

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

vaccin papillomavirus humain 9-valent,
recombinant, adsorbé

GARDASIL 9,

suspension injectable en seringue préremplie et suspen-
sion injectable

Modification des conditions de l'inscription à la
suite de l'actualisation des recommandations
de la HAS de 2025

Adopté par la Commission de la transparence le 11 juin 2025

- Vaccin HPV
- Adulte (jusqu'à 26 ans) / Adolescent / Enfant (à partir de 9 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM 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 et les recommandations vaccinales de la HAS du 30 avril 2025

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Selon les recommandations de vaccination contre le Papillomavirus Humain (HPV) émises par la HAS le 30 avril 2025

La HAS recommande l'élargissement de la cohorte de rattrapage vaccinal contre les virus HPV par le vaccin Gardasil 9 aux jeunes hommes et aux jeunes femmes jusqu'à l'âge de 26 ans révolus, qui n'auraient pas été vaccinés à l'adolescence entre 11 et 14 ans (cohorte cible), indépendamment de leur orientation sexuelle. L'objectif est de réduire le fardeau lié aux infections et aux cancers induits par les virus HPV, notamment le cancer du col de l'utérus.

La HAS rappelle que la vaccination anti-HPV est d'autant plus efficace qu'elle est initiée tôt, c'est-à-dire à l'adolescence, avant l'entrée dans la vie sexuelle. Par conséquent, la priorité doit être donnée à la poursuite de l'amélioration de la couverture vaccinale anti-HPV dans la cohorte cible, c'est-à-dire en vaccinant les adolescents, filles et garçons, âgés de 11 à 14 ans.

La HAS rappelle que conformément au calendrier vaccinal en vigueur, toute nouvelle vaccination anti-HPV doit être initiée avec le vaccin nonavalent GARDASIL 9. A partir de l'âge de 15 ans, le vaccin GARDASIL 9 doit être administré selon un schéma à 3 doses (M0, M2, M6). Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.

La HAS précise aux professionnels de santé que le vaccin GARDASIL 9 peut être administré de manière concomitante avec les vaccins suivants recommandés

dans la population des jeunes adultes : le rappel dTcaPolio à l'âge de 25 ans et la vaccination de rattrapage contre les infections invasives à méningocoques (vaccins ACWY) dorénavant recommandée entre 15 et 24 ans.

La HAS alerte sur le risque de malaise et de syncope pouvant survenir après l'administration du vaccin GARDASIL 9, comme indiqué dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du vaccin GARDASIL 9, et invite les professionnels de santé à procéder à la surveillance des personnes vaccinées pendant 15 minutes suivant l'injection. Des mesures doivent être mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

À ce jour, les données sont considérées comme insuffisantes pour recommander l'utilisation de GARDASIL 9 pendant la grossesse ; aussi, est-il préférable de reporter la vaccination après le terme d'une grossesse.

La HAS attire l'attention des pouvoirs publics sur la nécessité de suivre les taux de couverture vaccinale dans les différentes cohortes (cohorte cible et cohortes de rattrapage) afin d'identifier, le cas échéant, un éventuel risque de déplacement de l'âge d'initiation de la vaccination vers des âges plus avancés. A ce titre, elle préconise une évaluation, en termes de taux d'initiation vaccinale, de l'efficacité de la stratégie de rattrapage vaccinal dans cette cohorte, dans un délai de 5 ans.

La HAS souligne l'importance d'une stratégie de communication claire et efficace, tant auprès des professionnels de santé que des parents et des adolescents, afin de rappeler que la protection conférée par le vaccin GARDASIL 9 est optimale lorsqu'il est administré le plus tôt possible, à savoir à partir de l'âge de 11 ans. Il est essentiel d'insister sur le fait que la vaccination ne doit pas être retardée à l'âge adulte et que la priorité reste la vaccination des adolescents de la cohorte cible (11 - 14 ans). La sensibilisation des professionnels de santé à cet enjeu est indispensable pour garantir une couverture vaccinale optimale dès le plus jeune âge.

Dans cet objectif, la HAS rappelle qu'une campagne gratuite de vaccination scolaire destinée aux élèves en classe de 5ème est actuellement mise en œuvre dans les collèges publics et privés de France, soumise à autorisation parentale.

Chez les femmes, la HAS rappelle également que la vaccination ne remplace pas le dépistage du cancer du col de l'utérus ; le vaccin ne protégeant pas contre tous les types d'HPV à haut risque, ni contre des infections HPV déjà existantes au moment de la vaccination. Un suivi gynécologique régulier, incluant le dépistage, demeure donc indispensable chez les femmes vaccinées, âgées de plus de 25 ans. Dans un contexte croissant de hausse des infections sexuellement transmissibles, la stratégie de rattrapage anti-HPV constitue un levier supplémentaire de prévention, contribuant à réduire la circulation des virus HPV en population générale et le fardeau global des infections HPV induites.

La HAS recommande que le rendez-vous gratuit de prévention « Mon bilan prévention » prévu entre 18 et 25 ans constitue, pour les professionnels de santé, une opportunité de proposer la vaccination de rattrapage anti-HPV aux jeunes femmes et hommes qui n'auraient pas été vaccinés durant leur adolescence.

Service médical rendu (SMR)	L'actualisation de la stratégie vaccinale selon les recommandations de la HAS en vigueur en date du 30 avril 2025 n'est pas de nature à modifier le niveau de service médical rendu (avis du 19 février 2020) qui reste IMPORTANT dans la stratégie de prévention des lésions ano-génitales précancéreuses et cancéreuses liées à certains HPV dans les populations (filles et garçons), selon les modalités définies par le calendrier vaccinal en vigueur et les recommandations vaccinales de la HAS du 30 avril 2025.
Intérêt de santé publique (ISP)	GARDASIL 9 (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	L'actualisation de la stratégie vaccinale selon les recommandations de la HAS en vigueur en date du 30 avril 2025 n'est pas de nature à modifier le niveau d'amélioration du service médical rendu (avis du 19 février 2020) qui reste modérée (niveau III) dans la stratégie de prévention des lésions ano-génitales précancéreuses et cancéreuses liées à certains HPV dans les populations (filles et garçons), selon les modalités définies par le calendrier vaccinal en vigueur et les recommandations vaccinales de la HAS du 30 avril 2025.
Population cible	La population cible relevant de l'élargissement de la population pour GARDASIL 9, soit l'ensemble de la population âgé de 20 à 26 ans est estimée à 3,6 millions sujets en 2025.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	10
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'immunogénicité	13
3.3 Synthèse des données d'efficacité	13
3.3.1 Efficacité du vaccin GARDASIL 9 au cours des études cliniques, chez les sujets âgés de 19 à 26 ans au moment de la vaccination	13
3.3.2 Données d'efficacité clinique à long terme de GARDASIL 9 chez les sujets âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination	18
3.3.3 Efficacité du vaccin GARDASIL 9 en vie réelle	21
3.4 Profil de tolérance	25
3.4.1 Plan de Gestion des Risques (PGR)	25
3.4.2 Données issues des Rapports Périodiques Actualisés de Sécurité (PSUR) de GARDASIL 9	26
3.4.3 Données issues du RCP	27
4. Discussion	27
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	27
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	27
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	28
5.3 Service Médical Rendu	28
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	29
5.5 Population cible	30
5.6 Demande de données	30
5.7 Autres recommandations de la Commission	30
6. Annexes	31

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juin 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Modification des conditions d'inscription à la suite de l'élargissement de la cohorte de rattrapage de la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV), chez les hommes et les femmes, jusqu'à 26 ans révolus par la HAS et publiées en 2025.
Précisions	Précédemment, la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) était recommandée pour les jeunes filles et les jeunes garçons, âgés de 11 à 14 ans révolus (depuis 2012 chez les filles et 2019 chez les garçons), avec une possibilité de rattrapage vaccinal pour les deux sexes, entre 15 et 19 ans révolus. Elle était également recommandée pour les hommes qui ont ou ont eu des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à 26 ans révolus (depuis 2016), et chez les adolescents immunodéprimés des deux sexes, avec un rattrapage jusqu'à 19 ans révolus (depuis 2016). La HAS a été saisie le 27 mars 2023 par le laboratoire MSD, titulaire de l'AMM de GARDASIL 9, afin de réviser la stratégie de recommandation vaccinale de GARDASIL 9, en proposant l'élargissement de la cohorte de rattrapage en population générale (aux deux sexes) jusqu'à 26 ans révolus. Cette demande a également été relayée, le 25 juin 2023, par l'association IMAGYN (Initiative des Malades Atteintes de Cancers Gynécologiques). Le travail de révision de la stratégie de vaccination contre les virus HPV réalisé par la HAS a visé à évaluer la pertinence et l'opportunité d'élargir la cohorte de rattrapage vaccinal actuelle (15 - 19 ans) aux sujets des deux sexes, âgés de 20 à 26 ans, en prenant notamment en compte les données cliniques (immunogénicité, efficacité clinique, et sécurité) du vaccin Gardasil 9 chez les sujets âgés de 20 à 26 ans au moment de la vaccination. Les données disponibles d'efficacité réelle, d'impact, d'acceptabilité vaccinale et les résultats d'études médico-économiques relatives au rattrapage vaccinal HPV ont également été prises en compte. La HAS a actualisé ses recommandations vaccinales en date du 30/04/2025 ayant pour conséquence l'élargissement de la cohorte de rattrapage de la vaccination contre les virus HPV par le vaccin GARDASIL 9 aux jeunes hommes et aux jeunes femmes jusqu'à l'âge de 26 ans révolus, qui n'auraient pas été vaccinés à l'adolescence entre 11 et 14 ans (cohorte cible), indépendamment de leur orientation sexuelle¹.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « 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. Voir les rubriques 4.4 et 5.1 pour des informations importantes sur les données soutenant ces indications. GARDASIL 9 doit être utilisé selon les recommandations officielles. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé (J07BM03) GARDASIL 9, suspension injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL avec aiguille (CIP : 34009 300 562 0 2)

¹ Haute Autorité de Santé – Recommandation « Vaccination contre le Papillomavirus Humain (HPV) - Élargissement de la cohorte de rattrapage vaccinal chez les hommes et les femmes jusqu'à 26 ans révolus », 30/04/2025

	– 10 seringues préremplies en verre de 0,5 mL avec aiguilles (CIP : 34009 550 200 1 1) GARDASIL 9, suspension injectable – 1 flacon en verre de 0,5 mL (CIP : 34009 300 561 9 6)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	MSD France
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	10/06/2015 (procédure centralisée) Date des rectificatifs et teneur : – 25/02/2016 : (décision CE 04/04/2016) II/004 - modification RCP/Notice/Étiquetage/Annexe II (schéma à 2 doses chez les 9-14 ans) – 26/07/2018 : (décision CE 25/07/2019) II/0024/G - modification RCP (données étude LTFU) – 28/11/2019 : (décision CE 24/11/2020) II/0033 - modification RCP/Notice (ajout des données d'immunogénicité et de sécurité de l'étude V503-P004 chez les femmes de 27 à 45 ans vs femmes de 16 à 26 ans. L'AMM est associée à un PGR. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	« Posologie <i>Sujets âgés de 9 à 14 ans inclus au moment de la première injection</i> GARDASIL 9 peut être administré selon un schéma en 2 doses (0, 6 – 12 mois) (voir rubrique 5.1 du RCP). 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. <i>Sujets âgés de 15 ans et plus au moment de la première injection</i> 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 (voir rubrique 4.4 du RCP). 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.

