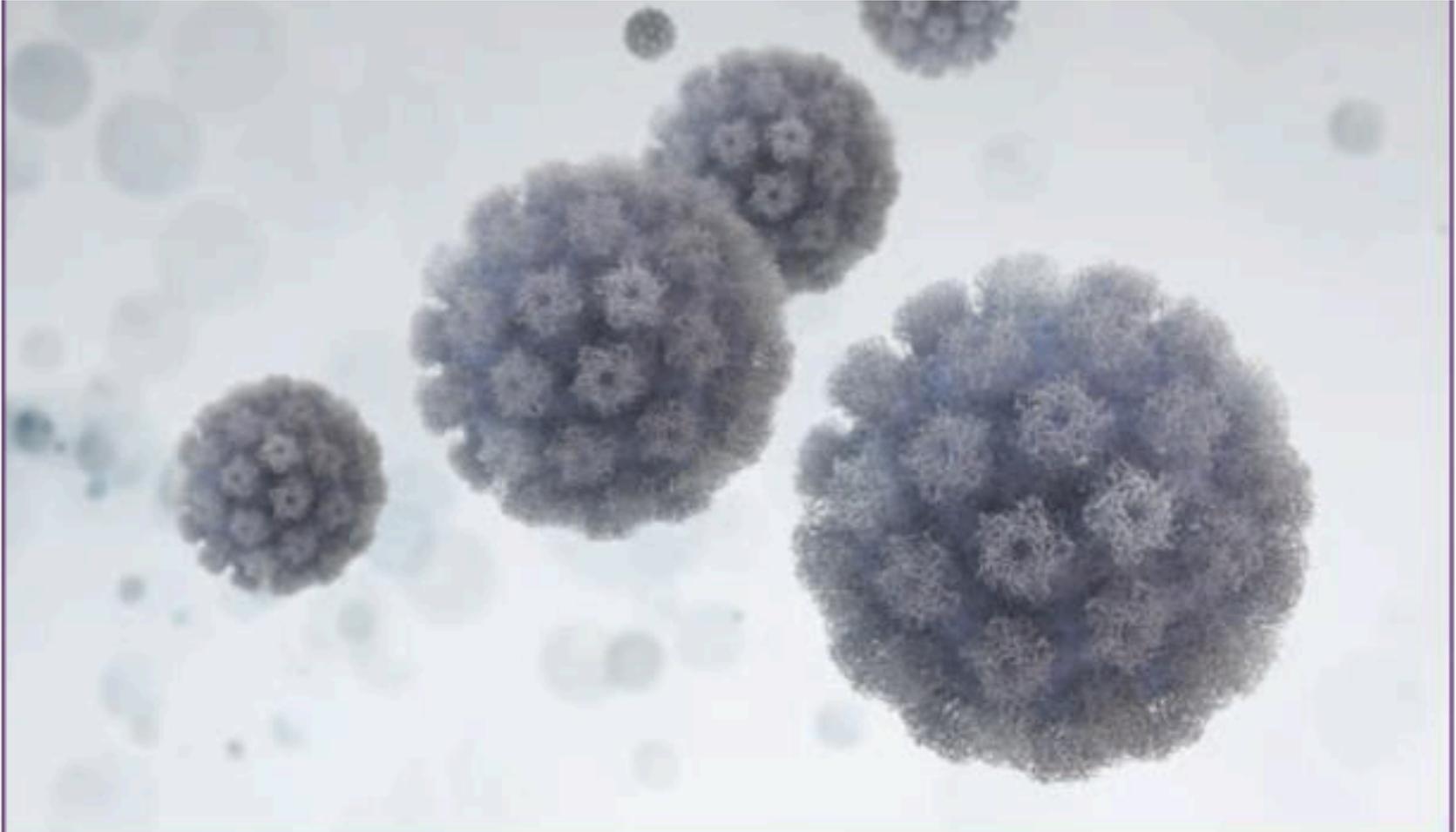


Y a t il des arguments pour ne pas élargir la Vaccination HPV aux garçons ?

