

Gardasil®
Vaccin Papillomavirus Humain
[Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbé).
Résultats Cliniques et suivi post-AMM

Benoît Soubeyrand



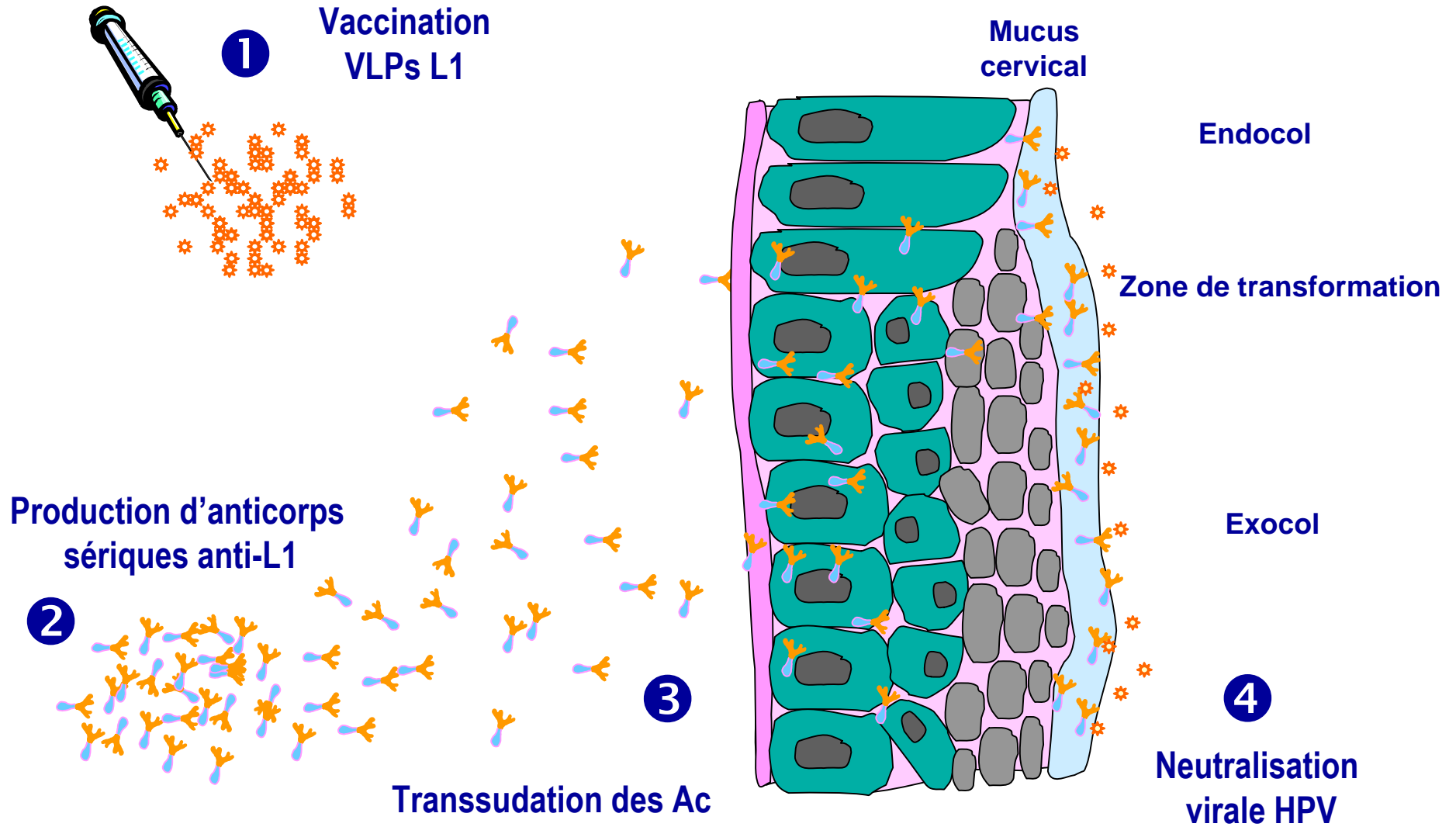