	Les sujets qui ont été précédemment vaccinés selon un schéma en 3 doses avec un vaccin HPV quadrivalent types 6, 11, 16 et 18 (GARDASIL), ci-après appelé vaccin qHPV, peuvent recevoir 3 doses de GARDASIL 9 (voir rubrique 5.1 du RCP). Le vaccin qHPV était également connu sous le nom de SILGARD dans certains pays. Population pédiatrique (enfants âgés de moins de 9 ans) La tolérance et l'efficacité de GARDASIL 9 chez les enfants âgés de moins de 9 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1 du RCP). » Pour plus de précision, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un vaccin contre les papillomavirus humains de type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : • Allemagne : prise en charge chez les hommes et femmes de 9 à 17 ans. • Autriche : prise en charge chez les hommes et femmes de 9 à 30 ans. • Croatie : prise en charge chez les hommes et femmes de 9 à 25 ans . • Espagne : prise en charge chez les hommes et femmes de 12 à 18 ans (45 ans ou sans limites d'âges pour certaines populations à risques). • Irlande : prise en charge chez les hommes et femmes de 12 à 25 ans. • Italie : prise en charge chez les hommes de 11 à 18 ans et femmes de 11 à 26 ans (30 ans pour 10 régions). • Pologne : prise en charge chez les hommes et femmes de 9 à 26 ans. • Slovénie : prise en charge chez les hommes et femmes de 11 à 25 ans. • Suisse : prise en charge chez les hommes et femmes de 11 à 26 ans. • Royaume-Uni : prise en charge chez les hommes et femmes de 9 à 25 ans. – Pour les États-Unis: l'AMM octroyée est la suivante « GARDASIL 9 is indicated for active immunisation of individuals from the age of 9 years against the following HPV diseases: • Premalignant lesions and cancers affecting the cervix, vulva, vagina, and anus caused by vaccine HPV types. • Genital warts (Condyloma acuminata) caused by specific HPV types. »
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué GARDASIL 9 (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé) dans l'indication suivante « 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. » et lui a octroyé un SMR IMPORTANT et une ASMR III (Avis du 19/02/2020).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 11 juin 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution Vaincre la Papillomatose Respiratoire Récurrente) – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les papillomavirus humains (HPV) sont des virus qui se transmettent très facilement, par contact des muqueuses ou de la peau, quasiment exclusivement lors d'un rapport sexuel, avec ou sans pénétration². Il s'agit d'infections sexuellement transmissibles (IST) très courantes³ : près de 80 % des personnes sexuellement actives seront infectées à un moment de leur vie⁴, le plus souvent sans présenter de symptômes⁵.

Le risque d'infection aux virus HPV est accru au commencement de l'activité sexuelle, avec 60 % des primo-infections qui ont lieu dans les cinq ans suivant le premier rapport. Les données du récent rapport de l'INSERM-ANRS MIE sur les comportements sexuels de la population française⁶ indiquent qu'entre le début des années 1960 et le milieu des années 2000, l'âge médian au premier rapport sexuel a diminué de près de trois ans pour les femmes (20,1 ans contre 17,3 ans) et d'un an et demi pour les hommes (18,8 ans contre 17,3 ans). Depuis la fin des années 2010, la tendance s'est inversée avec un accroissement de l'âge médian au premier rapport sexuel pour les deux sexes. En 2019-2023, l'âge médian en France au premier rapport sexuel atteint 18,2 ans pour les femmes et 17,7 ans pour les hommes⁶.

Le risque d'infection aux virus HPV croît avec la précocité des rapports sexuels et le nombre de partenaires sexuels⁷. En France, le nombre moyen de partenaires sexuels(les) au cours de la vie des femmes âgées de 18 à 69 ans ayant déjà eu un rapport sexuel, a progressé au fil des années, passant de 3,4 en moyenne en 1992 à 4,5 en 2006 et à 7,9 en 2023. Chez les hommes, le nombre moyen de partenaires sexuels est demeuré stable entre 1992 et 2006 (respectivement 11,2 et 11,9), avant d'augmenter de manière accrue pour atteindre 16,4 partenaires en moyenne en 2023.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

L'infection aux virus HPV entraîne à la fois une réponse immunitaire adaptative spécifique (réponse humorale et cellulaire) et une réponse immunitaire innée non spécifique. Comparés à d'autres pathogènes, les virus HPV sont faiblement immunogènes⁸, si bien que l'immunité naturelle acquise contre les virus HPV pourrait ne pas être suffisante, et ne pas protéger de réinfections ultérieures, même

² Haute Autorité de Santé. Questions-Réponses sur l'infection à papillomavirus humains (HPV), cause de cancer du col de l'utérus, et le dépistage [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3146343/fr/questions-reponses-sur-l-infection-a-papillomavirus-humains-hpv-cause-de-cancer-du-col-de-l-uterus-et-le-depistage

³ Santé publique France. Dépistage du cancer du col de l'utérus : le test HPV recommandé chez les femmes de plus de 30 ans [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2020. <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-le-test-hpv-recommande-chez-les-femmes-de-plus-de-30-ans>

⁴ Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. Sex Transm Dis 2014;41(11):660-4. <http://dx.doi.org/10.1097/olq.0000000000000193>

⁵ Organisation mondiale de la santé. Papillomavirus humain et cancer. Principaux faits [En ligne]. Genève: OMS; 2024. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>

⁶ Institut national de la santé et de la recherche médicale, ANRS Maladies infectieuses émergentes, Santé publique France. Contexte des sexualités en France. Premiers résultats de l'enquête CSF-2023 Inserm-ANRS-MIE. Paris: INSERM; 2024. https://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2024/11/rapp_CSF_web.pdf

⁷ Detournay B, Granados-Canal D, El-Hasnaoui A. Estimation de l'incidence des infections à papillomavirus en France. Gynecol Obstet Fertil 2009;37(2):125-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2008.11.012>

⁸ Frazer I. Correlating immunity with protection for HPV infection. Int J Infect Dis 2007;11(Suppl 2):S10-6. [http://dx.doi.org/10.1016/s1201-9712\(07\)60016-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1201-9712(07)60016-2)

homotypiques^{9,10}. Par ailleurs, des incertitudes subsistent quant à la persistance de l'immunité naturelle⁹, entraînant un risque continu de primo-infection et de réinfections tout au long de la vie.

Dans la majorité des cas (90 %), en particulier chez la femme jeune, l'infection à virus HPV est transitoire et éliminée par le système immunitaire, avec une clairance virale spontanée de l'ordre de 12 à 24 mois¹¹. Une étude française publiée en 2025 par Tessandier et al.¹², sur la clairance virale des infections HPV non persistantes chez les femmes de 18 à 25 ans montre qu'en deux mois après l'infection, la charge virale atteint un plateau durant 13 à 20 mois en moyenne, suivie d'une phase de clairance rapide.

Une persistance de l'infection au-delà de deux ans est observée chez 5 à 10 % des personnes infectées. Cette persistance est responsable de l'apparition d'anomalies cellulaires susceptibles d'entraîner des condylomes, ou des lésions précancéreuses de l'utérus pouvant évoluer jusqu'au stade de cancer, dans environ 10 % des cas, sur une période de 10 à 30 ans.

Il est à noter qu'outre l'infection persistante par un virus HPV à haut risque (dit « HPV-HR »), d'autres cofacteurs peuvent favoriser l'évolution cancéreuse d'une lésion HPV-induite, tels que le tabagisme, la prise de contraceptifs oestro-progestatifs sur une période prolongée, la co-infection par une IST (telle que la chlamydie et la gonorrhée) ou l'immunodépression¹³.

Épidémiologie

Chez la femme, les données de prévalence des géotypes d'HPV génitaux indiquent un pic de prévalence à 25 % entre 20 et 24 ans, avant de diminuer rapidement jusqu'à l'âge de 35-44 ans. Après 45 ans, les données françaises disponibles montrent un plateau, tandis que plusieurs études à l'étranger mettent en évidence un second pic d'infections, conséquence probable d'une réactivation de virus HPV persistants à faible niveau, liée au phénomène d'immunosénescence chez la femme plus âgée.

Chez l'homme, les données d'une méta-analyse ont révélé une prévalence globale combinée des infections génitales de 31 % et 21 %, respectivement pour les HPV de tout type et les HPV-HR. En particulier, les données européennes ont montré une nette hausse de la prévalence entre les groupes d'âge de 15 à 19 ans et de 20 à 24 ans, le pic étant observé entre 25 et 29 ans (24 %) pour les HPV-HR.

En résumé, une grande partie des personnes infectées contracte le virus à l'âge adulte, et près de trois-quarts des personnes de moins de 25 ans ne présentent pas d'infection aux virus HPV.

Le risque de primo-infection et de réinfections persiste tout au long de la vie, faisant des hommes et des femmes sexuellement actifs, un réservoir d'infection.

⁹ Pattyn J, van Keer S, Tjalma W, Matheeußen V, van Damme P, Vorsters A. Infection and vaccine-induced HPV-specific antibodies in cervicovaginal secretions. A review of the literature. *Papillomavirus Res* 2019;8:100185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2019.100185>

¹⁰ Yokoji K, Giguère K, Malagón T, Rönn MM, Mayaud P, Kelly H, et al. Association of naturally acquired type-specific HPV antibodies and subsequent HPV re-detection: systematic review and meta-analysis. *Infect Agent Cancer* 2023;18:70. <http://dx.doi.org/10.1186/s13027-023-00546-3>

¹¹ Alain S, Hantz S, Denis F. Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. *MT Pédiatrie* 2010;13(1):5-19. <http://dx.doi.org/10.1684/mtp.2010.0275>

¹² Tessandier N, Elie B, Boué V, Selinger C, Rahmoun M, Bernat C, et al. Viral and immune dynamics of genital human papilloma-virus infections in young women with high temporal resolution. *PLoS Biol* 2025;23(1):e3002949. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.3002949>

¹³ Alidjinou EK, Centre hospitalier régional universitaire de Lille. Papillomavirus humains, oncogénicité et vaccination. Lille: CHRU; 2023. https://biologiepathologie.chu-lille.fr/fichiers/372_Article%20HPV.pdf

2.2 Prise en charge actuelle¹

La HAS recommande l'élargissement de la cohorte de rattrapage vaccinal contre les virus HPV par le vaccin Gardasil 9 aux jeunes hommes et aux jeunes femmes jusqu'à l'âge de 26 ans révolus, qui n'auraient pas été vaccinés à l'adolescence entre 11 et 14 ans (cohorte cible), indépendamment de leur orientation sexuelle. L'objectif est de réduire le fardeau lié aux infections et aux cancers induits par les virus HPV, notamment le cancer du col de l'utérus.

La HAS rappelle que la vaccination anti-HPV est d'autant plus efficace qu'elle est initiée tôt, c'est-à-dire à l'adolescence, avant l'entrée dans la vie sexuelle. Par conséquent, la priorité doit être donnée à la poursuite de l'amélioration de la couverture vaccinale anti-HPV dans la cohorte cible, c'est-à-dire en vaccinant les adolescents, filles et garçons, âgés de 11 à 14 ans.