Elisabeth Bouvet

HAS

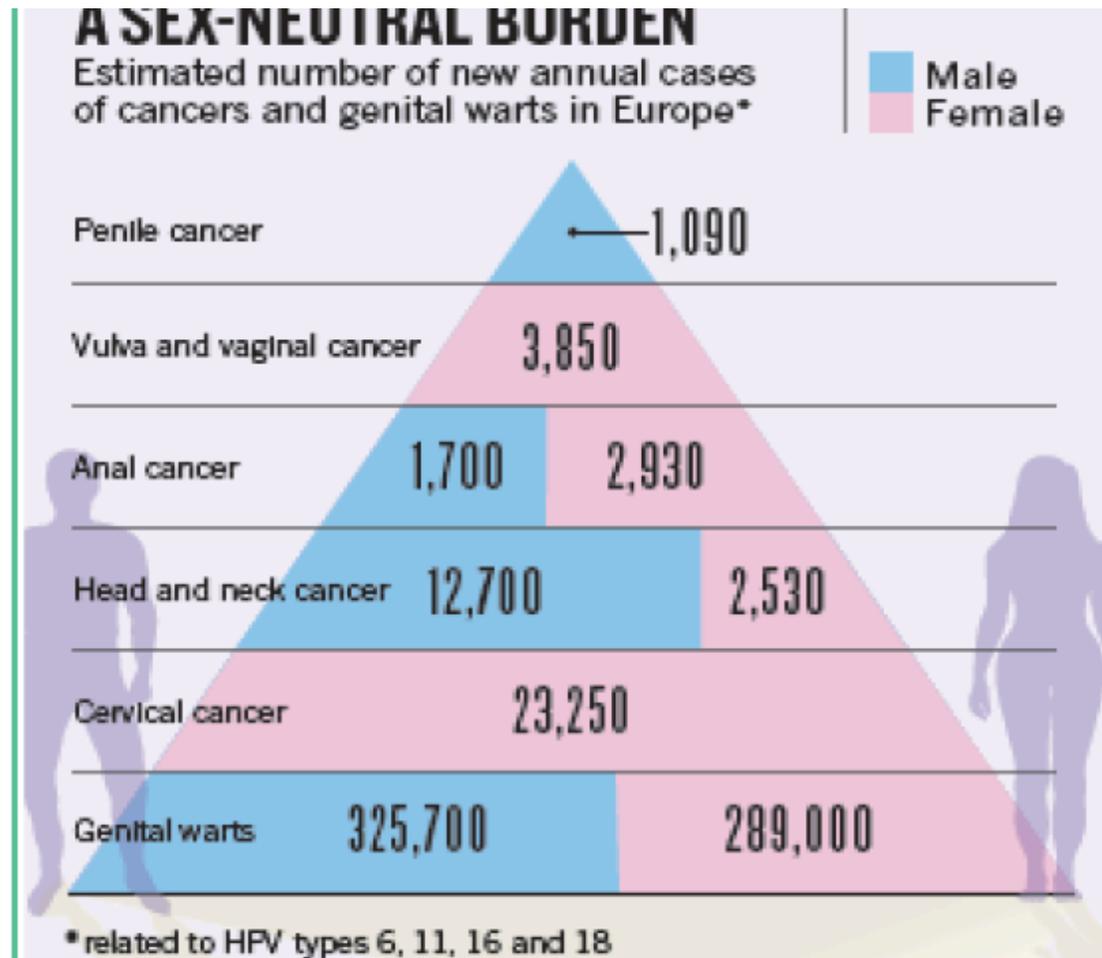
Comité technique des vaccinations



HPV

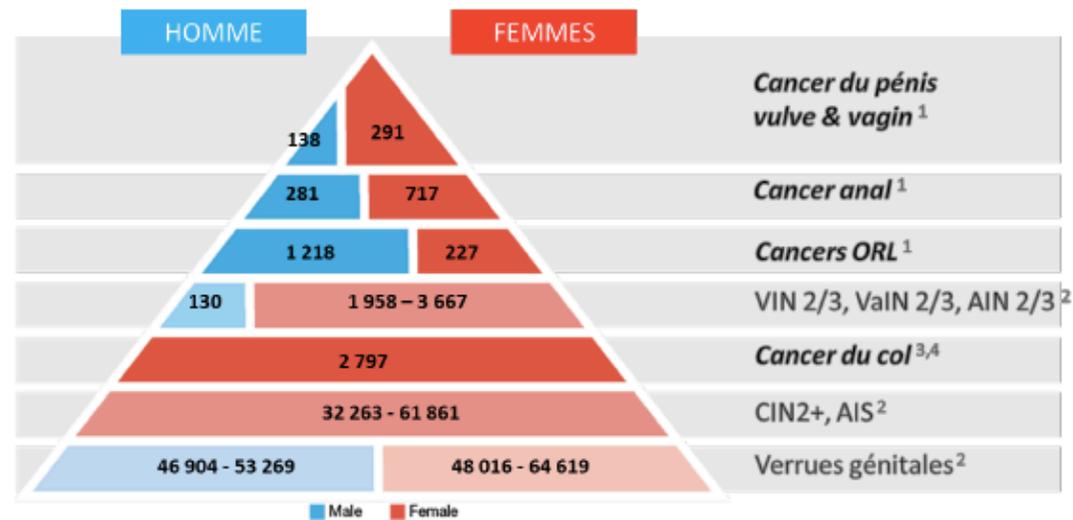
- • HPV are 8000-base pair, double-stranded, circular DNA viruses
- • The great majority of sexually active women and men have been infected with HPV at least once in their lifetime
- • Most of infection are transient

Quelles pathologies attribuer à HPV ?



En France

- **Fardeau épidémiologique et médico-économique important & en augmentation^{5,6,7}**



- Impact important des traitements sur la qualité de vie⁸
- **Absence de dépistage standardisé et efficace pour les hommes**
- VCR fille progresse⁹ mais reste **insuffisante** pour induire une immunité de groupe
- **Difficultés de mise en œuvre des recommandations actuelles par les Cegidd***

1. Hartwig et al. 2017 Suppl. material. Inf Ag Cancer 2017

2. Hartwig et al. 2015. Suppl. material. PapillomavirusResearch1(2015)90-100

3. Les cancers en France en 2015. Collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par

INCa, Brest, Clermont, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Orléans, Paris, Rennes, Rouen, Toulouse, Strasbourg, Tours, Val de France