Protection conférée par Gardasil®



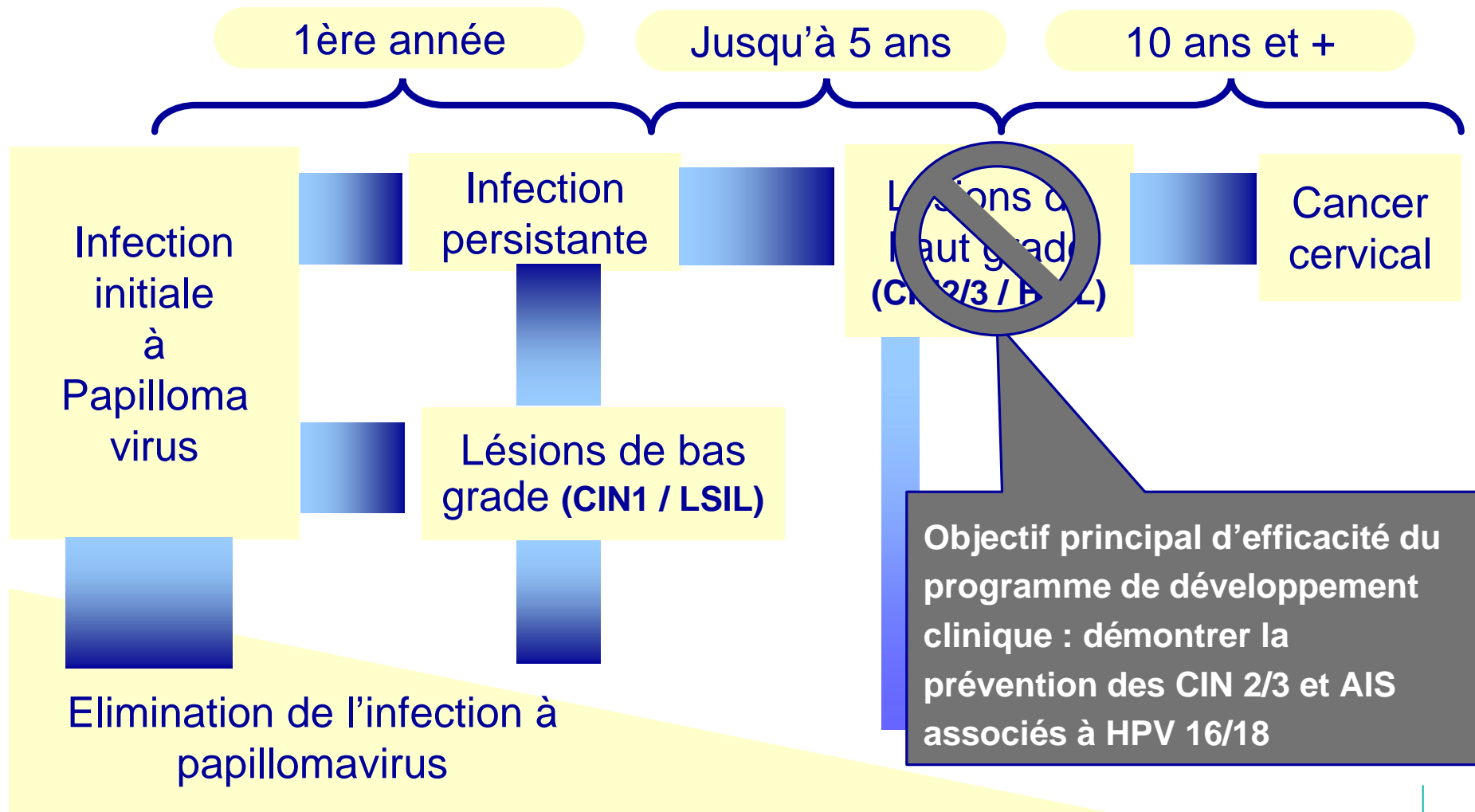
Question 1	Réponses
Les mécanismes de la protection conférée par la vaccination sont comparables à ceux induits par l'infection à HPV	Oui Non NSP



