

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 FEVRIER 2020

vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé
GARDASIL 9, suspension injectable en seringue préremplie
GARDASIL 9, suspension injectable

Modification des conditions d'inscription suite à une nouvelle stratégie vaccinale
Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la prévention des infections et des lésions dues à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV), chez les filles et les garçons, selon les modalités définies par le calendrier vaccinal en vigueur.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la stratégie de prévention des lésions ano-génitales précancéreuses et cancéreuses liées à certains HPV dans les populations (filles et garçons) et selon les modalités recommandées.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Selon recommandations nationales en vigueur, GARDASIL 9 (vaccin nonavalent recombinant contre les infections à HPV) peut être utilisé dans le cadre de son AMM pour les populations suivantes :

- toutes les filles et tous les garçons de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage possible pour tous les adolescents et jeunes adultes (hommes et femmes) de 15 à 19 ans révolus ;
- les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à l'âge de 26 ans.

Place du médicament

L'utilisation préférentielle du vaccin GARDASIL 9 est recommandée car il contient 9 valences d'HPV, alors que le vaccin GARDASIL en contient 4 et que le vaccin CERVARIX en contient 2. Cependant, 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).

Motifs de l'examen	<ul style="list-style-type: none"> - Modification des conditions d'inscription suite à l'avis de la HAS de décembre 2019 relatif à l'élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons. - Réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire.
Indications concernées	<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 (Condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques.
SMR	Important dans l'indication de l'AMM et pour les populations (filles et garçons) recommandées suite à l'avis de la HAS de décembre 2019.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'efficacité de GARDASIL 9 dans la prévention des lésions précancéreuses et des verrues génitales (Condylomes acuminés) du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin, initialement recommandé chez les filles et les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), - de la nouvelle recommandation élargissant la vaccination par GARDASIL 9 aux garçons, - et qui préconise de débiter toute nouvelle vaccination contre les infections à HPV avec GARDASIL 9 (chez les filles et les garçons), <p>la Commission considère que GARDASIL 9 apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) - au même titre que GARDASIL lors de son évaluation initiale chez les filles - dans la stratégie de prévention des lésions ano-génitales précancéreuses et cancéreuses liées à certains HPV dans les populations (filles et garçons) et selon les modalités recommandées.</p>
ISP	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. Cet impact est susceptible d'être augmenté par l'élargissement de la stratégie vaccinale aux garçons.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>GARDASIL 9 (vaccin nonavalent recombinant contre les infections à HPV) peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur pour les populations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - toutes les filles et tous les garçons de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage possible pour tous les adolescents et jeunes adultes (hommes et femmes) de 15 à 19 ans révolus ; - les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à l'âge de 26 ans. <p>L'utilisation préférentielle du vaccin GARDASIL 9 est recommandée car il contient 9 valences d'HPV, alors que le vaccin GARDASIL en contient 4 et que le vaccin CERVARIX en contient 2. Cependant, 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).</p>
Population cible	<p>Au total, la population cible relevant de la recommandation de vaccination par GARDASIL 9 (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé) serait au maximum de 2 800 000 jeunes femmes et 3 600 000 jeunes hommes de 11 à 19 ans dans les prochaines années.</p> <p>A terme, la population cible de GARDASIL 9 (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé) sera de 800 000 personnes par an.</p>

Recommandations	<p>▶ Demande particulière inhérente à la prise en charge Compte tenu des enjeux de santé publique associés à la vaccination, la Commission propose un taux de remboursement par la solidarité nationale de 100%.</p> <p>▶ 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.</p> <p>En conséquence, la Commission souligne l'importance de la mise en œuvre des recommandations de la HAS en matière de vaccination et notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'un programme de vaccination, permettant de systématiser la proposition vaccinale ; - des actions visant à restaurer la confiance du public et des professionnels de santé vis-à-vis de cette vaccination ; - d'un accès facilité à la vaccination (notamment en centres d'examen de santé, Ceggid, centres de planification familiale...) et en particulier pour les populations les plus défavorisées. A ce titre, les expériences étrangères confirment que la vaccination en milieu scolaire est de nature à augmenter la couverture vaccinale des adolescents et à réduire les inégalités socio-économiques ; - des mesures spécifiques pour renforcer la couverture vaccinale des HSH. <p>Dans ce contexte, la Commission rappelle que la vaccination doit s'inscrire en complément du dépistage organisé des lésions précancéreuses et cancéreuses par frottis cervico-utérin.</p>
-----------------	--

Il s'agit d'une demande de modification des conditions d'inscription de GARDASIL 9 (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités suite à une modification de la stratégie vaccinale recommandée en France. Cette modification concerne la population de tous les garçons âgés de 11 à 14 ans. Le laboratoire sollicite également une réévaluation de l'ASMR de sa spécialité pour l'ensemble des populations concernées par son AMM (incluant donc les populations pour lesquelles la vaccination est déjà prise en charge par la solidarité nationale et les nouvelles populations concernées suite à l'extension de la stratégie vaccinale).

Depuis sa mise à disposition en France suite à son AMM européenne en 2015, le SMR de GARDASIL 9 (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé) est 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. Ces populations correspondent :

- aux jeunes filles âgées de 11 à 19 ans révolus ;
- aux hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) jusqu'à l'âge de 26 ans ;
- aux personnes immunodéprimées jusqu'à l'âge de 19 ans^{1,2}.