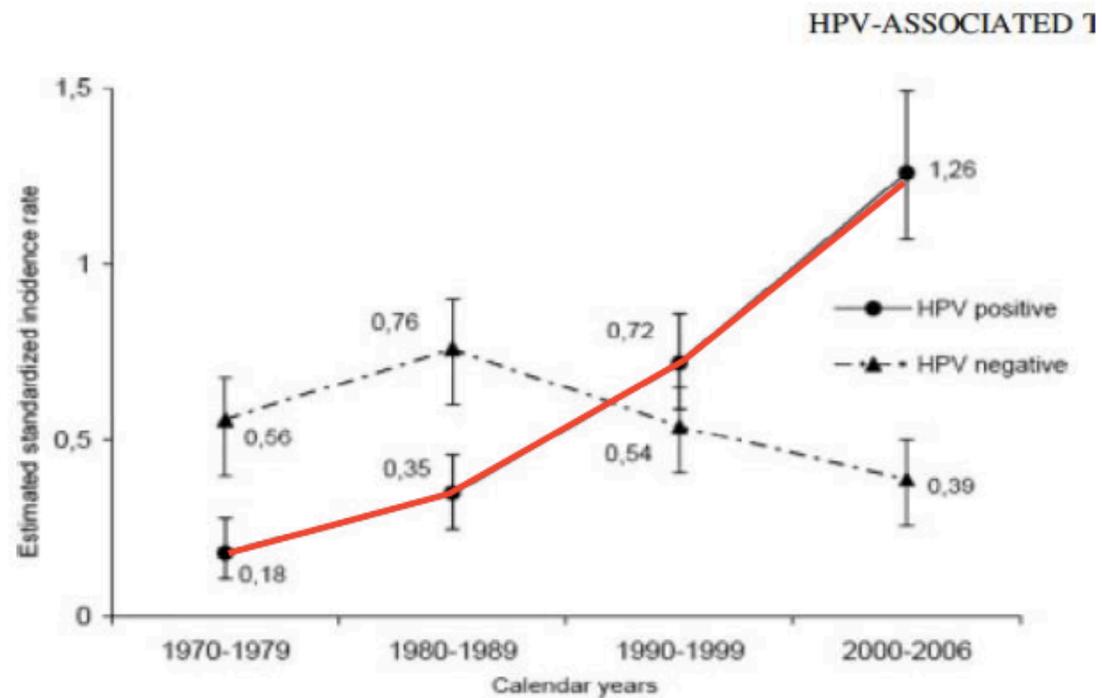
7. Analyse des bases PMBI 2013

8. Simpson et al. Diagnosis and management of anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. BMJ

2011;343:d6818-

9. Santé Publique France. Couverture Vaccinale Papillomavirus Santé Publique France

l'amygdale en Suède



Incidence des pathologies HPV chez l'homme en France

- Condylomes acuminés ou verrues génitales : entre 20 et 30 000 cas /an (max entre 20 et 30 ans) . Incidence = 500 /100 000
 - Idem homo et hetero
- Cancer anal = 280 cas en 2015 en augmentation
- Cancer du pénis = 100 /an
- Cancer ORL attribuables à HPV ?

Recommandations vaccinales HPV en France 2018

- Vaccination recommandée pour **toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans** .
- Rattrapage entre 15 et 19 ans révolus
- Avec Gardasil 9 dès que disponible