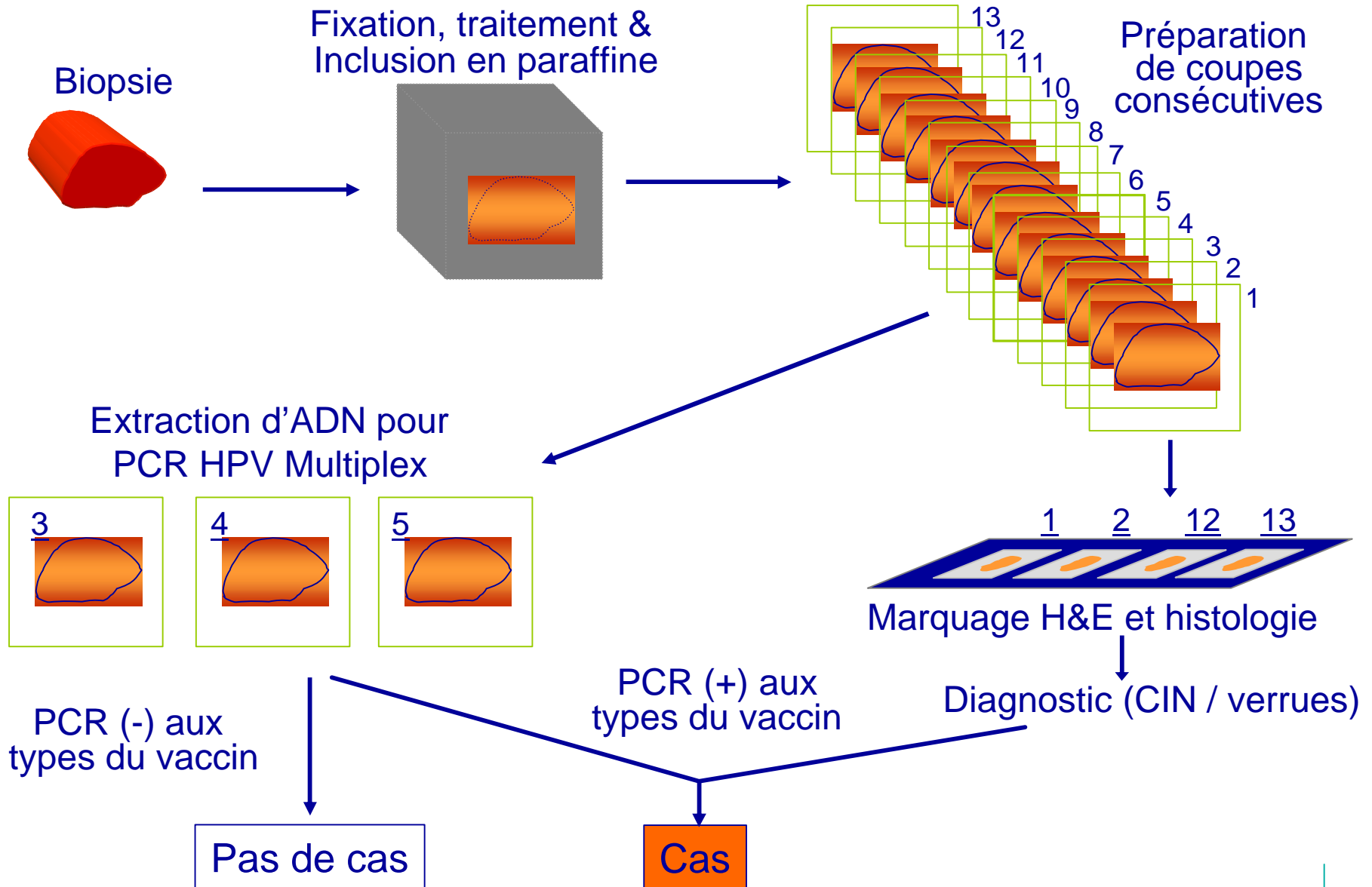
Vaccination par HPV VLP L1 : principe



“End-points” cliniques du développement de GARDASIL® : CIN 2/3 et AIS car substituts reconnus du cancer du col



Définition des cas



Protection conférée par Gardasil®



Question 2	Réponses
Les résultats des analyses en PP des essais cliniques ont montré une prévention des lésions précancéreuses de 100%	Oui Non NSP



Objectifs principaux du programme clinique



■ Efficacité :

→ Objectif : efficacité prophylactique contre les maladies associées aux HPV
6/11/16/18 :

- Cancers du col de l'utérus, de la vulve et du vagin
- Dysplasies du col de l'utérus, de la vulve et du vagin
- Verrues génitales

→ Objectif complémentaire (données à venir) : impact de la vaccination sur le poids global des maladies liées à HVP (quel que soit le type d'HPV)