En décembre 2019, en réponse à une saisine de la Ministre en charge de la santé, la HAS a émis de nouvelles recommandations concernant la stratégie vaccinale française. Cette nouvelle recommandation élargit la vaccination à tous les garçons âgés de 11 à 14 ans. Ainsi, la vaccination est désormais recommandée pour les populations suivantes :

- toutes les filles et tous les garçons de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage possible pour tous les adolescents et jeunes adultes (hommes et femmes) de 15 à 19 ans révolus ;
- des HSH jusqu'à l'âge de 26 ans³.

Pour rappel, 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. 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 types 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. Selon les recommandations vaccinales françaises³, l'utilisation préférentielle du vaccin GARDASIL 9 est recommandée car il contient 9 valences d'HPV, alors que le vaccin GARDASIL en contient 4 et que le vaccin CERVARIX en contient 2.

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.

¹ Commission de la Transparence. Avis du 13 septembre 2017 relatif à l'inscription de GARDASIL 9. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2796800/fr/gardasil-9-vaccin-papillomavirus-humain-9-valent

² 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>

³ Haute Autorité de Santé. Décembre 2019. Recommandation vaccinale relative à l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3116022/fr/recommandation-sur-l-elargissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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. »

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.

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 disponible à ce jour.

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.

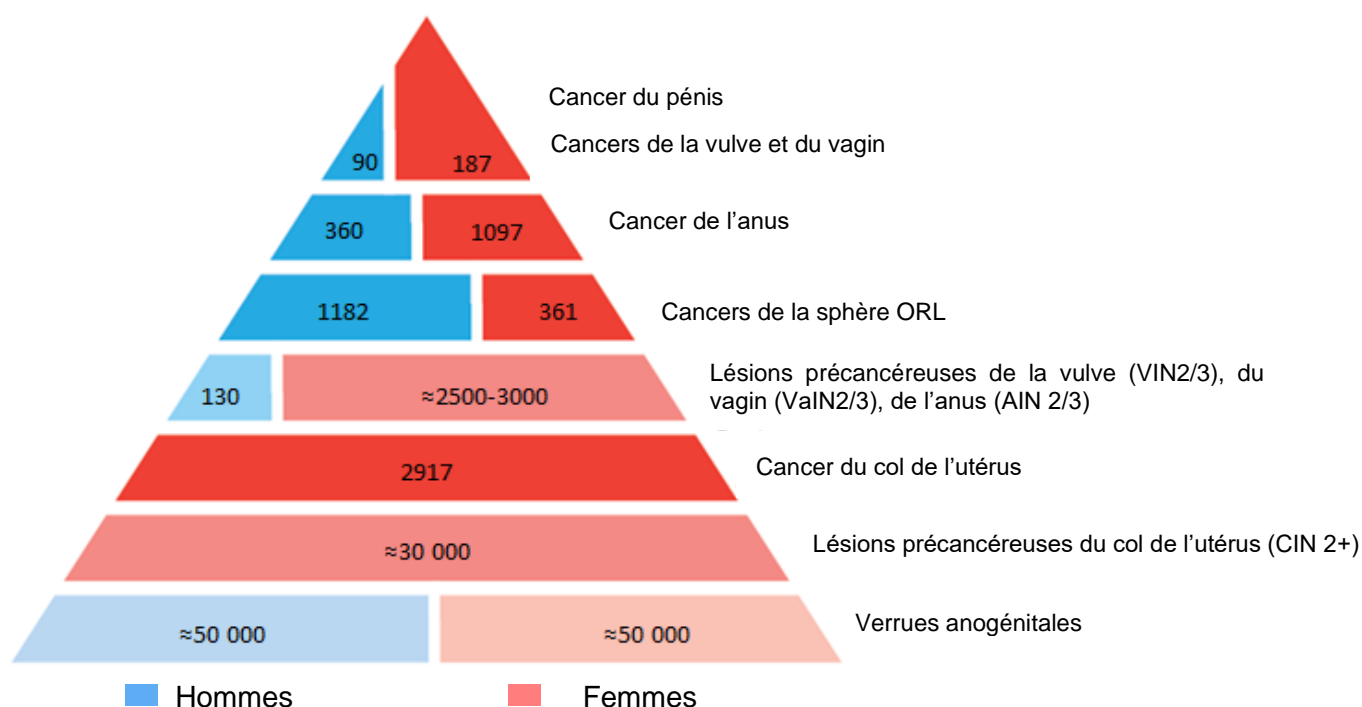
05 BESOIN MEDICAL^{1,3}

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 de cancer » ou à « haut risque de cancer » en fonction de la fréquence de leur association avec des lésions cancéreuses. Les 13 types 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. La grande majorité des hommes et des femmes sont infectés par des papillomavirus au cours de leur vie, généralement dans les premières années suivant le début de l'activité sexuelle. Les infections par les HPV sont le plus souvent inapparentes et disparaissent spontanément, mais dans certains cas, l'infection persiste et peut engendrer des pathologies plus graves.