La HAS rappelle que conformément au calendrier vaccinal en vigueur, toute nouvelle vaccination anti-HPV doit être initiée avec le vaccin nonavalent GARDASIL 9. A partir de l'âge de 15 ans, le vaccin GARDASIL 9 doit être administré selon un schéma à 3 doses (M0, M2, M6). Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.

La HAS précise aux professionnels de santé que le vaccin GARDASIL 9 peut être administré de manière concomitante avec les vaccins suivants recommandés dans la population des jeunes adultes : le rappel dTcaPolio à l'âge de 25 ans et la vaccination de rattrapage contre les infections invasives à méningocoques (vaccins ACWY) dorénavant recommandée entre 15 et 24 ans.

La HAS alerte sur le risque de malaise et de syncope pouvant survenir après l'administration du vaccin GARDASIL 9, comme indiqué dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du vaccin GARDASIL 9, et invite les professionnels de santé à procéder à la surveillance des personnes vaccinées pendant 15 minutes suivant l'injection. Des mesures doivent être mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

À ce jour, les données sont considérées comme insuffisantes pour recommander l'utilisation de GARDASIL 9 pendant la grossesse ; aussi, est-il préférable de reporter la vaccination après le terme d'une grossesse.

La HAS attire l'attention des pouvoirs publics sur la nécessité de suivre les taux de couverture vaccinale dans les différentes cohortes (cohorte cible et cohortes de rattrapage) afin d'identifier, le cas échéant, un éventuel risque de déplacement de l'âge d'initiation de la vaccination vers des âges plus avancés. A ce titre, elle préconise une évaluation, en termes de taux d'initiation vaccinale, de l'efficacité de la stratégie de rattrapage vaccinal dans cette cohorte, dans un délai de 5 ans.

La HAS souligne l'importance d'une stratégie de communication claire et efficace, tant auprès des professionnels de santé que des parents et des adolescents, afin de rappeler que la protection conférée par le vaccin GARDASIL 9 est optimale lorsqu'il est administré le plus tôt possible, à savoir à partir de l'âge de 11 ans. Il est essentiel d'insister sur le fait que la vaccination ne doit pas être retardée à l'âge adulte et que la priorité reste la vaccination des adolescents de la cohorte cible (11 - 14 ans). La sensibilisation des professionnels de santé à cet enjeu est indispensable pour garantir une couverture vaccinale optimale dès le plus jeune âge.

Dans cet objectif, la HAS rappelle qu'une campagne gratuite de vaccination scolaire destinée aux élèves en classe de 5ème est actuellement mise en œuvre dans les collèges publics et privés de France, soumise à autorisation parentale.

Chez les femmes, la HAS rappelle également que la vaccination ne remplace pas le dépistage du cancer du col de l'utérus ; le vaccin ne protégeant pas contre tous les types d'HPV à haut risque, ni contre des infections HPV déjà existantes au moment de la vaccination. Un suivi gynécologique régulier, incluant le dépistage, demeure donc indispensable chez les femmes vaccinées, âgées de plus de 25 ans. Dans un contexte croissant de hausse des infections sexuellement transmissibles, la stratégie

de rattrapage anti-HPV constitue un levier supplémentaire de prévention, contribuant à réduire la circulation des virus HPV en population générale et le fardeau global des infections HPV induites.

La HAS recommande que le rendez-vous gratuit de prévention « Mon bilan prévention » prévu entre 18 et 25 ans constitue, pour les professionnels de santé, une opportunité de proposer la vaccination de rattrapage anti-HPV aux jeunes femmes et hommes qui n'auraient pas été vaccinés durant leur adolescence.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
CERVARIX (vaccin papilloma-virus humain [types 16, 18], recombinant, adsorbé) GlaxoSmithKline	A partir de l'âge de 9 ans, dans la prévention des lésions ano-génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus) et des cancers du col de l'utérus et de l'anus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV). Cervarix doit être administré selon les recommandations officielles	01/01/2012 et 20/03/2013	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.	III
GARDASIL (vaccin papilloma-virus humain [types 6, 11, 16, 18] recombinant adsorbé) MSD Vaccins	A partir de l'âge 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. Gardasil doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.	01/01/2012 et 20/03/2013	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.	III

→ Traitements 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 suivante¹⁴ :

- Pour les femmes âgées de 25 à 29 ans : le test de dépistage est réalisé par examen cytologique ou par examen des cellules prélevées lors d'un frottis cervico-utérin.
 - Les deux premiers tests sont réalisés à 1 an d'intervalle ;
 - Puis, si les résultats sont normaux, un frottis est réalisé à 3 ans.
- Pour les femmes âgées de 30 à 65 ans : le test de dépistage désormais réalisé chez ces femmes est le test HPV-HR. Ce test est réalisé lors d'un frottis cervico-utérin, et consiste en la détection de l'ADN des virus HPV à haut risque (HPV-HR). Le test HPV-HR est réalisé :

¹⁴ Haute Autorité de Santé. Evaluation 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 immunomarquage p16/Ki67. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3102981/fr/rapport-hpv

- 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat est normal ;
- Puis tous les 5 ans, jusqu'à l'âge de 65 ans, dès lors que le résultat du test est négatif.

2.3 Couverture du besoin médical

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.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

GARDASIL 9 a été évalué parmi diverses populations (jeunes femmes de 16 à 26 ans, garçons et filles de 9 à 15 ans, hommes de 16 à 26 ans) et avec diverses modalités d'administration.

Tableau 2 : Principales études réalisées avec le vaccin GARDASIL 9

Etude (effectif)	Type d'étude	Population	Schéma vaccinal	Date
Immunogénicité et efficacité				
V503-001 (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 (N=3 074)	Phase III Comparative Randomisée Double aveugle	Femmes de 16 à 26 ans	3 doses (0, 2, 6)	Aout 2009 à avril 2011
V503-002-010 (N=3 074)	Suivi			Avril 2014
V503-009 /GDS01C9 (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 (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 (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
------------------------------	---	--	--------------------------------------	--------------------------

NB : qHPV = vaccin HPV quadrivalent types 6, 11, 16 et 18

3.2 Synthèse des données d'immunogénicité

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.

Les données d'immunogénicité obtenues au cours du développement clinique des vaccins GARDASIL et GARDASIL 9 confirment i) la non-infériorité du vaccin GARDASIL 9 en termes d'immunogénicité chez les filles âgées de 16 à 26 ans par rapport aux jeunes garçons et filles âgés de 9 à 15 ans, ainsi que ii) la non-infériorité du vaccin Gardasil 9, en termes d'immunogénicité, chez les garçons de 16 à 26 ans comparés aux jeunes femmes du même groupe d'âge.

Au cours du développement clinique, il a été montré que le vaccin GARDASIL 9 induisait des réponses immunes robustes, aussi bien chez les jeunes femmes séronégatives que les jeunes femmes séropositives à un ou plusieurs types d'HPV vaccinaux avant la vaccination, avec toutefois des MGT plus élevées chez ces dernières, mettant en évidence l'activation d'une réponse immunitaire mémoire (réponse anamnétique).

Par ailleurs, une étude clinique de suivi à long terme, réalisée chez des jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, a montré que la réponse immunitaire persistait jusqu'à 9,5 ans après la 3ème dose du vaccin GARDASIL 9 (maintien de la séropositivité aux sérotypes vaccinaux jusqu'au mois 114, malgré une baisse des MGT au cours du temps).

Des données cliniques sur la co-administration chez les adolescents âgés de 11 à 15 ans ont montré que la réponse en anticorps du vaccin Gardasil 9 n'était pas altérée lorsqu'il était administré simultanément avec les vaccins contre les méningocoques (ACWY), la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite (dTcaPolio). Ces résultats obtenus chez l'adolescent peuvent être extrapolés chez le jeune adulte de 20 à 26 ans, et soutiennent la possibilité d'une co-administration des trois vaccins GARDASIL 9, ACWY et dTcaPolio dans cette tranche d'âge.

3.3 Synthèse des données d'efficacité

3.3.1 Efficacité du vaccin GARDASIL 9 au cours des études cliniques, chez les sujets âgés de 19 à 26 ans au moment de la vaccination

Les données d'efficacité clinique du vaccin GARDASIL 9 sont résumées dans le RCP et ont été évaluées par les précédentes recommandations du HCSP en 2017 puis celles de la HAS en 2019, à l'exception des données d'efficacité à long terme, plus récentes, qui proviennent de l'extension des protocoles 002 et 001, et qui seront présentées ci-dessous (extension du protocole 001 chez les femmes âgées de 16 à 26 ans).

L'objectif de la section suivante est de rappeler les principaux résultats des études cliniques ayant évalué l'efficacité vaccinale, menées principalement chez les hommes et les femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination.

3.3.1.1 Efficacité de GARDASIL 9 en prévention des infections et des maladies dues aux HPV de types 6, 11, 16 et 18

L'efficacité du vaccin GARDASIL 9 en prévention des infections et des maladies liées aux génotypes d'HPV de types 6, 11, 16 et 18 a été évaluée par une stratégie « d'immunobridging », montrant une immunogénicité comparable à celle du vaccin quadrivalent GARDASIL, sur la base des moyennes géométriques des titres d'anticorps (MGT). Cette équivalence a été démontrée chez les femmes (protocole 001 (66)) et chez les hommes (protocole 020 (67)), âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, permettant d'anticiper une efficacité vaccinale similaire pour ces quatre génotypes.

Efficacité du vaccin GARDASIL chez les femmes de 16 à 26 ans

L'efficacité du vaccin GARDASIL a été évaluée au cours de 4 études cliniques contrôlées contre placebo : le protocole 013 (FUTURE I), le protocole 015 (FUTURE II), le protocole 007 et le protocole 005. Ces quatre essais de phase II et III, randomisés et en double aveugle, ont inclus un total de 20 541 femmes de 16 à 26 ans.

Les principaux résultats d'efficacité issus de l'analyse combinée des protocoles d'étude dans les populations per protocol (PPE) et en intention de traiter (ITT) sont présentés dans le Tableau 3 (durée maximale de suivi de 4 ans ; durée médiane de suivi de 3,6 ans). Les deux populations d'analyse sont définies comme suit :

- Efficacité vaccinale dans la population per protocol (PPE) : cette analyse de l'efficacité a inclus la population des femmes ayant reçu les 3 doses du vaccin (schéma complet à 3 doses) dans l'année suivant leur inclusion, et qui étaient séronégatives et PCR-négatives pour les génotypes d'HPV vaccinaux avant la première dose (jour 1) et qui devaient le rester jusqu'à un mois après administration de la troisième dose (mois 7). Elles ne devaient pas présenter de déviation majeure au protocole.
- Efficacité vaccinale dans la population en intention de traiter modifiée (mITT) : cette analyse de l'efficacité a inclus la population des femmes i) quel que soit leur statut vis-à-vis des virus HPV avant la première dose de vaccin (jour 1) et ii) ayant reçu au moins une dose de vaccin et iii) parmi lesquelles on comptait les cas à partir d'un mois après la première dose.