■ Immunogénicité :

- Extrapolation de l'efficacité (bridging study) des 16-26 ans aux 9-15 ans
- Déterminer la persistance de la réponse immunitaire

■ Tolérance :

- Tolérance chez les populations pour lesquelles le vaccin sera indiqué
- Description du devenir des éventuelles grossesses



Etudes FUTURE I (P013) et II (P015) : Vue d'ensemble

Etudes	Phase III Etude d'efficacité randomisée en double aveugle
Vaccin	GARDASIL® - Vaccin quadrivalent papillomavirus humain (type 6, 11, 16 et 18) à base de VLP vaccine L1. Schéma de vaccination : 0, 2 et 6 mois
Critères d'efficacité Prévention	des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3), des adénocarcinomes in situ et des carcinomes invasifs liés aux HPV 16 et 18 des CIN, des AIS et des kc du col de l'utérus liés aux HPV 6,11, 16, 18 des lésions génitales externes (verruës génitales, VIN et VaIN) et des cancers vulvaires et vaginaux liés aux HPV 6,11, 16, 18
Sujets	5455 femmes randomisées entre vaccin et placebo (FI) 12167 femmes randomisées entre vaccin et placebo (FII) Caractéristiques démographiques (âge, race, région, âge de début de la vie sexuelle) homogènes entre les 2 groupes 90 centres (FI) 62 centres (FII) dans le monde
Durée prévue	4 ans de suivi (soit 3,5 ans après la 3ème dose de vaccin)

Résultats d'efficacité Population Per Protocol (FII)



Critère	GARDASIL®		Placebo		Efficacité 95% (CI)
	n	Cas	n	Cas	
CIN 2/3, AIS ou carcinomes associés à HPV 16, 18	5305	1	5260	42	98 (86, 100)



Résultats d'efficacité : Population PP CIN 1, 2 et 3 (FI)



Critère lésions associées à HPV 6, 11, 16, 18	GARDASIL®		Placebo		Efficacité 95% (CI)
	n	Cas	n	Cas	
CIN de tous grades	2241	0	2258	65	100 (94, 100)
CIN 1	2241	0	2258	49	100 (92, 100)
CIN 2	2241	0	2258	21	100 (81, 100)
CIN 3	2241	0	2258	17	100 (76, 100)
AIS	2241	0	2258	6	100 (15, 100)



Résultats d'efficacité : Population Per Protocol

Lésions génitales externes (FI)



Critère	GARDASIL®		Placebo		Efficacité 95% (CI)
	n	Cas	n	Cas	
Lésions génitales externes liées à HPV 6, 11, 16, 18	2261	0	2279	60	100.0 (94, 100)
Verrues génitales liées à HPV 6, 11, 16, 18	2261	0	2279	48	100.0 (92, 100)



