céphalées (13%), fièvre (6%) et de nausées (3%). La fréquence de survenue des effets indésirables a été similaire entre les groupes vaccinés par GARDASIL 9 et par GARDASIL à l'exception des effets locaux à type de gonflements, signalés plus fréquemment avec GARDASIL 9 (48% vs 36% pour GARDASIL chez les jeunes filles âgées de 9 et 15 ans).

Au total, 7 décès jugés non imputables à la vaccination par GARDASIL 9 ont été rapportés et 2,5% des personnes vaccinées par GARDASIL 9 ont rapporté un EI grave.

Parmi les cas graves signalés suite à la vaccination par GARDASIL 9, ont été observés :

- sept cas graves jugés comme liés à la vaccination dont une réaction anaphylactique, une crise d'asthme ainsi qu'une hypersomnie et un syndrome tachycardique orthostatique postural (Postural Tachycardia Syndrome ou POTS) survenus 4 ans après la 3^{ème} dose ;
- quatre cas de leucémie (vs 1 cas dans le groupe GARDASIL) dont l'analyse par l'agence européenne du médicament n'a pas mis en évidence de relation causale avec la vaccination.

9.4.2 Données complémentaires

► Plan de gestion des risques (PGR)

Les éléments suivis dans le cadre du PGR européen associé à l'AMM de GARDASIL 9 sont :

- les risques importants, identifiés ou potentiels, suivants : hypersensibilité, confusion entre les différents vaccins HPV, schéma vaccinal mixte entre GARDASIL et GARDASIL 9 ;
- les événements insuffisamment documentés suivants : exposition au cours de la grossesse, remplacement du type viral, efficacité et immunogénicité à long terme, immunogénicité et tolérance chez des sujets de plus de 26 ans.

► Pharmacovigilance de GARDASIL 9

Les premiers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrent la période du 10 décembre 2014 au 9 décembre 2016. Leur analyse permet d'estimer qu'environ 300 000 personnes ont été vaccinées suite à l'AMM européenne de GARDASIL 9 (sur la base d'une vaccination selon un schéma en 3 doses) et confirme un profil de tolérance globalement similaire à celui de GARDASIL.

► Pharmacovigilance de GARDASIL

Considérant que GARDASIL 9 et GARDASIL ont en commun des protéines L1 de 4 types d'HPV et que les événements indésirables rapportés avec GARDASIL pourraient également être observés avec GARDASIL 9, le RCP de GARDASIL 9 rappelle que les événements indésirables suivants ont été rapportés suite à la mise sur le marché de GARDASIL :

- Infections et infestations : Cellulite au site d'injection ;
- Affections hématologiques et du système lymphatique : Purpura thrombopénique idiopathique, lymphadénopathie ;
- Affections du système immunitaire : Réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, bronchospasme et urticaire ;
- Affections du système nerveux : Encéphalomyélite aiguë disséminée, syndrome de Guillain-Barré, syncope parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques ;
- Affections gastro-intestinales : Vomissements ;
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : Arthralgies, myalgies ;
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Asthénie, frissons, malaise.

En complément du suivi de pharmacovigilance, l'ANSM et la CNAMTS ont réalisé une étude observationnelle¹⁶ sur la sécurité d'utilisation de la vaccination anti-HPV à partir de l'analyse du Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) et des données d'hospitalisation du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Cette étude portait sur la survenue de 14 maladies pouvant être dues à un processus auto-immun chez 2 256 716 jeunes filles âgées de 13 à 16 ans entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2012, suivies jusqu'au 31 décembre 2013 ou jusqu'à leur 17^{ème} anniversaire.

Au cours du suivi, 842 120 (33%) jeunes filles ont été vaccinées (93% par GARDASIL et 7% par CERVARIX) et 3 974 cas de maladie auto-immune (MAI) ont été identifiées (2 978 chez les non vaccinées et 996 chez les vaccinées). L'analyse globale (toutes MAIs confondues) n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque de survenue de MAI chez les jeunes filles vaccinées comparativement aux non vaccinées (HR ajusté = 1,07 ; IC95% [0,99 ; 1,16]). Cependant, une association statistiquement significative avec la vaccination a été mise en évidence pour deux MAI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin (HR ajusté = 1,19 ; IC95% [1,02-1,39] et syndrome de Guillain-Barré (HR ajusté = 4,00 ; IC95% [1,84-8,69]). En l'absence d'autres données suggérant cette association, la faible association observée pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin a été considérée comme probablement liée aux biais et/ou au hasard. En revanche, le risque de syndrome de Guillain-Barré mentionné au RCP de GARDASIL et déjà observé pour d'autres vaccins semble confirmé et serait de l'ordre de 1 à 2 cas supplémentaires de syndrome de Guillain-Barré pour 100 000 jeunes filles vaccinées.