Tableau 3 : Principaux résultats d'efficacité vaccinale issus de l'analyse combinée du vaccin GARDASIL, obtenus en fin d'étude (jusqu'à 4 ans), chez les femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, dans les populations PPE et ITT modifiée (tableau adapté du RCP de GARDASIL, dernière mise à jour le 24 octobre 2024)

Critères de jugement	Population PPE (N* = 8 493)	Population mITT (N** = 9 836)
	% Efficacité (IC à 95 %)	% Efficacité (IC à 95 %)
Lésions précancéreuses (CIN 2/3) et adénocarcinome in situ (AIS) dus aux HPV 16/18	98,2 % (93,5 - 99,8)	51,8 % (41,1 - 60,7)
AIS associés aux HPV 16/18	100 % (30,6 - 100,0)	60,0 % (<0 - 87,3)
CIN3 associés aux HPV 16/18	96,9 % (88,4 - 99,6)	46,0 % (31,0 - 57,9)
CIN (1,2,3) ou AIS liés aux HPV 6, 11, 16 et 18	96,0 % (92,3 - 98,2)	-
VIN 2/3 liés aux HPV 6, 11, 16 et 18	100 % (67,2 - 100,0)	73,3 % (40,3 - 89,4)
ValN 2/3 liés aux HPV 6, 11, 16 et 18	100 % (55,4 - 100,0)	85,7 % (37,6 - 98,4)
Verrues génitales liées aux HPV 6, 11, 16 et 18	99,0 % (96,2 - 99,9)	80,3 % (73,9 - 85,3)

*Nombre de sujets avec au moins une visite de suivi après le mois 7 **Nombre de sujets avec au moins une visite de suivi après 30 jours après le Jour 1. Les valeurs et les intervalles de confiance sont ajustés par personne-années à risque.

CIN : néoplasie intraépithéliale cervicale

AIS : adénocarcinome in situ du col utérin

VIN : néoplasie intraépithéliale vulvaire

ValN : néoplasie intraépithéliale vaginale

Dans l'analyse combinée de 3 de ces protocoles (007, 013 et 015) incluant 18 174 femmes âgées de 16 à 26 ans¹⁵, l'efficacité vaccinale dans la population en intention de traiter (ITT) avait tendance à être plus faible i) chez les femmes vaccinées à un âge plus tardif (> 20 ans), ii) chez celles déclarant un plus grand nombre de partenaires sexuels (> 2) et iii) chez celles présentant des résultats anormaux de frottis à l'inclusion, ce qui indique une exposition préalable aux virus HPV.

Par ailleurs, le RCP du vaccin GARDASIL indique que, lors d'analyses réalisées a posteriori chez des femmes vaccinées entre 16 et 45 ans (ayant reçu au moins une dose de vaccin) ayant une preuve d'infection antérieure par l'un des types de HPV vaccinaux mais sans infection active (femmes séro-positives et PCR négatives) au moment de la vaccination, l'efficacité de GARDASIL en prévention de maladies dues à une récurrence avec le même type d'HPV a été de 100 % (IC à 95 % : 62,8-100,0) contre les CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 ou verrues génitales associées aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 chez des femmes de 16 à 26 ans. L'efficacité a été de 68,2 % (IC à 95 % : 17,9-89,5) contre l'infection persistante aux HPV 16 ou 18 chez des femmes de 16 à 45 ans.

De plus, l'efficacité vaccinale à long terme jusqu'à environ 12 ans post-vaccination a été démontrée dans une étude d'extension¹⁶ de l'étude clinique initiale (FUTURE II) ayant inclus des jeunes femmes âgées de 16 à 23 ans au moment de la vaccination avec le vaccin Gardasil (schéma à 3 doses). Dans la population PPE (N = 2 292 femmes), l'efficacité vaccinale en prévention des lésions CIN 2/3 liées aux virus HPV 16 et 18 était de 100 % (IC à 95 % : 94,7-100,0) au cours d'un suivi allant jusqu'à 14 ans après la troisième dose de vaccin (suivi médian de 11,9 ans). Les résultats d'efficacité ne sont pas disponibles dans la population ITT, mais une analyse exploratoire a été conduite sur un échantillon de femmes (N = 337) présentant une preuve sérologique d'une infection antérieure par un ou plusieurs types d'HPV vaccinaux (6, 11, 16 et 18), mais sans infection active (PCR négatives au jour 1 de l'étude initiale). **Aucun cas de CIN 1/2/3+, AIS, cancer cervical, vulvaire ou vaginal associés aux HPV 6/11/16/18 n'a été observé dans cette population jusqu'à un suivi de 14 ans.**

Efficacité du vaccin GARDASIL chez les hommes de 16 à 26 ans

L'efficacité de GARDASIL chez les jeunes hommes âgés de 16 à 26 ans a été évaluée au cours d'une étude clinique de phase III, contrôlée contre placebo, randomisée en double aveugle, (protocole 020)¹⁷. Cette étude a inclus un total de 4 055 hommes hétérosexuels et HSH, vaccinés sans réalisation d'un dépistage préalable d'infection à virus HPV. Au total, 83 % des hommes étaient non infectés (séronegatifs) par l'un des 4 types de virus HPV (6, 11, 16 ou 18), dont 87 % de sujets hétérosexuels et 61 % des sujets HSH. La durée de l'étude était de 3 ans, avec une durée médiane de suivi de 2,9 ans après la première dose.

Les principaux résultats d'efficacité dans les populations per protocol (PPE) et dans l'ensemble de la population (full analysis set (FAS)) en fin d'étude sont présentés respectivement dans le Tableau 4 et Tableau 5.

¹⁵ Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res* 2009;2(10):868-78. <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.Capr-09-0031>

¹⁶ Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, Dillner J, Tryggvadottir L, Munk C, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EClinicalMedicine* 2020;23:100401. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100401>

¹⁷ 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. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909537>

Tableau 4 : Efficacité vaccinale de Gardasil, en prévention des lésions génitales externes dans la population PPE des hommes âgés de 16 à 26 ans - tableau issu du RCP de Gardasil à partir des données publiées de Giuliano et al., 2011 et Palefsky et al., 2011¹⁸, dernière mise à jour du RCP le 24 octobre 2024

Critère d'évaluation	Gardasil		Placebo		% Efficacité (IC à 95 %)
	N	Cas	N	Cas	
Lésions génitales externes associées aux HPV 6/11/16/18					
Lésions génitales externes	1 394	3	1 404	32	90,6 % (70,1- 98,2)
Verrues génitales	1 394	3	1 404	28	89,3 % (65,3 - 97,9)
PIN 1/2/3 associés aux HPV 6/11/16/18	1 394	0	1 404	4	100 % (-52,1 -100,0)
AIN 2/3 associés aux HPV 6/11/16/18 (sous-population HSH) *	194	3	208	13	74,9 % (8,8 - 95,4)

PIN : néoplasie intraépithéliale pénienne, périnéale, périanale

AIN : néoplasie intraépithéliale anale

* La durée médiane de suivi était de 2,15 ans dans la population HSH

L'efficacité en prévention des PIN 1/2/3 associés aux HPV 6/11/16/18 n'a pas été démontrée.

L'analyse dans la population FAS a inclus l'ensemble des hommes de l'étude, indépendamment de leur statut vis à vis des types d'HPV au moment de la vaccination, ayant reçu au moins une dose de vaccin, et pour lesquels les cas étaient comptés dès le premier jour après l'administration du vaccin. Cette population est un reflet de la population générale des hommes quant à la prévalence des infections et des maladies à HPV à l'inclusion.

Tableau 5 : Efficacité vaccinale de Gardasil, en prévention des verrues génitales externes et des AIN 2/3, dans la population FAS des hommes âgés de 16 à 26 ans (tableau issu du RCP de Gardasil, dernière mise à jour le 24 octobre 2024)

Critère d'évaluation	Gardasil		Placebo		% Efficacité (IC à 95 %)
	N	Cas	N	Cas	
Verrues génitales externes associées aux HPV 6/11/16/18	1 943	24	1 937	74	68,1 % (48,8 - 79,3)
AIN 2/3 associés aux HPV 6/11/16/18 (sous-population HSH)	275	18	276	39	54,2 % (18,0 - 75,3)
AIN 2/3 associés aux HPV 16 et 18 (sous-population HSH)	275	8	276	19	57,5 % (-1,8 - 83,9)

AIN : néoplasie intraépithéliale anale

Dans l'étude d'extension à long terme¹⁹ du protocole 020 (avec un suivi maximal de 11,5 ans après la vaccination), 1 803 hommes âgés de 16 à 26 ans ont été suivis : 936 vaccinés dans l'étude initiale (groupe de vaccination précoce) et 867 vaccinés dans l'étude d'extension (groupe de vaccination de rattrapage).

L'efficacité en PPE a été mesurée dans le groupe de vaccination précoce et l'efficacité en intention de traiter modifiée (mITT) dans le groupe de rattrapage. L'efficacité mITT concernait les sujets ayant reçu au moins une dose de Gardasil, restés séronégatifs et PCR-négatifs pour les HPV analysés jusqu'à leur dernière visite avant la vaccination, et avec au moins une visite de suivi à long terme. **Aucun cas de verrues génitales dues aux HPV de types 6/11 ni de lésions génitales externes (verrues génitales, néoplasies intraépithéliales péniennes, périanales, périnéales et cancers du pénis, de**

¹⁸ 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. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1010971>

¹⁹ Goldstone SE, Giuliano AR, Palefsky JM, Lazcano-Ponce E, Penny ME, Cabello RE, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2022;22(3):413-25. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00327-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00327-3)

la région périnéale et périnéale) dues aux virus HPV de types 6/11/16/18 n'a été recensé au cours du suivi pour le groupe de vaccination précoce (suivi médian de 9,5 ans après la 3ème dose) et le groupe de rattrapage (suivi médian de 4,7 ans après la 3ème dose).