Figure 1 : Fardeau des maladies induites par les HPV en France* (d'après Shield et al., 2018, Hartwig et al., 2015)



* La représentation graphique ci-dessus n'est pas à l'échelle

Les verrues anogénitales sont systématiquement induites par des HPV. Elles sont très fréquentes chez la femme comme chez l'homme (entre 94920 et 117888 nouveaux cas par an en France) et peuvent affecter négativement leur qualité de vie. Concernant les cancers HPV-induits, chaque année en France, plus de 6000 nouveaux cas de cancers sont causés par les papillomavirus, et environ la moitié de ces cas sont des cancers du col de l'utérus. Un quart des cancers HPV-induits surviennent chez l'homme et les plus fréquents sont les cancers de la sphère ORL puis les cancers de l'anus et les cancers du pénis. Les cancers de la sphère ORL induits par les papillomavirus sont pour la plupart des cancers de l'oropharynx. Contrairement aux autres cancers HPV-induits ces cancers ne sont généralement pas précédés par l'apparition de lésions précancéreuses observables au niveau de l'oropharynx. Les cancers de l'anus sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme. Chez l'homme, les taux d'incidence sont plus élevés chez les HSH, en particulier chez ceux qui sont séropositifs au VIH. Enfin, la papillomatose respiratoire récurrente est une maladie rare qui peut provoquer une dysphonie et des troubles respiratoires, en particulier chez l'enfant. Ces verrues sont bénignes mais récidivantes et leur prise en charge est particulièrement douloureuse.

En France, jusqu'à décembre 2019, la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses liées à l'infection HPV reposait 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.

Le taux de couverture vaccinale des jeunes filles en 2018 était de 24% pour un schéma vaccinal complet, en très légère augmentation depuis 2015. La couverture vaccinale reste donc très inférieure à l'objectif de 60% qui était fixé à l'horizon 2019 dans le cadre du plan cancer 2014-2019. Chez les HSH, la couverture vaccinale serait comprise entre 15 et 18% parmi ceux en âge d'être vaccinés.

En décembre 2019, en réponse à une saisine de la Ministre en charge de la santé, la HAS a émis de nouvelles recommandations élargissant la vaccination à tous les garçons âgés de 11 à 14 ans³. La HAS a estimé que l'élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons permettrait, sous réserve d'une couverture vaccinale suffisante, de freiner la transmission au sein de la population générale, et ainsi de mieux protéger les garçons et les hommes quelle que soit leur orientation sexuelle, mais aussi de mieux protéger les filles et les femmes non vaccinées. La HAS a également considéré que l'égalité d'accès à la vaccination devait permettre à tous les hommes de se faire vacciner car tout comme les femmes et les HSH, les hommes hétérosexuels sont susceptibles d'être infectés et de transmettre le virus. Enfin la HAS a considéré que l'absence de distinction selon le sexe et l'orientation sexuelle permettrait de simplifier la proposition vaccinale pour les professionnels de santé, surtout à un âge où l'orientation sexuelle n'est pas encore connue ou affirmée.

Compte tenu de l'incidence des lésions précancéreuses et cancéreuses liées aux HPV et des limites des politiques de prévention menées jusqu'à ce jour, il persiste un besoin médical dans la prévention des infections à HPV.

06 COMPARATEURS 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 types 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 (500 µg 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 (Condylomes acuminés) 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.

Selon les recommandations vaccinales françaises, l'utilisation préférentielle du vaccin GARDASIL 9 est recommandée car il contient 9 valences d'HPV, alors que le vaccin GARDASIL en contient 4 et que le vaccin CERVARIX en contient 2.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

En complément de la vaccination, la stratégie de prévention secondaire de la morbi-mortalité liée aux cancers cervico-utérins liés à tous les types d'HPV chez la femme repose sur la stratégie de dépistage suivante⁴ :

⁴ Haute Autorité de Santé. Juillet 2019. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806160/fr/evaluation-de-la-recherche-des-papillomavirus-humains-hpv-en-depistage-primaire-des-lesions-precancereuses-et-cancereuses-du-col-de-l-uterus-et-de-la-place-du-double-immuno-marquage-p16/ki67

- entre 25 et 30 ans, la réalisation de deux examens cytologiques en milieu liquide à un an d'intervalle, puis 3 ans après si le résultat des deux premiers est normal ;
- à partir de 30 ans, la réalisation d'un test HPV 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat était normal puis tous les 5 ans, dès lors que le résultat du test est négatif.

Depuis l'arrêté du 4 mai 2018, le dépistage du cancer du col de l'utérus s'appuie sur un programme national de dépistage organisé (PNDO).

► Conclusion

Dans le cadre de la stratégie de prévention primaire des maladies dues à certains HPV, GARDASIL 9 est le vaccin recommandé préférentiellement en France car il s'agit du vaccin contenant le plus de valences d'HPV. Cependant, en tant qu'outil de prévention primaire des maladies dues à certains HPV, GARDASIL et CERVARIX restent les comparateurs cliniquement pertinents du vaccin GARDASIL 9.