Il est à noter que l'agence européenne du médicament a évalué le risque de survenue de syndromes régionaux douloureux complexes (Complex Regional Pain Syndrome ou CRPS) et de syndromes tachycardiques orthostatiques posturaux (Postural Tachycardia Syndrome ou POTS) suite à la vaccination anti-HPV en juillet 2015 et a conclu qu'il n'existait pas de lien de causalité entre la survenue de ces syndromes et la vaccination.

09.5 Résumé & discussion

GARDASIL 9 est un vaccin nonavalent recombinant contre les infections à HPV. Il contient des pseudo particules virales (VLP) hautement purifiées de la protéine principale L1 de la capsid de 9 types d'HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) adsorbées sur 500 µg hydroxyde d'aluminium. Il contient cinq génotypes d'HPV additionnels (31, 33, 45, 52, 58) par rapport au vaccin GARDASIL (qHPV) qu'il est destiné à remplacer et sept par rapport au vaccin CERVARIX.

L'évaluation de GARDASIL 9 repose sur :

- une étude d'efficacité sur les génotypes additionnels chez les femmes âgées de 16 à 26 ans vaccinées selon un schéma en 3 doses,
- des études d'immunogénicité chez les jeunes filles et les femmes de 9 à 26 ans (schéma en 2 et 3 doses, les filles et les garçons de 9 à 15 ans (schéma en 2 doses), les hommes de 16 à 26 ans (schéma en 3 doses).

Chez les femmes âgées de 16 à 26 ans, non infectées par un HPV lors de la vaccination et pendant les 7 mois consécutifs (population PP), l'efficacité de GARDASIL 9 par rapport au vaccin qHPV en prévention des lésions de haut grade dues aux génotypes 31, 33, 45, 52 et 58, a été de 97,4%, IC95% [85,0 ; 99,9] soit une réduction absolue de 0,2 pour 100 personnes-années et de plus de 90% en prévention des infections persistantes, des frottis anormaux et des conisations du col de l'utérus. En revanche, aucun bénéfice n'a été démontré dans la population globale de l'étude (population FAS incluant l'ensemble des femmes, infectées ou non par au moins un HPV lors de la vaccination).

¹⁶ ANSM/CNAMTS. Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique. Rapport final. Septembre 2015. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccination-contre-les-infections-a-HPV-et-risque-de-maladies-auto-immunes-une-etude-Cnamts-ANSM-rassurante-Point-d-information>

Les réponses immunitaires observées un mois après la 3^{ème} dose de vaccin dans les différentes populations étudiées (filles et garçon de 9 à 15 ans et hommes de 16 à 26 ans) ont été proches de celles observées chez les femmes âgées de 16 à 26 ans ou avec qHPV et ont permis d'extrapoler l'efficacité dans ces populations. De même, les réponses immunitaires observées un mois après la 2^{ème} dose de vaccin ont été comparables à celles observées un mois après la 3^{ème} dose et ont permis d'extrapoler l'efficacité du schéma en 2 doses de GARDASIL 9.

Le profil de tolérance de GARDASIL 9 est similaire à celui de GARDASIL malgré une fréquence plus importante des réactions locales. Les effets indésirables les plus fréquents sont comparables à ceux des vaccins couramment utilisés entre 9 et 26 ans avec une majorité de réactions bénignes et transitoires telles que : douleur au site d'injection (83%), céphalées (13%), fièvre (6%) et de nausées (3%). Par ailleurs un sur-risque de syndrome de Guillain-Barré d'environ 1 à 2 cas pour 100 000 jeunes femmes vaccinées avec GARDASIL ou CERVARIX a été observé dans une étude épidémiologique réalisée par l'ANSM et la CNAMTS. Au regard du nombre de cas de leucémies rapportés(n=5) dans les études cliniques et bien que l'agence européenne du médicament n'ait pas mis en évidence de relation causale avec la vaccination, la Commission souhaite voir intégrer les leucémies aux risques potentiels suivis dans le cadre du PGR européen associé à l'AMM de GARDASIL 9.