3.3.1.2 Efficacité de GARDASIL 9 en prévention des infections et maladies dues aux HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58

Pour rappel, l'efficacité de Gardasil 9 en prévention des infections et maladies dues aux HPV de type 31, 33, 45, 52 et 58 a été évaluée dans la population adulte, **et uniquement chez les femmes âgées de 16 à 26 ans, dans une étude contrôlée versus Gardasil, randomisée, en double aveugle (protocole 001)²⁰**. Cette étude a inclus un total de 14 204 femmes (dont 7 099 ont reçu Gardasil 9 et 7 105 ont reçu Gardasil). Les participantes ont été suivies jusqu'à 67 mois après la 3ème dose, avec une durée médiane de suivi de 43 mois après cette dose. Les principaux résultats d'efficacité issus de l'analyse dans la population per protocol (PPE) sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Analyse de l'efficacité de Gardasil 9 en prévention des infections et des maladies dues aux HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58 dans la population PPE‡ des femmes âgées de 16 à 26 ans (tableau issu du RCP Gardasil 9 dernière mise à jour le 11 octobre 2024)

Critères cliniques d'évaluation	Gardasil 9 N = 7 099		Gardasil N = 7 105		% Efficacité** (IC à 95 %)
	n	Cas	n	Cas	
CIN 2/3, AIS, Cancer du col de l'utérus, VIN 2/3, VaIN 2/3, Cancer de la vulve, et Cancer du vagin dus aux HPV 31, 33, 45, 52, 58α	6 016	1	6 017	38	97,4 % (85,0 - 99,9)
CIN 2/3 ou AIS dus aux HPV 31, 33, 45, 52, 58 α	5 949	1	5 943	35	97,1 % (83,5 - 99,9)
CIN2 dues aux HPV 31, 33, 45, 52, 58	5 949	1	5 943	32	96,9 % (81,5 - 99,8)
CIN3 dues HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-	5 949	0	5 943	7	100 % (39,4 – 100,0)
VIN 2/3, VaIN 2/3 dues aux HPV 31, 33, 45, 52, 58	6 009	0	6 012	3	100 % (-71,5 - 100,0)
Infection persistante ≥ 6 mois due aux HPV 31, 33, 45, 52, 58§	5 941	41	5 955	946	96,0 % (94,6 - 97,1)
Infection persistante ≥ 12 mois due aux HPV 31, 33, 45, 52, 58¶	5 941	23	5 955	657	96,7 % (95,1 - 97,9)
Frottis anormal de type ASC US avec test HPV HR positif ou frottis anormal de grade supérieur, dus aux HPV 31, 33, 45, 52, 58#	5 883	37	5 882	506	92,9 % (90,2 - 95,1)
Conisation du col de l'utérus due aux HPV 31, 33, 45, 52, 58†	6 013	4	6 014	41	90,2 % (75,0 - 96,8)

‡La population PPE incluait les sujets ayant reçu les 3 doses du schéma de vaccination dans l'année suivant l'inclusion, n'ayant pas de déviation majeure au protocole d'étude et étant naïfs (PCR -négatifs et séronégatifs) à l'un ou les type(s) d'HPV concerné(s) (types 31, 33, 45, 52 et 58) avant la première dose, et qui sont restés PCR négatifs au(x) types(s) d'HPV concerné(s) jusqu'à 1 mois après la troisième dose (mois 7).

N =nombre de sujets inclus dans chaque groupe de vaccination qui a reçu au moins une injection.

n =nombre de sujets contribuant à l'analyse.

§ Infection persistante détectée dans les échantillons lors de 2 visites consécutives ou plus à 6 mois d'intervalle (±1 mois). ¶

Infection persistante détectée dans les échantillons lors de 3 visites consécutives ou plus à 6 mois d'intervalle (±1 mois).

²⁰ Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med 2015;372(8):711-23. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1405044>

test de Papanicolaou. IC= Intervalle de Confiance. ASC-US= Atypies cytologiques des cellules malpighiennes de signification indéterminée (Atypical squamous cells of undetermined significance). HR=Haut Risque.

*Nombre de sujets ayant eu au moins une visite de suivi après le 7ème mois.

**Les sujets étaient suivis jusqu'à 67 mois après la troisième dose (médiane de 43 mois après la 3ème dose)..

°Aucun cas de cancer du col de l'utérus, VIN 2/3, cancer vulvaire ou vaginal n'a été diagnostiqué dans la population PPE.

†Conisation à froid ou à l'anse diathermique

Les résultats d'efficacité issus de l'analyse dans la population en intention de traiter (ITT) modifiée sont présentés dans le Tableau 7. La population ITT modifiée incluait à la fois des femmes naïves (sous-groupe des femmes dites principalement naïves aux HPV) et non-naïves vis-à-vis des virus HPV à l'inclusion (selon les tests PCR et sérologiques).

Tableau 7 : Analyse de l'efficacité de Gardasil 9 en prévention des infections et des maladies dues aux HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58 dans la population ITT modifiée des femmes âgées de 16 à 26 ans d'après Joura et al., 2015

Critères cliniques d'évaluation	Gardasil 9 N = 7 099		Gardasil N = 7 105		% Efficacité (IC à 95 %)
	n	Cas	n	Cas	
CIN 2/3, AIS, Cancer du col de l'utérus, VIN 2/3, VaIN 2/3, Cancer de la vulve, et Cancer du vagin dus aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58	7 024	129	7 022	155	80,6 % (33,7 - 94,3)
Principalement naïves aux HPV	3 032	0	3 076	20	100 % (81,5 - 100,0)
Non-naïves aux HPV	3 992	129	3 946	135	5,2 % (-21,5 - 26,1)
Infection persistante ≥ 6 mois due aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58	6 818	795	6 822	1759	80,2 % (76,3 - 83,4)
Principalement naïves aux HPV	2 965	26	3 002	443	94,5 % (91,8 - 96,3)
Non-naïves aux HPV	3 853	769	3 820	1316	47,5 % (42,6 - 52,0)
Infection persistante ≥ 12 mois due aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58	6 799	613	6 818	1297	79,1 % (74,2 - 83,0)
Principalement naïves aux HPV	2 965	19	3 002	321	94,3 % (91,0 - 96,6)
Non-naïves aux HPV	3 834	594	3 816	976	43,4 % (37,2 - 48,9)

Le sous-groupe de femmes principalement naïves aux virus HPV comprenait les femmes qui, le jour avant la première dose de vaccin (jour 1), ne présentaient aucune lésion intraépithéliale squameuse, étaient séronégatives pour les neuf types de HPV vaccinaux et PCR-négatives aux 14 types d'HPV testés dans l'étude. Le sous-groupe de femmes non naïves aux virus HPV était constitué de toutes les femmes ne répondant pas aux critères du premier sous-groupe.

A noter que dans le sous-groupe de femmes principalement naïves vis-à-vis des virus HPV, la séro-négativité pour les neuf types d'HPV vaccinaux n'exclut pas la possibilité d'une infection antérieure chez certaines d'entre elles, qui aurait été éliminée par clairance virale ; avec des taux d'anticorps non détectables (i.e. inférieurs au seuil de détection des tests sérologiques) au moment de la vaccination.

3.3.2 Données d'efficacité clinique à long terme de GARDASIL 9 chez les sujets âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination

Les données d'efficacité à long terme de Gardasil 9 dans la population adulte sont disponibles dans la population féminine et proviennent de l'extension de l'étude V503-001 (protocole 001, étude de suivi V503-021-01).

Cette étude (déjà mentionnée dans la section immunogénicité) a suivi les femmes âgées de 16 à 26 ans résidant dans les pays scandinaves (Danemark, Norvège et Suède) afin d'évaluer l'immunogénicité et l'efficacité à long terme du vaccin Gardasil 9, en se basant notamment sur l'incidence combinée des néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN) de stade 2 et 3, des adénocarcinomes in situ (AIS) et des cancers du col de l'utérus dus aux types d'HPV vaccinaux (16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58). Pour

rappel, l'étude V503-021-01 avait pour objectif de recueillir des données sur une période de suivi allant jusqu'à 14 ans post-vaccination (4 ans dans l'étude initiale et jusqu'à 10 ans dans l'étude d'extension). Le suivi s'est achevé en 2024.

Ci-dessous sont présentés les résultats d'efficacité correspondant aux résultats intermédiaires disponibles à la date du 1er janvier 2022 de l'étude d'extension V503-021-01 (4ème rapport intermédiaire daté d'octobre 2023), publiés dans l'étude de Kjaer et al. de 2024²¹, avec un suivi maximal de 12 ans après la 3ème dose (durée médiane de suivi de 10,4 ans).

Un total de 1 628 sujets a contribué à un total de 10 396,2 personnes-années de suivi depuis le début de l'étude de suivi. Le taux d'incidence de base estimé du critère principal d'efficacité dans cette cohorte vaccinée est de 43,8 pour 100 000 personnes-années si l'efficacité du vaccin est maintenue à 90 %. Sur la base des 10 396,2 personnes-années de suivi cumulées, 2 cas sont attendus si l'efficacité du vaccin est maintenue à 90 %.

Après un suivi allant jusqu'à 12 ans, aucun cas de lésions cervicales (CIN2/CIN3), d'adénocarcinomes in situ (AIS) ni de cancers du col liés aux HPV 16/18/31/33/45/52/58 n'a été observé parmi les 1 628 femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination (population PPE), ce qui indique une efficacité vaccinale de 100 % (IC à 95 % 91,9 - 100) (voir Tableau 8).

Tableau 8 : Analyse de l'efficacité de Gardasil 9 en prévention des CIN2, CIN3, AIS et cancers du col dus aux HPV de types 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 dans la population PPE depuis le début de l'étude de suivi d'après Kjaer et al., 2024

Critère de jugement	n§	Nombre de cas	Suivi en personnes-année†	Incidence par 100 000 personne-année (IC à 95 %)	% Efficacité‡ (IC à 95 %)
CIN2, CIN3, AIS et cancers du col liés aux HPV 16/18/31/33/45/52/58	1 628	0	10 396,2	0,0 (0,0 - 90,3)	100 % (91,9 – 100,0)
Temps depuis le début de l'étude de suivi					
>0 à 2 ans§	1 628	0	3 214,0	0,0 (0,0 - 114,8)	
> 2 ans à 4 ans§	1 583	0	3 086,2	0,0 (0,0 - 119,5)	
> 4 ans à 6 ans§	1 481	0	2 717,1	0,0 (0,0 - 135,8)	
> 6 ans à 8 ans	1 089	0	1 326,0	0,0 (0,0 - 278,2)	
> 8 ans à 10 ans	178	0	53,0	0,0 (0,0 – 6 965,3)	

† Les personnes-année de suivi ont été calculées à partir du début de l'étude de suivi à long terme.
‡ L'efficacité du vaccin mesure la réduction relative de l'incidence de la maladie chez les receveurs du vaccin par rapport à un taux d'incidence de base de 438 pour 100 000 personnes-année, basé sur l'incidence dans une cohorte non vaccinée, et en supposant une efficacité vaccinale de 90 %.
§ n correspond au nombre de sujets ayant un temps de suivi égal ou supérieur à l'intervalle de temps indiqué et ayant contribué au temps de suivi dans l'intervalle de temps indiqué.
N = Nombre de sujets dans la cohorte indiquée ayant reçu au moins une vaccination avec le vaccin Gardasil 9 et ayant consenti au suivi de l'efficacité. n = Nombre de sujets ayant au moins une visite de suivi.

Depuis le début de l'étude de suivi, aucun nouveau cas de l'objectif secondaire (i.e. CIN de tous grades liés aux HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58, AIS, cancer du col de l'utérus, cancer de la vulve ou cancer du vagin) n'a été recensé. Cependant, deux cas ont été observés pendant l'étude de base : un cas de CIN2 lié aux HPV 18 et 58 et un cas de CIN1 lié aux HPV 31 et 51 (voir Tableau 9).