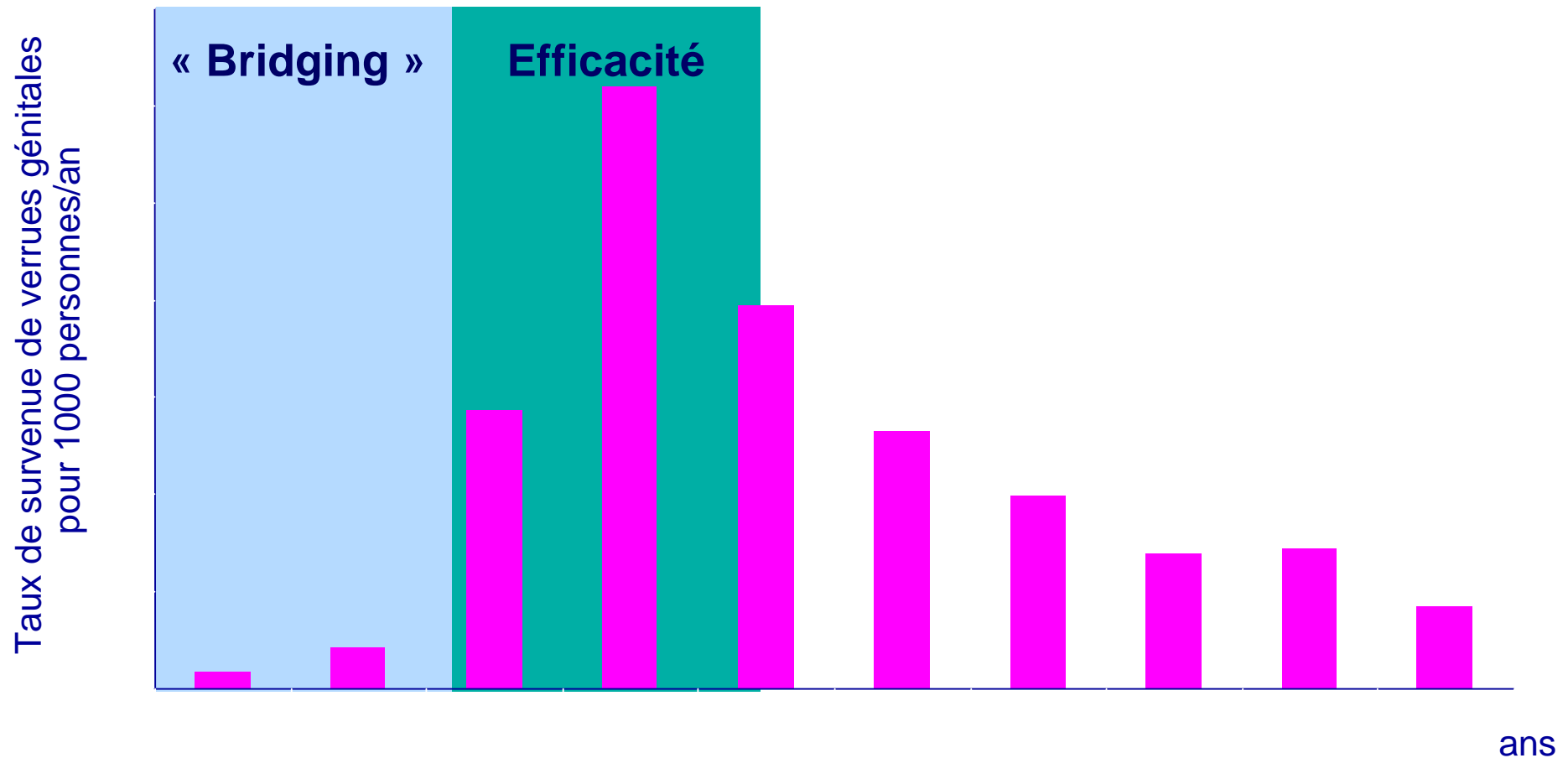
Protection conférée par Gardasil®



Questions 3	Réponses
L'immunogénicité de Gardasil est au moins aussi bonne chez l'adolescent que chez la femme adulte	Oui Non NSP