07 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Recommandation (date)	Prise en charge (population et date)
Allemagne	Garçons et filles de 9 à 14 ans et rattrapage de 15 à 17 ans (2018)	Oui (filles : 2007 et garçons : avril 2016)
Australie	Garçons et filles de 12 à 13 ans (2013)	Oui (filles : 2007 et garçons : janvier 2018)
Autriche	Garçons et filles de 9 à 12 ans et rattrapage de 13 à 15 ans (2014)	Oui (filles : 2007 et garçons : septembre 2016)
Belgique	Garçons et filles de 9 à 14 ans (11-12 ans en pratique) et rattrapage jusqu'à 26 ans	Oui (filles : 2010 et garçons : septembre 2019)
Danemark	Garçons et filles de 12 ans	Oui (filles : 2009 et garçons : 2019)
Espagne	Filles de 12 ans et rattrapage de jusqu'à 18 ans (2018)	Oui, varie selon les régions (2018)
Finlande	Garçons et filles de 11-12 ans	Oui chez les filles (2013) Non chez les garçons (en cours d'évaluation)
Italie	Garçons et filles de 12 ans et rattrapage jusqu'à 49 ans	Oui (filles : 2007 et garçons : mai 2018)
Norvège	Garçons et filles de 12-13 ans	Oui (filles : 2009 et garçons : septembre 2018)
Pays-Bas	Filles de 12-13 ans (à partir de 2021, vaccination dès l'âge de 9 ans) Garçons : à partir de 9 ans (2019)	Oui chez les filles (2010) A partir de 2021 chez les garçons
Portugal	Filles et garçons de 10 ans	Oui (filles : janvier 2017) Non chez les garçons
Royaume-Uni	Garçons et filles de 12-13 ans et jusqu'à 45 ans pour les HSH (2019)	Oui (filles : 2008 et garçons : septembre 2019)
Suède	Garçons et filles de 10-12 ans	Oui (filles : 2010 et garçons : 2020)
États-Unis	Garçons et filles de 11 à 12 ans et rattrapage jusqu'à 21 ans et jusqu'à 26 ans pour les HSH (2011)	Oui (filles : 2006 et garçons : avril 2015)

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (Motif de la demande)	13 septembre 2017 (Inscription)
Indication	GARDASIL 9 est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV suivantes : <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 (Condylomes acuminés) 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	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 : <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.
ASMR	Compte-tenu : <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, <p>la Commission considère que <u>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, dans les populations recommandées par le HCSP.</u></p>
Etudes demandées	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.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'ensemble des données cliniques disponibles avait été évalué par la Commission dans son avis relatif à l'inscription de GARDASIL 9 en septembre 2017.

Ces données sont essentiellement issues d'études d'immunogénicité comparant la réponse immunitaire obtenue avec GARDASIL (qHPV) et GARDASIL 9 (9vHPV) pour les types communs aux deux vaccins (HPV 6, 11, 16 et 18)⁵. Seule une étude d'efficacité portant sur les types additionnels du vaccin GARDASIL 9 (HPV 31, 33, 45, 52 et 58) a été réalisée chez les femmes âgées de 16 à 26 ans avec un schéma vaccinal en 3 doses. Il est à noter qu'aucune donnée relative à l'efficacité clinique chez l'homme n'est actuellement disponible.

Tableau 1 : Principales études réalisées avec le vaccin GARDASIL 9

Etude (effectif)	Type d'étude	Population	Schéma vaccinal	Date
Immunogénicité et efficacité				
V503-001 ^{6,7} (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 ⁸ (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 ⁸ (N=3 074)	Suivi			Avril 2014
V503-009 /GDS01C ⁹ (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 ¹⁰ (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 ¹¹ (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 ¹² (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

⁵ 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 : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gardasil-9-epar-public-assessment-report_en.pdf

⁶ 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.

⁷ 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

⁸ Van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics* 2015 ;136(1):e28-39.

⁹ Vesikari T, Brodzski 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.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA*. 2016 Dec 13;316(22):2411-2421.

Les seules données cliniques disponibles chez l'homme concernant le vaccin quadrivalent GARDASIL. Ces données seront détaillées dans le présent avis puisqu'elles ont été prises en considération dans le cadre de l'élargissement de la recommandation vaccinale française et n'ont pas fait l'objet d'une précédente évaluation par la Commission de la Transparence.

09.1 Immunogénicité

A ce jour, le taux minimum d'anticorps anti-HPV protecteur n'a pas été défini. En l'absence de corrélat de protection, les données immunologiques ne constituent pas des preuves d'efficacité et doivent être interprétées comme des indicateurs d'efficacité.

Pour rappel, les réponses immunitaires observées un mois après la 3^{ème} dose de vaccin dans les différentes populations étudiées (filles et garçons 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.

09.2 Efficacité

9.2.1 Rappel des résultats disponibles pour GARDASIL 9

L'efficacité de GARDASIL 9 a été évaluée uniquement chez les femmes âgées de 16 à 26 ans dans l'étude V503-001^{6,7}, contrôlée versus qHPV, randomisée, double aveugle.

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

Critères d'évaluation	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 et AIS	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	5 949	0	5 943	7	100 (39,4 ; 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3	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 PP 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

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 \geq X mois : un sujet était considéré comme ayant une infection persistante si après la visite du 7ème 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 (\pm 1 mois) ou plus

c : inclus les ASC-H, les lésions intraépithéliales malpighienne 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 malpighienne 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

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 HPV 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 (Tableau 1). 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).

En l'absence de prodromes indentifiables (et notamment de lésion précancéreuse) l'efficacité clinique en prévention des cancers HPV-induits de la sphère ORL n'a pu être évaluée puisqu'il est difficile de définir avec certitude la signification d'une infection HPV orale persistante dans le processus de carcinogénèse.

9.2.2 Résultats disponibles chez l'homme pour GARDASIL

Chez l'homme, l'efficacité a été étudiée pour le vaccin quadrivalent qHPV dans un seul essai contrôlé versus placebo, randomisé en double-aveugle^{13,14,15}.