- Pour les **HSH la vaccination est recommandée jusqu'à l'âge de 26 ans** Le vaccin peut être proposé dans les CeGIDD ainsi que dans certains centres publics de vaccination afin de permettre un accès gratuit .

Objectifs de la vaccination chez les filles

- Réduire les infections à HPV oncogènes =>
- Réduire la transmission des infections à HPV
- Réduire les lésions pré et cancéreuses du col utérus
- Protéger indirectement les garçons
- Réduire les condylomes : filles et garçons

Efficacité vaccinale Finlande

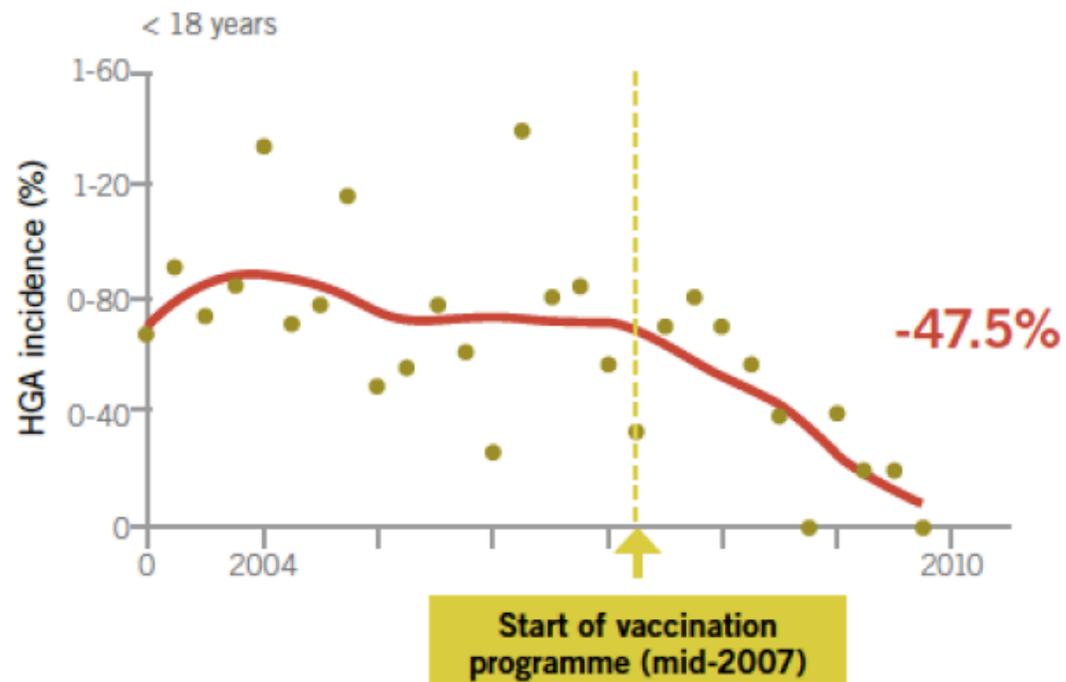
- **Résultats préliminaires : Efficacité vaccinale = 100% [95% CI:16-100]**
 - 10 cas cancers invasifs liés aux HPV (non vacciné) vs 0 (vacciné)
 - Pas de différence d'incidence entre « vacciné » et « non-vacciné » pour les cancers non liés aux HPV