Les données disponibles ne permettent pas de répondre aux interrogations concernant :

- l'interchangeabilité de GARDASIL 9 avec les autres vaccins HPV (bivalent ou quadrivalent) ;
- le risque potentiel de sélection de génotypes d'HPV de remplacement suite à l'introduction de GARDASIL 9, même si les données disponibles avec GARDASIL et CERVARIX ne montrent pas de remplacement de génotypes vaccinaux par des génotypes non vaccinaux avec ces vaccins ;
- le maintien de l'efficacité vaccinale avec le schéma en 2 doses ;
- les taux de couverture vaccinale qui seront obtenus dans les populations recommandées en France ;
- l'efficacité en termes de prévention des cancers, comme pour les vaccins GARDASIL et CERVARIX.

Par ailleurs, l'efficacité de la stratégie de prévention par la vaccination anti-HPV est conditionnée par l'obtention d'une couverture vaccinale la plus élevée possible et reste actuellement une stratégie complémentaire au dépistage organisé des lésions précancéreuses et cancéreuses par frottis cervico-utérin.

Discussion :

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact favorable de GARDASIL 9 sur la morbi-mortalité et sur l'organisation des soins (qui reste cependant à démontrer). En conséquence, GARDASIL 9, au même titre que les mesures de prévention actuellement disponibles contribue à répondre au besoin médical dans la prévention des infections à HPV à haut risque oncogène.

09.6 Programme d'études

Dans le cadre de l'AMM de GARDASIL 9, le laboratoire s'est engagé auprès des autorités à réaliser les études suivantes :

- Une **extension de l'étude V503-002** à 10 ans afin d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité chez les filles et les garçons de 9 à 15 ans (fin de l'étude prévue pour le 30 septembre 2022) ;
- Une **extension de l'étude V503-001** à 10 ans afin d'évaluer la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité chez les femmes de 16 à 25 ans (fin de l'étude prévue pour le 30 juin 2026) ;
- Un **registre de grossesse** pendant au moins 5 ans afin d'étudier l'exposition dans les 30 jours précédant le dernier cycle menstruel ou au cours d'une grossesse (registre lancé le 31 janvier 2015, rapport intermédiaire prévu en 2020 et rapport final 18 mois après l'inscription du dernier patient) ;

- Une **étude chez les femmes de 27 à 45 ans**, afin de d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance dans ce groupe d'âge.

En dehors de ces engagements, une **étude observationnelle sera réalisée aux États-Unis** afin d'étudier la tolérance de GARDASIL 9 chez environ 10 000 personnes (fin de l'étude prévue pour le 31 décembre 2018).

Deux études seront également réalisées en France :

- Une étude « avant/après » (**étude HPV-EST**) visant à évaluer l'impact de la vaccination anti-HPV sur la morbidité cervico-utérine (notamment associée aux lésions de type CIN 2 / CIN 3 ou AIS) et le recours au dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis (rapport d'étude final prévu en 2024) ;
- Une étude cas/témoins (**étude « Impact HPV »**), réalisée à la demande des autorités de santé, évaluant l'impact de la vaccination anti-HPV sur la morbidité cervico-utérine (CIN 2/ CIN 3 et AIS) en comparant l'exposition à la vaccination anti-HPV des femmes de la tranche d'âge 25-29 ans (rapport d'étude final prévu fin 2027).

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En France, la stratégie vaccinale de prévention des infections et des maladies liées aux HPV définit par le HCSP repose sur la vaccination :

- chez les filles âgées de 11 à 14 ans, et en rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus¹ ;
- chez les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans² ;
- chez les personnes immunodéprimées jusqu'à l'âge de 19 ans³.

Avec l'objectif d'atteindre une couverture vaccinale de 60% fixé par le « Plan cancer 2014-2019 »¹⁷.

Dans son avis de février 2017, le HCSP considère que cette stratégie n'a pas lieu d'être modifiée par la mise à disposition du vaccin GARDASIL 9 et recommande qu'il soit utilisé pour initier la vaccination⁴ :

- chez les jeunes filles non vaccinées antérieurement, selon le schéma à 2 doses chez celles âgées de 11 à 14 ans révolus ou à 3 doses chez celles âgées de 15 à 19 ans révolus ;
- chez les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans selon le schéma à 3 doses ;
- chez les personnes immunodéprimées selon le schéma à 3 doses jusqu'à l'âge de 19 ans.

Il est à noter que :

- à terme, GARDASIL 9 est destiné à remplacer GARDASIL,
- en l'absence de données d'interchangeabilité, il est recommandé de réaliser l'intégralité du schéma vaccinal avec le même vaccin (CERVARIX ou GARDASIL ou GARDASIL 9).