Après une période de suivi moyenne de 2,9 ans, l'efficacité d'une vaccination avec 3 doses de qHPV en prévention des condylomes anogénitaux liés aux 4 types d'HPV vaccinaux a été estimée à 89,3%, IC95% [65,3%-97,9%] chez les hommes non préalablement infectés (Tableau 3). Le nombre de cas de lésions précancéreuses péniennes dans les deux groupes a été insuffisant (aucun cas dans le groupe vacciné et 3 cas dans le groupe placebo) pour permettre une comparaison statistique.

Tableau 3 : Efficacité de GARDASIL (qHPV) en prévention des verrues anogénitales et des néoplasies intraépithéliales dues aux HPV 6, 11, 16 et 18 chez les hommes de 16 à 26 ans (population PP*)

Critères d'évaluation	GARDASIL		Placebo		% Efficacité** (IC95%)
	n	Nb cas	n	Nb cas	
Verrues anogénitales liées aux HPV de types 6/11/16/18	1 394	3	1 404	28	89,3 (65,3-97,9)
Néoplasies intraépithéliales liées aux HPV de types 6/11/16/18*** (péniennes, périnéales, péri-anales)	1 394	0	1 404	4	100,0 (-52,1-100,0)

*La population PP incluait les participants ayant reçu les 3 doses du schéma de vaccination dans l'année suivant l'inclusion, naïfs (PCR négatifs et séronégatifs) aux HPV concernés (6, 11, 16 et 18) avant la première dose

¹³ Goldstone SE, Jessen H, Palefsky JM, Giuliano AR, Moreira ED, Jr., Vardas E, et al. Quadrivalent HPV vaccine efficacy against disease related to vaccine and non-vaccine HPV types in males. *Vaccine* 2013;31(37):3849-55.

¹⁴ Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365(17):1576-85.

¹⁵ Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364(5):401-11.

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

***Lésions génitales externes avec un diagnostic de PIN 1, PIN 2/3, ou de cancer du pénis/périanal/périnéal

Dans le sous-groupe des HSH, l'efficacité en prévention des néoplasies intraépithéliales de l'anus (AIN) causées par les types 6, 11, 16 et 18 a été estimée :

- à 77,5%, IC95% [39,6%-93,3%] (5 cas dans le groupe vacciné et 24 cas dans le groupe placebo) dans la population PP (Tableau 3),
- à 50,3%, IC95% [25,7%-67,2%] pour les AIN des grades 1, 2 ou 3 (38 cas dans le groupe vacciné et 77 cas dans le groupe placebo) pour la population incluant tous les HSH, y compris ceux qui étaient infectés par des HPV vaccinaux à l'inclusion ou qui n'ont pas reçu l'ensemble des trois doses.

L'efficacité en prévention des infections persistantes de l'anus dues aux types 6, 11, 16 et 18 dans le sous-groupe des HSH a été estimée :

- à 94,9%, IC95% [80,4%-99,4%] dans la population PP,
- à 59,4%, IC95% [43,0%-71,4%] pour l'ensemble de la population HSH (Tableau 4).

Tableau 4 : Efficacité de GARDASIL (qHPV) en prévention des infections persistantes et néoplasies anales dues aux HPV 6, 11, 16 et 18 dans le sous-groupe des HSH

Critères d'évaluation	Vaccin quadrivalent		Placebo		% Efficacité** (IC _{95%})
	n	Nb cas	n	Nb cas	
Infections anales persistantes					
Per-protocole*	193	2	208	39	94,9 (80,4-99,4)
Intention de traiter	275	51	276	113	59,4 (43,0-71,4)
Néoplasies intraépithéliales anales					
Per-protocole*	194	5	208	24	77,5 (39,6-93,3)
Intention de traiter	275	38	276	77	50,3 (25,7-67,2)

*La population PP incluait les participants ayant reçu les 3 doses du schéma de vaccination dans l'année suivant l'inclusion, naïfs (PCR négatifs et séronégatifs) aux HPV concernés (6, 11, 16 et 18) avant la première dose

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

09.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude clinique d'efficacité V503-001 dont les principaux résultats sont rappelés dans le présent l'avis.

09.4 Tolérance

9.4.1 Données issues du RCP

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec GARDASIL 9 au cours des études cliniques ont été des réactions au site d'injection (rapportées chez 84,8 % des vaccinés dans les 5 jours suivant un rendez-vous vaccinal) et des céphalées (rapportées chez 13,2 % des vaccinés dans les 15 jours suivant un rendez-vous vaccinal). Ces effets indésirables étaient en général d'intensité légère ou modérée.

Les autres effets indésirables fréquents ou très fréquents mentionnés dans le RCP sont : sensations vertigineuses, nausées, fièvre et fatigue.

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: 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

9.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Risques importants identifiés	- aucun
Risques importants potentiels	- aucun
Informations manquantes	- exposition au cours de la grossesse - efficacité et immunogénicité à long terme

9.4.3 Données issues des PSUR

Au cours de la période du 10 décembre 2014 (première mise sur le marché de GARDASIL 9) au 9 juin 2018, environ 2 904 433 millions de personnes ont été vaccinées avec GARDASIL 9 (sur la base d'une vaccination selon un schéma en 3 doses). L'analyse des données recueillies n'a pas identifié de nouveau risque à intégrer dans le PGR et confirme le profil de tolérance globalement similaire à celui de GARDASIL. En particulier, le laboratoire n'a pas signalé de cas de leucémie.