Etudes conduites dans les tranches d'âge à risque de maladies liées à HPV



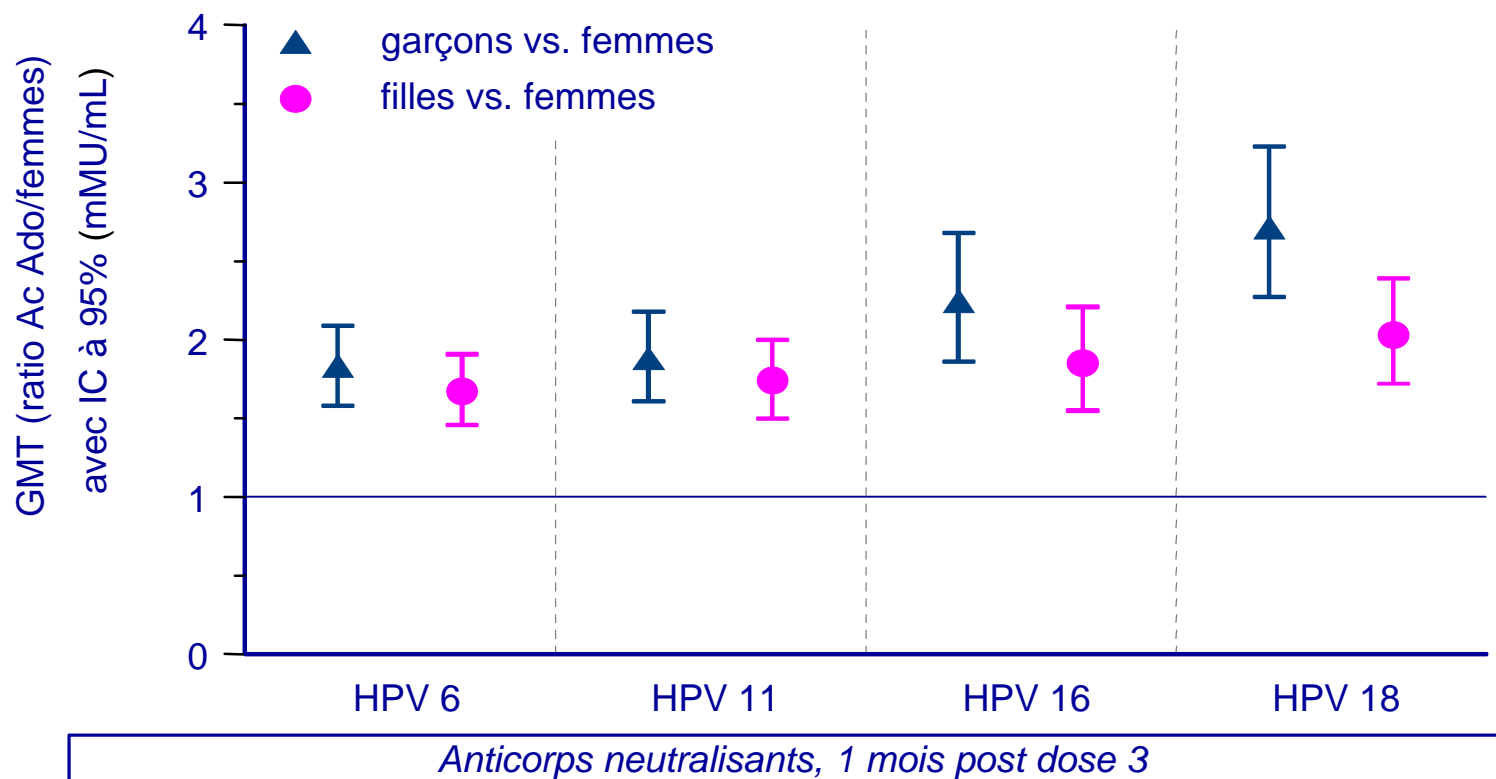
Incidence des survenues des verrues génitales chez les femmes en fonction de l'âge (USA)

Insinga RP. Clin Inf Dis. 2003;36:1397-1403.



Extrapolation des résultats d'efficacité des adultes aux adolescents (bridging study)

- Etudes chez les adolescents vierges non réalisables
- Réglementaire : données d'efficacité chez les 16-26 ans étendues aux adolescents en utilisant les données d'immunogénicité



Evaluations de la durée de l'efficacité

- **Taux minimal d'anticorps anti-HPV protecteur non défini**
 - Efficacité prophylactique élevée
 - Pas d'échec à la vaccination dû à une baisse d'immunité rapporté
- **Evaluations de la durée d'efficacité disponible à ce jour**
 - Efficacité jusqu'à 5 ans
 - Instauration d'une mémoire immunitaire
- **Cohortes sentinelles**
 - Adultes
 - Adolescents