Table 1. Numbers (n) and incidence rates (/100 000 woman-years) of human papillomavirus (HPV) associated invasive cancers in cluster-randomized cohorts of altogether 9,529 14 to 17 year-old female HPV16/18 or HPV6/11/16/18 vaccine recipients and 17,838 non-HPV vaccinated, originally 14 to 19 year-old women.²⁻⁴ For corresponding sub-cohorts age-aligned, 7-year periods of passive follow-up were by the population-based Finnish Cancer Registry.

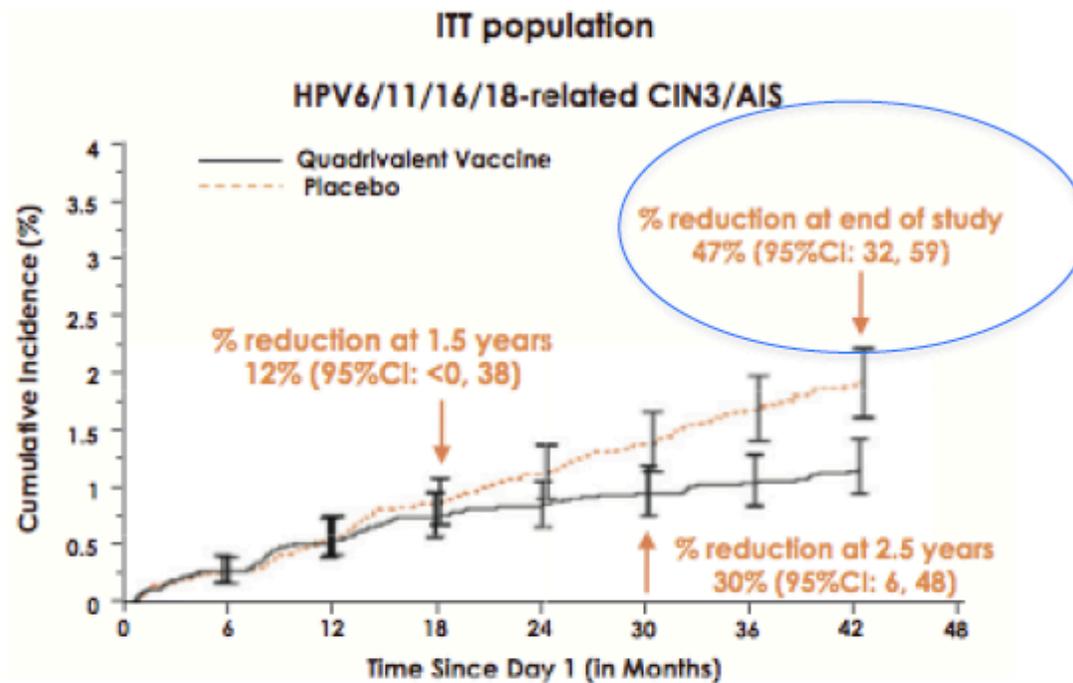
Malignancy	HPV vaccinated women			Non-HPV vaccinated women		
	Person yrs	n	Rate (95%CI)	Person yrs	n	Rate (95% CI)
Cervix cancer	65,656	0	-	124,245	8	6.4 (3.2, 13)
Vulva cancer	65,656	0	-	124,245	1	0.8 (0.1, 5.7)
Oropharyngeal cancer	65,656	0	-	124,245	1	0.8 (0.1, 5.7)
Other HPV cancers*	65,656	0	-	124,245	0	-
All HPV associated invasive cancers	65,656	0	-	124,245	10	8.0 (4.3, 15)
Breast cancer	65,656	2	3.0 (0.8,12)	124,245	10	8.0 (4.3, 15)
Thyroid cancer	65,656	1	1.5 (0.2,11)	124,245	9	7.2 (3.8, 14)
Melanoma	65,656	3	4.6 (1.5,14)	124,245	13	10.5 (6.1, 18)
Non-melanoma skin cancer	65,656	2	3.0 (0.8,12)	124,245	3	2.4 (0.8,7.5)