9.4.4 Autres données de pharmacovigilance

Pour rappel, une étude observationnelle^{16, 17} sur la sécurité d'utilisation de la vaccination anti-HPV avait été réalisée par l'ANSM et la CNAMTS 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 avait mis en évidence une association significative entre la vaccination et un risque augmenté pour le syndrome de Guillain-Barré. Ce risque augmenté n'a pas été retrouvé par d'autres études publiées depuis^{18,19,20}.

En 2018, l'ANSM a publié une actualisation du suivi de pharmacovigilance des vaccins GARDASIL et CERVARIX²¹.

¹⁶ ANSM/CNAMTS. Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique. Rapport final. Septembre 2015. Disponible en ligne : <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>

¹⁷ Miranda S, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: a large cohort study of over 2 million young girls in France. *Vaccine* 2017;35:4761-8.

¹⁸ Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: self-controlled case-series study in England. *Vaccine* 2017;35:1729-32.

¹⁹ Grimaldi-Bensouda L, Rossignol L, Koné-Paut I, Krivitzky A, Lebrun-Frenay C et al. for the PGRx-AD Study Group. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. *J Autoimmun* 2017;79: 84-90.

²⁰ Skufca J, Ollgren J, Artama M, Ruokokoski E, Nohynek H, Palmu AA. The association of adverse events with bivalent human papilloma virus vaccination: A nationwide register-based cohort study in Finland. *Vaccine* 2018;36 :5926-33

²¹ ANSM. Réunion du Comité technique de pharmacovigilance. Séance du mardi 11 septembre 2018. Compte rendu de séance. Saint-Denis: ANSM; 2018. Disponible en ligne : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/14120c1c3ce44a2c4784431ab3bb27a3.pdf

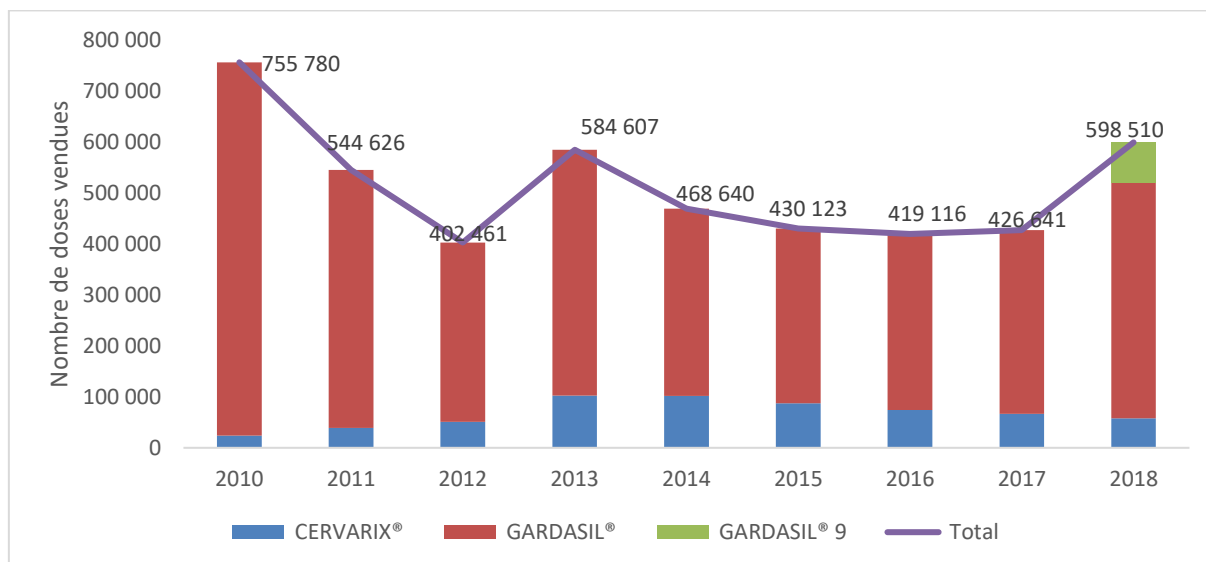
Durant la période de suivi (21/09/2015 au 30/06/2018), le taux de notification est apparu relativement stable avec 332 cas d'effets indésirables dont 103 graves (31,0%) rapportés avec GARDASIL. Les effets indésirables les plus fréquemment notifiés après vaccination ont été : états asthéniques (8,9%), céphalées (3,7%) et réactions au point d'injection (3,7%). Au cours de cette période de suivi, 49 cas de maladies auto-immunes (MAI) potentielles ou d'autres maladies d'intérêt ont été identifiés. Par ailleurs, quatre cas de narcolepsie (dont 1 avec cataplexie) et 1 cas d'hypersomnie ont été notifiés. Aucun cas de Guillain-Barré n'a été signalé suite à une vaccination par GARDASIL et 2 cas après vaccination avec CERVARIX. Ce bilan n'a pas mis en évidence d'éléments nouveaux, par rapport aux données antérieures de notification spontanée mais a conduit le Comité Technique de Pharmacovigilance à solliciter l'ajout des risques de purpura thrombopénique idiopathique et de syndrome de Guillain-Barré à la section 4.8 « Effets indésirables » au RCP de CERVARIX à l'instar des RCP de GARDASIL et GARDASIL 9 (dans lesquels ces risques figuraient déjà).

09.5 Données d'utilisation³

Données de vente

Les données de vente annuelle en officine issues du GERS sur la période de 2010 à 2018 sont présentées dans la figure ci-dessous.