²¹ Kjaer SK, Falkenthal TE, Sundström K, Munk C, Sture T, Bautista O, et al. Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine: interim results after 12 years of follow-up in Scandinavian women. Hum Vaccin Immunother 2024;20(1):2377903. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2024.2377903>

Tableau 9 : Analyse de l'incidence des CIN (tous grades confondus), AIS, cancers du col de l'utérus, de la vulve ou du vagin liés aux types HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 depuis le début de l'étude de suivi dans la population PPE d'après Kjaer et al., 2024

Critère de jugement		n	Nombre de cas	Suivi en personnes-année	Incidence par 100 000 personnes-année (IC à 95 %)
CIN2, CIN3, AIS et cancers du col, de la vulve et vaginal liés aux HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58		1 706	2	17 108,9	11,7 (1,4 - 42,2)
Temps depuis le début de l'étude de référence	>0 à 4 ans	1 706	2	5 824,4	34,3 (4,2 - 124,0)
	> 4 ans à 6 ans	1 704	0	3 383,4	0,0 (0,0 - 109,30)
	> 6 ans à 8 ans	1 667	0	3 265,0	0,0 (0,0 - 113,0)
	> 8 ans à 10 ans	1 581	0	2 932,4	0,0 (0,0 - 125,8)
	> 10 ans à 12 ans	1 234	0	1 582,3	0,0 (0,0 - 233,1)
	> 12 ans à 14 ans	292	0	121,3	0,0 (0,0 – 3 040,3)

En résumé, ces résultats témoignent d'une efficacité à long terme de Gardasil 9 jusqu'à 12 ans après la vaccination, dans la population PPE des femmes âgées de 16 à 26 ans, c'est-à-dire ne présentant pas de preuve d'infection antérieure ou en cours au(x) type(s) d'HPV évalué(s) au moment de la vaccination.

L'évaluation de l'efficacité clinique de Gardasil 9 contre les infections et maladies dues aux génotypes d'HPV 6, 11, 16 et 18 repose sur une approche d'immunobridging, permettant d'établir la non-infériorité des réponses immunitaires entre Gardasil et Gardasil 9 sur ces quatre valences communes, chez les femmes et les hommes âgés de 16 à 26 ans.

Chez les femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, l'efficacité du vaccin Gardasil dans la prévention des lésions précancéreuses CIN2/3 et des adénocarcinomes in situ liés aux virus HPV 16 et 18, était de 98,2 % dans la population per protocol (PPE) et de 51,8 % dans la population en intention de traiter modifiée (mITT) (c'est-à-dire indépendamment de leur statut vis-à-vis d'une infection par un/des virus HPV avant vaccination), avec un suivi médian de 3,6 ans.

L'efficacité clinique à long terme du vaccin Gardasil en prévention des lésions précancéreuses CIN2/3 a été démontrée jusqu'à 12 ans en moyenne après la vaccination (EV = 100 % dans la population PPE).

Chez les hommes âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, l'efficacité per protocol du vaccin Gardasil atteignait 90,6 % dans la prévention des lésions génitales externes dues aux génotypes HPV 6, 11, 16 et 18 (avec un suivi médian de 2,4 ans) et 74,9 % dans la prévention des néoplasies intraépithéliales anales de grade 2/3 dans la sous-population des HSH (suivi médian de 2,15 ans).

Dans l'ensemble de la population (full analysis set – population d'analyse FAS), c'est-à-dire la population des hommes indépendamment de leur statut vis-à-vis d'une infection HPV au moment de la vaccination, le vaccin Gardasil a montré une efficacité de **68,1 %** dans la prévention des verrues génitales externes associées aux HPV 6, 11, 16 et 18 et de **54,2 %** dans la prévention des néoplasies intraépithéliales anales de grade 2/3 liées aux HPV 6, 11, 16 et 18 (sous-population HSH).

Dans les populations PPE et mITT, une protection prolongée (**efficacité vaccinale de 100 %**) a été observée jusqu'à 11,5 ans contre les verrues génitales et les lésions génitales externes chez les hommes de 16 à 26 ans.

Concernant les génotypes d'HPV 31, 33, 45, 52 et 58, l'efficacité du vaccin Gardasil 9 a été évaluée chez les femmes âgées de 16 à 26 ans, démontrant une efficacité de **97,4 %** (PPE) et de 80,6 % (mITT), sur les lésions génitales de haut-grade (col de l'utérus, vulve, vagin), avec un suivi médian de 3,6 ans.

Des données d'efficacité clinique à long terme ont été publiées chez les femmes vaccinées entre 16 et 26 ans, et confirment, 12 ans après vaccination, une efficacité de 100 % du vaccin GARDASIL 9, en population per protocol contre les lésions cervicales (CIN2/3), les AIS et les CCU liés aux HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58.

L'ensemble de ces résultats cliniques confirme l'existence et le maintien d'une efficacité vaccinale chez les hommes et les femmes âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination par Gardasil ou Gardasil 9 et ce, indépendamment de leur statut vis-à-vis d'une infection HPV antérieure. Toutefois, l'efficacité vaccinale observée en population ITT ou FAS, demeure inférieure à celle rapportée en population per protocol, pour une même durée de suivi, possiblement en raison de la présence d'infections déjà présentes au moment de la vaccination dans la population adulte.

3.3.3 Efficacité du vaccin GARDASIL 9 en vie réelle

Le vaccin nonavalent GARDASIL 9 a été autorisé pour la première fois aux États-Unis en décembre 2014, au Canada en février 2015, puis en Europe et en Australie en juin 2015. En décembre 2020, il était disponible dans plus de 80 pays. Avec un recul d'utilisation inférieur à dix ans, les données d'efficacité en vie réelle pour le seul vaccin GARDASIL 9 sont encore limitées. Aussi, l'évaluation de l'efficacité en vie réelle a été étendue aux autres vaccins anti-HPV, tels que le vaccin bivalent (CERVARIX) et le vaccin quadrivalent (GARDASIL), qui bénéficient d'un recul d'utilisation en vie réelle plus important.

L'évaluation se concentre sur les **données d'efficacité de la vaccination anti-HPV chez les femmes**, en particulier sur les cancers HPV-induits, principalement le cancer du col de l'utérus (CCU), ainsi que sur les lésions précancéreuses intra-épithéliales de haut grade (CIN2/3+). Chez les hommes hétérosexuels, les données d'efficacité directe sont encore limitées en vie réelle, se concentrant principalement sur les verrues génitales et, dans une moindre mesure, sur les infections ORL. À ce jour, la recherche bibliographique n'a pas permis d'identifier de publications portant sur l'efficacité en vie réelle des vaccins anti-HPV sur l'incidence des cancers péniens liés aux virus HPV.

Les études ont été sélectionnées sur la base des critères suivants : i) les analyses d'efficacité vaccinale étaient stratifiées en fonction de l'âge d'initiation vaccinale, notamment après 17/18 ans ; ii) les critères d'évaluation étaient les suivants : la survenue de lésions de haut grade CIN2/3+ et/ou de cancers du col de l'utérus et iii) les données étaient recueillies à partir de registres nationaux présentant un niveau élevé d'exhaustivité et iv) le contexte d'accès aux soins et à la vaccination était similaire à celui observé en France.

Six publications ont été retenues, consistant toutes en des **études de cohorte rétrospectives** conduites dans les pays scandinaves à partir de registres démographiques et de santé nationaux (la description complète des études est disponible dans la recommandation¹) :

- Trois études conduites en Suède (Herweijer et al., 2016²² ; Lei et al., 2020²³ et Wu et al., 2025²⁴) ;
- Une étude conduite au Danemark (Kjaer et al., 2021²⁵) ;

²² Herweijer E, Sundström K, Ploner A, Uhnöo I, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: a population-based study. *Int J Cancer* 2016;138(12):2867-74. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.30035>

²³ Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 2020;383(14):1340-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1917338>

²⁴ Wu S, Ploner A, Astorga Alsina AM, Deng Y, Ask Schollin L, Lei J. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccination against high-grade cervical lesions by age and doses: a population-based cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2025;49:101178. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101178>

²⁵ Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, Baandrup L. Real-world effectiveness of human papillomavirus vaccination against cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(10):1329-35. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djab080>

- Une étude mixte conduite en Suède et au Danemark (Dehlendorff et al., 2018²⁶) ;
- Une étude conduite en Norvège (Dong et al., 2023²⁷).

Les résultats d'efficacité de l'ensemble des études sont présentés dans le tableau 10.

Les résultats des six études menées en vie réelle montrent une efficacité vaccinale (EV) élevée contre les lésions précancéreuses (CIN2+/CIN3+) et les cancers du col de l'utérus chez les femmes vaccinées avant 20 ans, en particulier avant 17 ans, avec des estimations d'EV allant de 35 % à 88 % selon les études et les critères évalués. Entre 17 et 20 ans, l'efficacité vaccinale diminue, mais reste relativement importante, variant de 30 % à 60 %.

Au-delà de 20 ans, une tendance à l'efficacité est observée dans 4 études sur 6, bien que les résultats soient plus contrastés entre les études. Une efficacité de 14 % est rapportée chez les femmes vaccinées avec un schéma complet (3 doses) dans l'étude de Herweijer et al. sur les CIN2+/CIN3+ et dans l'étude de Wu et al. sur les CIN2+/CIN3+, AIS et cancers invasifs (critère composite). Dans l'étude de Kjaer et al., une efficacité de 15 % sur le cancer du col de l'utérus a également été observée chez les femmes vaccinées après 20 ans (bien qu'elle n'atteigne pas la significativité), mais uniquement après l'application d'une période tampon de 4 ans. L'étude de Lei et al. a indiqué quant à elle une efficacité de 62 % contre le cancer invasif du col de l'utérus. En revanche, deux études (Dehlendorff et al. ; Dong et al.) n'ont pas mis en évidence d'effet protecteur sur leurs critères d'évaluation (CIN2+/CIN3+, AIS et cancers) chez les femmes vaccinées après 20 ans.

L'hétérogénéité des résultats entre les études, notamment chez les femmes adultes, peut s'expliquer par des différences méthodologiques (populations, durées de suivi, définitions des expositions et des critères d'évaluation), ainsi que par la présence de biais auxquels les études observationnelles sont particulièrement exposées. Une analyse des biais à partir de la grille ROBINS-I a été conduite afin d'évaluer le niveau de risque de biais de chacune des six études observationnelles identifiées. Cette analyse des biais a mis en évidence la présence de plusieurs biais dans chacune des six études incluses, notamment des biais de confusion en lien avec l'absence d'ajustement sur certains facteurs comportementaux clés comme l'activité sexuelle, le tabagisme ou le recours au dépistage, particulièrement importants chez les femmes adultes. Des biais de sélection ont également été identifiés, en particulier dans les contextes de vaccination opportuniste, ainsi que des biais de classification. Compte tenu de la nature observationnelle de ces études, la présence d'un risque de biais global classé au moins comme modéré est attendue et n'invalide pas pour autant leurs conclusions. Toutefois, l'hétérogénéité des critères d'évaluation, des âges à la vaccination après 20 ans, et l'introduction variable des périodes tampons selon les études peut expliquer la variabilité des estimations rapportées dans les études. En particulier, la magnitude de l'effet vaccinal observé à l'âge adulte demeure incertaine, en raison des biais résiduels et des limites méthodologiques propres aux études observationnelles, qui peuvent affecter l'estimation précise de l'efficacité. **Ces limites invitent à une interprétation prudente des résultats, qui sont à replacer dans un faisceau plus large de données probantes, incluant notamment les résultats issus des essais cliniques. Malgré leurs limites méthodologiques, leurs résultats viennent ainsi suggérer l'existence d'une efficacité vaccinale chez les femmes vaccinées au-delà de l'âge de 20 ans.**