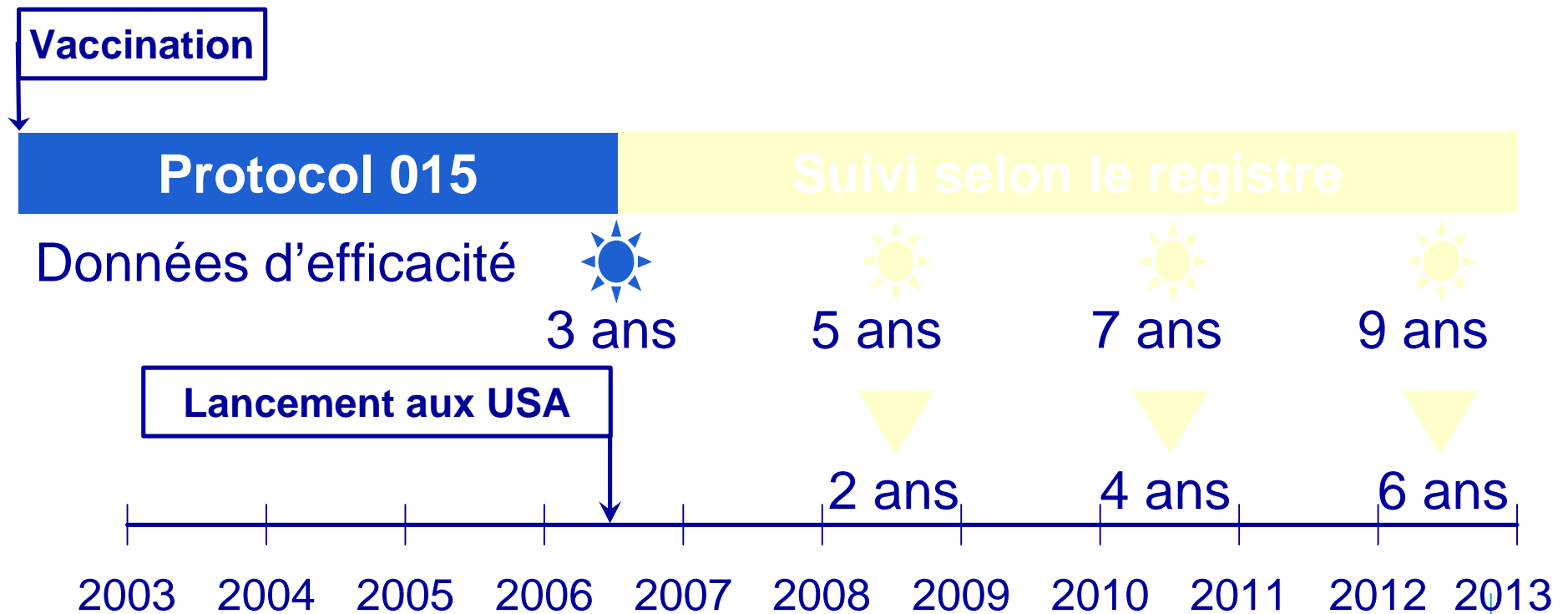
Tolérance globale – résumé ; population suivi détaillé de la tolérance Jours 1 à 15 après vaccination (toutes injections)

Résultat	GARDASIL® (N=6160)		Placebo (N=4064)	
	n	(%)	n	(%)
Sujets suivis	6069		3994	
Nombre de sujets présentant				
1 ou plus EI	5455	(89,9)	3416	(85,5)
EI au site d'injection	5035	(83,0)	2932	(73,4)
EI général	3591	(59,2)	2413	(60,4)
EI graves	37	(0,61)	26	(0,65)
Décès	1	(0,02)	1	(0,03)
Sorties de l'étude dues à EI	11	(0,18)	6	(0,15)
Fièvre (T≥100°F)	686	(11,4)	384	(9,6)

EI : événement indésirable

Cohorte sentinelle d'adultes

- Dans les régions nordiques, enregistrement obligatoire des frottis et biopsies dans un registre national centralisé
- Chez 5498 sujets de l'étude inclus dans ces régions, les registres seront utilisés pour définir la durée de l'efficacité à long terme



Résultats des essais cliniques Gardasil

Publications sur les 6 derniers mois...

- Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369(9576):1861-1868.
- Joura EA et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369(9574):1693-1702.
- Quadrivalent vaccine against Human Papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New Engl J Med* 2007; 356(19):1915-1927.
- Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against Human Papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New Engl J Med* 2007; 356(19):1928-1943.
- Olsson SE et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25(26):4931-4939.
- Villa LL et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95(11):1459-1466.
- Reisinger KS et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(3):201-209.

CONCLUSION : indications en Europe de Gardasil®



AMM le 20 septembre 2006

- Gardasil est un vaccin pour la prévention :
 - des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3),
 - des cancers du col de l'utérus,
 - des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et
 - des verrues génitales externes (condylomes acuminés)

due aux Papillomavirus Humains (HPV) de types 6, 11, 16 et 18.

- L'indication est fondée sur la démonstration de l'efficacité de Gardasil chez les femmes adultes de 16 à 26 ans et sur la démonstration de l'immunogénicité de Gardasil chez les enfants et adolescents de 9 à 15 ans. L'efficacité protectrice n'a pas été évaluée chez les sujets de sexe masculin.
 - Gardasil doit être utilisé sur la base des recommandations officielles
 - Schéma : 3 doses dans l'année
 - Durée de protection > 5 ans
- 