Figure 2 : Données de ventes annuelles GERS officine de 2010 à 2018



Couverture vaccinale

En France, la couverture vaccinale des filles en 2018 a été estimée à 29% pour une dose et de 24% pour le schéma complet. Chez les HSH en âge d'être vaccinés, elle serait comprise entre 15 et 18% selon une étude réalisée en 2019.

09.6 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) et sept par rapport au vaccin CERVARIX.

La présente évaluation fait suite à une modification de la stratégie vaccinale française qui élargit la vaccination à tous les garçons âgés de 11 à 14 ans depuis décembre 2019. Cet élargissement a pour objectif de permettre :

- de freiner la transmission au sein de la population générale, et ainsi de mieux protéger les hommes quelle que soit leur orientation sexuelle, mais aussi les femmes non vaccinées, sous réserve d'une couverture vaccinale suffisante ;
- l'égalité d'accès à la vaccination et ainsi de garantir l'accès à tous les hommes, y compris les hommes hétérosexuels, également susceptibles d'être infectés et de transmettre le virus ;
- de simplifier la proposition vaccinale pour les professionnels de santé, surtout à un âge où l'orientation sexuelle n'est pas encore connue ou affirmée.

Ainsi, la vaccination est désormais recommandée pour les populations suivantes :

- de toutes les filles et tous les garçons de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage possible pour tous les adolescents et jeunes adultes (hommes et femmes) de 15 à 19 ans révolus ;
- des HSH jusqu'à l'âge de 26 ans.

► Efficacité

L'ensemble des données cliniques disponibles avait été évalué par la Commission dans son avis relatif à l'inscription de GARDASIL 9 en septembre 2017. Ces données sont essentiellement issues d'études d'immunogénicité dont la portée clinique est limitée en l'absence de corrélat de protection établi. Seule une étude d'efficacité portant sur les types additionnels du vaccin GARDASIL 9 (HPV 31, 33, 45, 52 et 58) a été réalisée chez les femmes âgées de 16 à 26 ans avec un schéma vaccinal en 3 doses. Aucune donnée relative à l'efficacité clinique chez l'homme n'est actuellement disponible.

Chez les hommes non infectés par un HPV lors de la vaccination, l'efficacité du vaccin qHPV en prévention des condylomes anogénitaux liés aux génotypes vaccinaux a été estimée à 89,9%, IC95% [67,3 ; 98,0].

Chez les femmes âgées de 16 à 26 ans, non infectées par un HPV lors de la vaccination, 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 incluant l'ensemble des femmes, infectées ou non par au moins un HPV lors de la vaccination).

► Tolérance

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%). Le sur-risque de syndrome de Guillain-Barré observé dans une étude épidémiologique réalisée par l'ANSM et la CNAMTS n'a pas été retrouvé dans les autres études publiées depuis 2015 cependant le Comité Technique de Pharmacovigilance a souhaité poursuivre le suivi national des vaccins anti-HPV.

► Discussion

Comme en 2017, 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 reste conditionnée par l'obtention d'une couverture vaccinale la plus élevée possible. Chez les femmes, la vaccination reste une stratégie complémentaire au dépistage organisé des lésions précancéreuses et cancéreuses par frottis cervico-utérin.

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 disponibles contribue à répondre au besoin médical dans la prévention des infections à HPV à haut risque oncogène. Cette réponse est susceptible d'être augmentée par l'élargissement de la stratégie vaccinale aux garçons.

09.7 Programme d'études

La finalisation de l'étude « Impact HPV » qui vise répondre à la demande formulée par la Commission lors de l'inscription de GARDASIL ayant pour objectif d'évaluer l'incidence de la vaccination sur les lésions cancéreuses et précancéreuses du col de l'utérus est prévue en 2025.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En France, depuis 2016, la stratégie vaccinale de prévention des infections et des maladies liées aux HPV reposait sur la vaccination :

- des filles âgées de 11 à 14 ans, et en rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus²² ;
- des HSH jusqu'à l'âge de 26 ans²³ ;
- des personnes immunodéprimées jusqu'à l'âge de 19 ans²⁴.

L'avis de la HAS de décembre 2019, recommande :

- l'élargissement de la vaccination anti-HPV pour tous les garçons de 11 à 14 ans révolus selon un schéma à 2 doses (M0, M6), avec un rattrapage possible pour tous les adolescents et jeunes adultes de 15 à 19 ans révolus selon un schéma à 3 doses (M0, M2, M6) ;
- le maintien d'une vaccination spécifique pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à 26 ans révolus selon un schéma à 3 doses (M0, M2, M6).

L'utilisation préférentielle du vaccin GARDASIL 9 est recommandée car il contient 9 valences d'HPV, alors que le vaccin GARDASIL en contient 4 et que le vaccin CERVARIX en contient 2.

Au total, la vaccination est désormais recommandée pour les populations suivantes :

- toutes les filles et tous les garçons de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage possible pour tous les adolescents et jeunes adultes (hommes et femmes) de 15 à 19 ans révolus ;
- les HSH jusqu'à l'âge de 26 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).

²² 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 en ligne sur : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>

²³ 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 en ligne sur : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=553>

²⁴ Haut Conseil de la santé publique. Rapport de décembre 2014 relatif à la vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Disponible en ligne sur : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>

En complément de la vaccination, la stratégie de prévention secondaire de la morbi-mortalité liée aux cancers cervico-utérins liés à tous les types d'HPV chez la femme repose sur la stratégie de dépistage suivante⁴ :

- entre 25 et 30 ans, la réalisation de deux examens cytologiques en milieu liquide à un an d'intervalle, puis 3 ans après si le résultat des deux premiers est normal ;
- à partir de 30 ans, la réalisation d'un test HPV 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat était normal puis tous les 5 ans, dès lors que le résultat du test est négatif.