²⁶ Dehlendorff C, Sparén P, Baldur-Felskov B, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, Ploner A, et al. Effectiveness of varying number of doses and timing between doses of quadrivalent HPV vaccine against severe cervical lesions. *Vaccine* 2018;36(43):6373-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.09.011>

²⁷ Dong L, Nygård M, Støer NC, Klungsoyr O, Hansen BT. Real-world effectiveness of HPV vaccination against cervical neoplasia among birth cohorts ineligible for routine vaccination. *Int J Cancer* 2023;153(2):399-406. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.34489>

Tableau 10 : Efficacité en vie réelle de la vaccination anti-HPV sur les lésions de haut grade (CIN2/3+) et les cancers du col de l'utérus d'après Herweijer *et al.*, 2016, Lei *et al.*, 2020, Wu *et al.*, 2025, Kjaer *et al.*, 2021, Dehlendorff *et al.*, 2018 et Dong *et al.*, 2023

Nom de l'étude	Pays	Critère d'évaluation	Âge des jeunes femmes incluses	Durée maximale de suivi dans l'étude	Taille échantillon global	Taille échantillon vaccinées (dont adultes ≥ 20 ans)	Efficacité vaccinale (%)	Niveau de biais global à partir de la grille ROBINS-I
Herweijer <i>et al.</i> , 2016	Suède	CIN2+ et CIN3+	13-29 ans	7 ans	1 329 791	236 372 (9277)	CIN2+ (3 doses) < 17 ans : 64 % 17-19 ans : 25 % 20+ : 14 % CIN3+ (3 doses) < 17 ans : 72 % 17-19 ans : 40 % 20+ : 14 %	Sérieux
Lei <i>et al.</i> , 2020	Suède	Cancer invasif du col de l'utérus	10-30 ans	11 ans	1 672 983	527 871 (29347)	≥ 1 dose < 20 ans : 64 % 20+ : 62 %	Sérieux
Wu <i>et al.</i> , 2025	Suède	CIN2+/3+, adénocarcinomes in situ et cancers invasifs	10-35 ans	16 ans	2 200 495	584 676 (> 20 ans : 27658)	≥ 1 dose 10-14 ans : 50 % 15-16 ans : 46 % 17-20 ans : 34 % 20+ : 11% 3 doses 10-14 ans : 50 % 15-16 ans : 46 % 17-20 ans : 36 % 20+ : 14 %	
Kjaer <i>et al.</i> , 2021	Danemark	Cancer du col de l'utérus	17-30 ans	14 ans	867 689	502 522 (167 607)	≥ 1 dose <20 ans : 81 % 20+ : 0 % (15% après une période tampon de 4 ans)	Sérieux
Dehlendorff <i>et al.</i> , 2018	Danemark et Suède	CIN2/3+, adénocarcinomes in situ et cancers cervicaux	13-30	7 ans	2 253 561	712 588 (180 297)	3 doses <16 ans : 77 % 17-19 ans : 35 % 20+ : 0 %	Sérieux

Dong <i>et al.</i>, 2023	Norvège	CIN2+ et CIN3+	13-41	10	832 732	46 381 (37 477)	CIN2+ ≥ 1 dose <20 ans : 38 % 20+ : 0 % 3 doses <20 ans : 59 % 20+ : 0 % CIN3+ ≥ 1 dose <20 ans : 31 % 20+ : 0 % 3 doses <20 ans : 59 % 20+ : 0 %	Sérieux
-------------------------------------	---------	----------------	-------	----	---------	-----------------	--	---------

1

3.4 Profil de tolérance

Le profil de sécurité du vaccin GARDASIL 9 est plus largement décrit dans la partie « 4.3 Sécurité du vaccin Gardasil 9 chez les sujets âgés de 19 à 26 ans » de la recommandation HAS¹.

Le profil de sécurité clinique du vaccin GARDASIL 9, établi à partir des données de sécurité collectées au cours du développement clinique, indique que **la tolérance du vaccin GARDASIL 9 demeure satisfaisante chez les adultes âgés de 20-26 ans au moment de la vaccination, avec un profil de tolérance comparable à celui observé chez les adolescents âgés de 11 à 14 ans (cohorte cible).**

Des données cliniques de tolérance à long terme confirment le profil favorable de GARDASIL 9 qui **apparaît bien toléré, jusqu'à 8 ans suivant la vaccination, dans la population des femmes âgées de 16 à 26 ans.**

En France, une enquête de **pharmacovigilance menée sur le vaccin GARDASIL 9** est en cours depuis septembre 2018 sous l'égide de l'ANSM. Le dernier rapport du CRPV publié en 2025 a conclu que, bien que les données pharmaco-épidémiologiques portant spécifiquement sur le vaccin HPV nonavalent et le risque de maladie-auto-immunes soient peu nombreuses, les données disponibles à ce jour (obtenues via les nombreuses études pharmaco-épidémiologiques réalisées pour les deux premiers vaccins HPV mis sur le marché, GARDASIL et CERVARIX) **permettent d'écarter une augmentation significative du risque de plusieurs catégories de maladies auto-immunes dans la population vaccinée.**

Les deux derniers rapports périodiques de sécurité (PSUR) concernant le vaccin Gardasil 9, couvrant la période du 10 juin 2020 au 09 juin 2021 et la période du 10 juin 2021 au 09 juin 2022, n'ont mis en évidence **aucun nouveau signal de sécurité** sur ces deux périodes consécutives (certains signaux ayant été ouverts, examinés puis clôturés).

Par ailleurs, les données post-commercialisation disponibles à date sur le vaccin Gardasil 9 (ainsi que sur les vaccins bivalents et quadrivalents) confirment les conclusions antérieures et **ne montrent pas d'augmentation significative du risque de maladies auto-immunes, telles que le syndrome de Guillain-Barré (SGB), le syndrome régional douloureux complexe (CRPS), le syndrome de tachycardie posturale orthostatique (POTS), les événements thromboemboliques ou les maladies démyélinisantes**, chez les personnes vaccinées. Cependant, plusieurs études ont souligné la nécessité de conduire des recherches épidémiologiques à grande échelle pour obtenir des résultats plus robustes.

3.4.1 Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de GARDASIL 9 (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé) (version 5.1) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 11 : Synthèse des risques importants identifiés, des risques importants potentiels et des informations manquantes

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Données d'efficacité et d'immunogénicité à long terme

En complément des activités de pharmacovigilance de routine, des mesures additionnelles de minimisation des risques ont été mises en place, et sont présentées dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Résumé des activités de pharmacovigilance et des mesures de minimisation des risques par risque identifié

Risque de sécurité	Mesure de minimisation des risques	Activités de pharmacovigilance
Information manquante : efficacité et immunogénicité à long terme	Communication de routine sur les risques : Rubrique 5.1 du RCP	– Activités de pharmacovigilance de routine – Activités de pharmacovigilance additionnelles : Etude V503-021 de suivi à long terme dans les pays scandinaves (extension de 10 ans chez les sujets de l'étude V503-001)

Dans cette dernière version du PGR, l'information manquante d'exposition au cours de la grossesse a été supprimée des « safety concerns » en conséquence à l'ajout de ces données dans le PSUR (cf. présentation du PSUR ci-dessous).

3.4.2 Données issues des Rapports Périodiques Actualisés de Sécurité (PSUR) de GARDASIL 9

Les deux derniers rapports périodiques de sécurité (PSUR), couvrant la période du 10 juin 2020 au 09 juin 2021 et la période du 10 juin 2021 au 09 juin 2022 font état des données suivantes :

3.4.2.1 PSUR couvrant la période du 10 juin 2020 au 09 juin 2021

Entre le 10 juin 2020 et le 9 juin 2021, quatre signaux de sécurité ont été examinés puis clôturés après évaluation. Une revue des cas d'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD) demandée par le PRAC a conclu à l'absence de lien entre GARDASIL 9 et l'EMAD. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié, et la mention de cet effet indésirable a été retirée du RCP, décision validée par le CHMP.

3.4.2.2 PSUR couvrant la période du 10 juin 2021 au 09 juin 2022

Au cours de la période du PSUR, 39,3 millions de doses de vaccin GARDASIL 9 ont été distribuées dans le monde, correspondant à une exposition estimée à 13,1 millions de personnes (schéma complet à 3 doses). Depuis sa commercialisation jusqu'en juin 2022, plus de 147,7 millions de doses ont été distribuées, soit une exposition estimée à environ 49,2 millions de personnes (schéma complet).

Un total de 529 cas graves validés, signalés spontanément ou issus d'études non interventionnelles, a été rapporté par des professionnels de santé ou des patients. Les trois événements indésirables graves les plus fréquents ($\geq 2\%$) étaient : la syncope (88 cas), la céphalée (28 cas) et les convulsions (26 cas) entre le 10 juin 2021 et le 9 juin 2022. Les données post-commercialisation pour ce type d'événement sont cohérentes avec les informations répertoriées dans le RCP (céphalées, syncope parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques), et ne constituent pas un nouvel aspect de la corrélation connue. L'examen des données issues de la base de données de pharmacovigilance du laboratoire MSD ne met pas en évidence de risque de convulsions associé à l'administration du vaccin GARDASIL 9.

Au total, aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté au cours de la période couverte par ce dernier PSUR du vaccin GARDASIL 9.

Le prochain PSUR du vaccin GARDASIL 9 est prévu pour le 09 juin 2025.

3.4.3 Données issues du RCP

Cf. RCP de GARDASIL 9 (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé).

4. Discussion

Suite à l'actualisation des recommandations relatives à la stratégie de vaccination contre les virus HPV émises par la HAS et publiées le 30 avril 2025, la Commission prend acte des modifications.¹

Les principales données d'immunogénicité, d'efficacité et de sécurité sont disponibles à ce jour sont détaillées dans le RCP, dans les recommandations du collège de la HAS et le précédent avis de la Commission de la Transparence relatif à GARDASIL 9 (avis du 19/02/2020).

Sur la base des données cliniques, d'immunogénicité et en vie réelle disponibles, un impact de GARDASIL 9 (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé) sur la morbi-mortalité reste attendu contre les conséquences des infections à HPV chez les femmes et chez les hommes. En conséquence, GARDASIL 9 (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé) contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention de cette infection et de ses complications.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique¹

La HAS recommande l'élargissement de la cohorte de rattrapage vaccinal contre les virus HPV par le vaccin GARDASIL 9 aux jeunes hommes et aux jeunes femmes jusqu'à l'âge de 26 ans révolus, qui n'auraient pas été vaccinés à l'adolescence entre 11 et 14 ans (cohorte cible), indépendamment de leur orientation sexuelle. L'objectif est de réduire le fardeau lié aux infections et aux cancers induits par les virus HPV, notamment le cancer du col de l'utérus.

La HAS rappelle que la vaccination anti-HPV est d'autant plus efficace qu'elle est initiée tôt, c'est-à-dire à l'adolescence, avant l'entrée dans la vie sexuelle. Par conséquent, la priorité doit être donnée à la poursuite de l'amélioration de la couverture vaccinale anti-HPV dans la cohorte cible, c'est-à-dire en vaccinant les adolescents, filles et garçons, âgés de 11 à 14 ans.