¹⁷ Plan cancer 2014-2019. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ GARDASIL 9 est un vaccin contre les HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 pour la prévention :
 - des lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV oncogènes contenus dans le vaccin qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ;
 - des verrues génitales (*Condylomes acuminés*) qui sont des tumeurs bénignes récidivantes ne mettant pas en jeu le pronostic vital.
- ▶ GARDASIL 9 entre dans le cadre d'un traitement préventif (prévention primaire).
- ▶ Le rapport efficacité vaccinale/effets indésirables de GARDASIL 9 est important.
- ▶ Il existe des alternatives vaccinales (vaccin bivalent CERVARIX et vaccin quadrivalent GARDASIL).

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité et de l'incidence des lésions précancéreuses et cancéreuses liées à l'infection HPV,
 - du besoin médical dans la prévention des infections à HPV à haut risque oncogène,
 - de l'efficacité de GARDASIL 9, comparable à celle de GARDASIL en prévention des lésions de haut grade dues aux HPV 6, 11, 16, 18 et de 97,4% (IC95% [85,0 ; 99,9]) en prévention des lésions de haut grade dues aux HPV additionnels 31, 33, 45, 52 et 58,
 - de l'impact potentiellement favorable sur l'organisation des soins,
- GARDASIL 9 est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, sous réserve d'une couverture vaccinale optimale dans les populations pour lesquelles la vaccination est recommandée.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GARDASIL 9 est important dans l'indication de l'AMM et pour les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique dans son avis du 10 février 2017.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM, pour les populations et selon les modalités recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique dans son avis du 10 février 2017.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de l'efficacité de GARDASIL dans la prévention des lésions précancéreuses de haut grade dues aux HPV 6, 11, 16 et 18,
- du faible surcroît d'efficacité de GARDASIL 9 par rapport à GARDASIL, limité aux HPV additionnels 31, 33, 45, 52 et 58 (réduction absolue de l'incidence de 0,2 pour 100 personnes-années à 43 mois de suivi),
- des incertitudes concernant l'efficacité qui sera obtenue en termes de prévention des cancers dans les populations recommandées en France,

la Commission considère que GARDASIL 9 n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à GARDASIL dans la prévention des lésions ano-génitales précancéreuses et cancéreuses liées à certains HPV (cf. paragraphe 06), dans les populations recommandées par le HCSP.

011.3 Population cible

Pour le HCSP⁴, la vaccination avec le vaccin anti-HPV GARDASIL 9 est recommandée pour les populations non vaccinées antérieurement suivantes :

- les filles âgées de 11 à 14 ans, et en rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus ;
- les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans ;
- les personnes immunodéprimées jusqu'à l'âge de 19 ans.

Selon les données du bilan démographique de l'INSEE au 1^{er} janvier 2017 et les données de couverture vaccinale de l'assurance maladie pour la vaccination anti-HPV, cette population peut être estimée à :

1. Filles âgées de 11 à 14 ans : les filles susceptibles d'être vaccinées tous les ans à partir de 11 ans seraient environ 400 000.
2. Filles non vaccinées antérieurement pouvant être vaccinées jusqu'à l'âge de 19 ans : en considérant une couverture vaccinale de 20%, les filles âgées de moins de 20 ans qui pourraient être vaccinées suite à l'inscription de GARDASIL au calendrier vaccinal seraient environ 2 800 000.
3. HSH jusqu'à l'âge de 26 ans : les données permettant d'estimer ce sous-groupe ne sont pas disponibles.
4. Personnes immunodéprimées jusqu'à l'âge de 19 ans : les données permettant d'estimer ce sous-groupe ne sont pas disponibles.

Au total, la population cible des jeunes filles pouvant être vaccinées avec GARDASIL 9 dans les prochaines années selon les recommandations du HCSP serait d'environ 3 000 000.

À terme, la population cible de GARDASIL 9 sera d'au moins 400 000 personnes par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription et d'utilisation.

► Demandes de données

La Commission souligne que le protocole de l'étude « Impact HPV » mise en place à sa demande doit être amendé afin d'intégrer la mise à disposition de GARDASIL 9.

► Autres demandes

La Commission souligne que l'efficacité de la 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 vaccinée.

En conséquence, la Commission s'associe aux recommandations du HCSP, afin que :

- une information large et argumentée auprès des professionnels de santé et du public sur les maladies à HPV, les vaccins et l'efficacité de la vaccination anti-HPV soit menée ;

- l'offre et la visibilité des structures proposant la vaccination gratuite soient développées, notamment auprès des populations les moins favorisées au sein desquelles le recours à la vaccination et au dépistage est moins fréquent.

Dans ce contexte, la Commission rappelle que la stratégie de prévention des cancers cervico-utérins reste inchangée et que la vaccination doit s'inscrire en complément du dépistage organisé des lésions précancéreuses et cancéreuses par frottis cervico-utérin.