Depuis l'arrêté du 4 mai 2018, le dépistage du cancer du col de l'utérus s'appuie sur un programme national de dépistage organisé (PNDO).

Place de GARDASIL 9 dans la stratégie thérapeutique :

GARDASIL 9 (vaccin nonavalent recombinant contre les infections à HPV) peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur (cf. ci-dessus).

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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 mais pouvant impacter la qualité de vie.
- ▶ 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 quadrivalent GARDASIL qui sera, à terme, remplacé par GARDASIL 9 et vaccin bivalent CERVARIX).
- ▶ GARDASIL 9 peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

▶ 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. Cet impact est susceptible d'être augmenté par l'élargissement de la stratégie vaccinale aux garçons.

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 (fille et garçons) recommandées suite à l'avis de la HAS de décembre 2019.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription et au maintien de 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 et pour les populations (filles et garçons) recommandées suite à l'avis de la HAS de décembre 2019.

▸ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

Compte tenu des enjeux de santé publique associés à la vaccination, la Commission propose un taux de remboursement par la solidarité nationale de 100%.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'efficacité de GARDASIL 9 dans la prévention des lésions précancéreuses et des verrues génitales (Condylomes acuminés) du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin, initialement recommandé chez les filles et les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH),
- de la nouvelle recommandation élargissant la vaccination par GARDASIL 9 aux garçons,
- et qui préconise de débiter toute nouvelle vaccination contre les infections à HPV avec GARDASIL 9 (chez les filles et les garçons),

la Commission considère que GARDASIL 9 apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) - au même titre que GARDASIL lors de son évaluation initiale chez les filles - dans la stratégie de prévention des lésions ano-génitales précancéreuses et cancéreuses liées à certains HPV dans les populations (filles et garçons) et selon les modalités recommandées.

011.3 Population cible

Pour mémoire, en 2017 la recommandation de vaccination par GARDASIL 9 (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé) concernait 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.

Cette population avait été estimée à plus de 400 000 personnes par an.

Nouvelle population cible (remplace l'estimation précédente) :

Désormais, la population cible éligible à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains définie par le HAS (avis de décembre 2019) est composée :

- de toutes les filles et tous les garçons de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage possible pour tous les adolescents et jeunes adultes (hommes et femmes) de 15 à 19 ans révolus ;
- des HSH jusqu'à l'âge de 26 ans.

Selon les données du bilan démographique de l'INSEE au 1^{er} janvier 2018 et les données de couverture vaccinale de l'assurance maladie pour la vaccination anti-HPV, cette population peut être estimée à :

- Filles et les garçons âgés de 11 à 14 ans : les filles et les garçons susceptibles d'être vaccinées tous les ans à partir de 11 ans seraient environ 800 000.
- Femmes 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 9 au calendrier vaccinal seraient environ 2 800 000.
- Hommes non vaccinés antérieurement pouvant être vaccinés jusqu'à l'âge de 19 ans : en considérant que la couverture vaccinale chez les hommes précédemment concernés par la vaccination est marginale, les hommes âgés de moins de 20 ans qui pourraient être vaccinés avec GARDASIL 9 dans les prochaines années serait environ 3 600 000.

- HSH jusqu'à l'âge de 26 ans : les données permettant d'estimer ce sous-groupe ne sont pas disponibles.

Au total, la population cible relevant de la recommandation de vaccination par GARDASIL 9 (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé) serait au maximum de 2 800 000 jeunes femmes et 3 600 000 jeunes hommes de 11 à 19 ans dans les prochaines années.

A terme, la population cible de GARDASIL 9 (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé) sera de 800 000 personnes par an.

012 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► 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 souligne l'importance de la mise en œuvre des recommandations de la HAS en matière de vaccination et notamment :

- D'un programme de vaccination, permettant de systématiser la proposition vaccinale ;
- Des actions visant à restaurer la confiance du public et des professionnels de santé vis-à-vis de cette vaccination ;
- D'un accès facilité à la vaccination (notamment en centres d'examen de santé, Ceggid, centres de planification familiale...) et en particulier pour les populations les plus défavorisées. A ce titre, les expériences étrangères confirment que la vaccination en milieu scolaire est de nature à augmenter la couverture vaccinale des adolescents et à réduire les inégalités socio-économiques ;
- Des mesures spécifiques pour renforcer la couverture vaccinale des HSH.

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

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 5 février 2020 Date d'adoption : 19 février 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>GARDASIL 9, suspension injectable en seringue préremplie</u> 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) <u>GARDASIL 9, suspension injectable</u> B/ 1 flacon en verre de 0,5 mL (CIP : 34009 300 561 9 6)
Demandeur	MSD VACCINS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 10 juin 2015 Rectificatifs : <ul style="list-style-type: none"> - 4 avril 2016 (schéma à 2 doses chez les 9-14 ans) - 3 mars 2017 (ajout des données de l'étude V503-020 chez les hommes de 16 à 26 ans et des 4 études de suivi V503-018-11, V503-015-21, V503-019-21 et V503-020-21) L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	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)