La HAS rappelle que conformément au calendrier vaccinal en vigueur, toute nouvelle vaccination anti-HPV doit être initiée avec le vaccin nonavalent GARDASIL 9 (laboratoire MSD). A partir de l'âge de 15 ans, le vaccin GARDASIL 9 doit être administré selon un schéma à 3 doses (M0, M2, M6). Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.

La HAS précise aux professionnels de santé que le vaccin GARDASIL 9 peut être administré de manière concomitante avec les vaccins suivants recommandés dans la population des jeunes adultes : le rappel dTcaPolio à l'âge de 25 ans et la vaccination de rattrapage contre les infections invasives à méningocoques (vaccins ACWY) dorénavant recommandée entre 15 et 24 ans.

La HAS alerte sur le risque de malaise et de syncope pouvant survenir après l'administration du vaccin GARDASIL 9, comme indiqué dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du vaccin GARDASIL 9, et invite les professionnels de santé à procéder à la surveillance des personnes

vaccinées pendant 15 minutes suivant l'injection. Des mesures doivent être mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

À ce jour, les données sont considérées comme insuffisantes pour recommander l'utilisation de GARDASIL 9 pendant la grossesse ; aussi, est-il préférable de reporter la vaccination après le terme d'une grossesse.

La HAS attire l'attention des pouvoirs publics sur la nécessité de suivre les taux de couverture vaccinale dans les différentes cohortes (cohorte cible et cohortes de rattrapage) afin d'identifier, le cas échéant, un éventuel risque de déplacement de l'âge d'initiation de la vaccination vers des âges plus avancés. A ce titre, elle préconise une évaluation, en termes de taux d'initiation vaccinale, de l'efficacité de la stratégie de rattrapage vaccinal dans cette cohorte, dans un délai de 5 ans.

La HAS souligne l'importance d'une stratégie de communication claire et efficace, tant auprès des professionnels de santé que des parents et des adolescents, afin de rappeler que la protection conférée par le vaccin GARDASIL 9 est optimale lorsqu'il est administré le plus tôt possible, à savoir à partir de l'âge de 11 ans. Il est essentiel d'insister sur le fait que la vaccination ne doit pas être retardée à l'âge adulte et que la priorité reste la vaccination des adolescents de la cohorte cible (11 - 14 ans). La sensibilisation des professionnels de santé à cet enjeu est indispensable pour garantir une couverture vaccinale optimale dès le plus jeune âge.

Dans cet objectif, la HAS rappelle qu'une campagne gratuite de vaccination scolaire destinée aux élèves en classe de 5ème est actuellement mise en œuvre dans les collèges publics et privés de France, soumise à autorisation parentale.

Chez les femmes, la HAS rappelle également que la vaccination ne remplace pas le dépistage du cancer du col de l'utérus ; le vaccin ne protégeant pas contre tous les types d'HPV à haut risque, ni contre des infections HPV déjà existantes au moment de la vaccination. Un suivi gynécologique régulier, incluant le dépistage, demeure donc indispensable chez les femmes vaccinées, âgées de plus de 25 ans. Dans un contexte croissant de hausse des infections sexuellement transmissibles, la stratégie de rattrapage anti-HPV constitue un levier supplémentaire de prévention, contribuant à réduire la circulation des virus HPV en population générale et le fardeau global des infections HPV induites.

La HAS recommande que le rendez-vous gratuit de prévention « Mon bilan prévention » prévu entre 18 et 25 ans constitue, pour les professionnels de santé, une opportunité de proposer la vaccination de rattrapage anti-HPV aux jeunes femmes et hommes qui n'auraient pas été vaccinés durant leur adolescence.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), le comparateur cliniquement pertinent (CCP) dans le périmètre retenu est le comparateur cliniquement pertinent cité dans le paragraphe 2.2 : GARDASIL et CERVARIX.

5.3 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.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il existe des alternatives vaccinales (vaccin quadrivalent GARDASIL remplacé par GARDASIL 9 et vaccin bivalent CERVARIX).
- ➔ Il s'agit d'un traitement de première intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1) en l'absence de thérapie disponible.
- ➔ 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,
- d'un impact attendu sur la morbi-mortalité contre les conséquences des infections à HPV chez les femmes et chez les hommes,
- de l'impact potentiellement favorable sur l'organisation des soins,

GARDASIL 9 (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

L'actualisation de la stratégie vaccinale selon les recommandations de la HAS en vigueur en date du 30 avril 2025 n'est pas de nature à modifier le niveau de service médical rendu (avis du 19 février 2020) qui reste important dans la stratégie de prévention des lésions ano-génitales précancéreuses et cancéreuses liées à certains HPV dans les populations (filles et garçons), selon les modalités définies par le calendrier vaccinal en vigueur et les recommandations vaccinales de la HAS du 30 avril 2025.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'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 dans l'immunisation active des femmes et des hommes jusqu'à 26 ans contre les infections à HPV, selon les modalités définies par le calendrier vaccinal en vigueur et les recommandations vaccinales de la HAS du 30 avril 2025.

- ➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

L'actualisation de la stratégie vaccinale selon les recommandations de la HAS en vigueur en date du 30 avril 2025 n'est pas de nature à modifier le niveau d'amélioration du service médical rendu (avis du 19 février 2020) qui reste modérée (niveau III) dans la stratégie de prévention des lésions ano-génitales précancéreuses et cancéreuses liées à certains HPV dans les populations (filles et garçons),

selon les modalités définies par le calendrier vaccinal en vigueur et les recommandations vaccinales de la HAS du 30 avril 2025.

5.5 Population cible

Pour rappel, 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) serait de 800 000 personnes par an (Avis du 19/02/2020).

Les populations ciblées par l'extension d'indication de GARDASIL 9 pour l'immunisation active sont les hommes et les femmes âgés de 20 à 26 ans révolus (hors HSH), n'ayant pas bénéficié d'une vaccination contre les infections à HPV auparavant, selon la demande formulée auprès de la Commission Technique des Vaccinations (CTV) le 27 mars 2023.

La population cible en 2025 est estimée à partir de l'effectif de la population générale française âgée de 20 à 26 ans en 2025 (population HSH exclue). D'après une enquête de 2021 rapportée dans l'étude de Statista, 13% de la population âgée de 18 à 24 ans ont déjà eu des rapports sexuels avec une personne du même sexe. Ainsi, une proportion de 13% de la population française des hommes âgés de 20 à 26 a été soustraite aux estimations de l'INSEE²⁸. La proportion des personnes ayant initié la vaccination HPV entre 11 et 19 ans²⁹ a également été retranchée à la population cible.

En 2025, il est estimé que la population âgée de 20 à 26 ans n'ayant pas bénéficié de la vaccination HPV entre 11 et 19 ans est de 1,4 millions de filles et 2,2 millions de garçons

La population cible relevant de l'élargissement de la population pour GARDASIL 9, soit l'ensemble de la population âgée de 20 à 26 ans est donc estimée à 3,6 millions sujets en 2025.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²⁸ INSEE. Résultats détaillés des projections de population 2021-2070 pour la France (2023). Disponible en ligne: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5894083?sommaire=5760764>.

²⁹ Santé Publique France (SPF). Données de couverture vaccinale papillomavirus humains (HPV) par groupe d'âge (2023). Disponible en ligne: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age>.

6. Annexes

Haute Autorité de Santé – Recommandation « Vaccination contre le Papillomavirus Humain (HPV) - Élargissement de la cohorte de rattrapage vaccinal chez les hommes et les femmes jusqu'à 26 ans révolus », 30/04/2025

- Précisions sur les effectifs du Tableau 3 « Principaux résultats d'efficacité vaccinale issus de l'analyse combinée du vaccin GARDASIL, obtenus en fin d'étude (jusqu'à 4 ans), chez les femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, dans les populations PPE et ITT modifiée (tableau adapté du RCP de GARDASIL, dernière mise à jour le 24 octobre 2024) »

Tableau supplémentaire 1. Analyse de l'efficacité de GARDASIL en prévention des lésions de haut grade du col de l'utérus dans la population PPE

	Gardasil	Placebo	% Efficacité à 2 ans (IC à 95 %)	Gardasil	Placebo	% Efficacité*** en fin d'étude (IC à 95 %)
	Nombre de cas Nombre de sujets*	Nombre de cas Nombre de sujets*		Nombre de cas Nombre de sujets*	Nombre de cas Nombre de sujets*	
CIN 2/3 ou AIS associés aux HPV de types 16/18	0 8487	53 8460	100,0 (92,9 - 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5 - 99,8)
CIN 3 associés aux HPV de types 16/18	0 8487	29 8460	100 (86,5 - 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4 - 99,6)
AIS associés aux HPV de types 16/18	0 8487	6 8460	100 (14,8 - 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6 - 100,0)

*Nombre de sujets avec au moins une visite de suivi après le 7^{ème} mois

**Sur la base de résultats de virologie, un cas de CIN 3 chez une patiente infectée de façon chronique par HPV 52 semble être dû à HPV 52. HPV 16 n'a été retrouvé que dans 1 prélèvement sur 11 (au mois 32,5) et n'a pas été détecté dans la pièce de conisation à l'anse diathermique. Dans le second cas de CIN 3 observé chez une patiente infectée par HPV 51 au Jour 1 (dans 2 prélèvements sur 9), HPV 16 a été détecté dans une biopsie au mois 51 (dans 1 prélèvement sur 9) et HPV 56 a été détecté dans 3 prélèvements sur 9 au mois 52 dans la pièce de conisation à l'anse diathermique.

*** Les sujets ont été suivis jusqu'à 4 ans (médiane de 3,6 ans).

Note : Les valeurs et les intervalles de confiance sont ajustés par personne-années à risque.

Tableau supplémentaire 2. Efficacité de GARDASIL en prévention des lésions de haut grade du col de l'utérus dans la population ITT modifiée quel que soit leur statut HPV initial

	Gardasil	Placebo	% Efficacité** à 2 ans (IC à 95 %)	Gardasil	Placebo	% Efficacité** à fin d'étude (IC à 95 %)
	Nombre de cas Nombre de sujets*	Nombre de cas Nombre de sujets*		Nombre de cas Nombre de sujets*	Nombre de cas Nombre de sujets*	
CIN 2/3 ou AIS associés aux HPV de types 16 ou 18	122 9831	201 9896	39,0 (23,3 - 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1 - 60,7)
CIN 3 associés aux HPV de types 16/18	83 9831	127 9896	34,3 (12,7 - 50,8)	103 9836	191 9904	46 (31,0 - 57,9)
AIS associés aux HPV de types 16/18	5 9831	11 9896	54,3 (<0 - 87,6)	6 9836	15 9904	60 (<0 - 87,3)

*Nombre de sujets avec au moins une visite de suivi après 30 jours après le Jour 1.

**Le pourcentage d'efficacité est calculé à partir des protocoles combinés. L'efficacité sur les CIN 2/3 ou les AIS, dus aux HPV de types 16 ou 18, est fondée sur les données fournies par les protocoles 005 (critères d'évaluation pour les paramètres associés au type 16 uniquement), 007, 013 et 015. Les sujets ont été suivis jusqu'à 4 ans (médiane de 3,6 ans).

Note : les valeurs et les intervalles de confiance sont ajustés par personne-années à risque.