*vaginal carcinoma, anal carcinoma

IMPACT OF HPV VACCINATION IN AUSTRALIA: RAPID REDUCTION OF CERVICAL HIGH-GRADE ABNORMALITIES



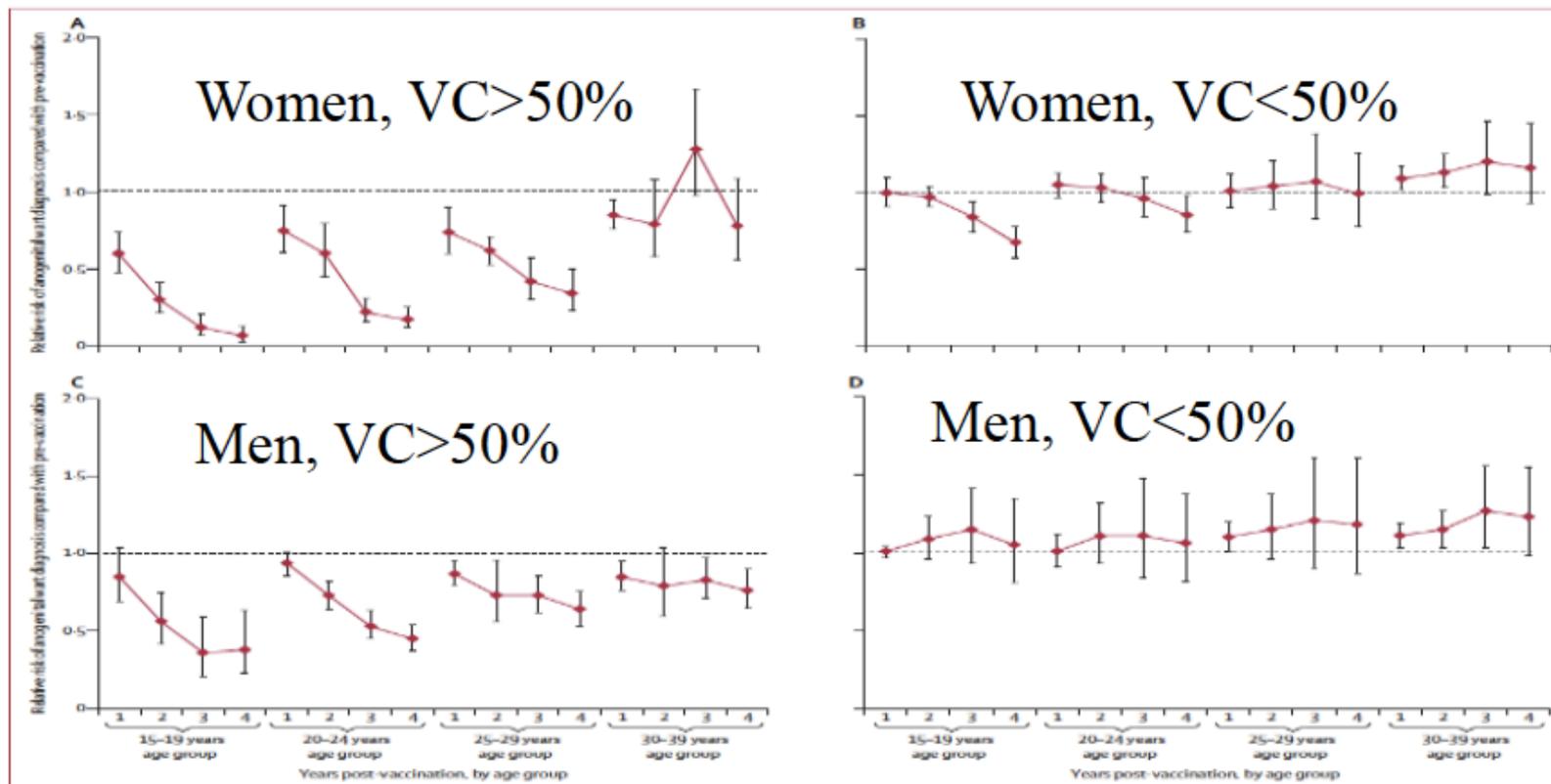
Brotherton J et al. Lancet 2011



- Time- to-event curves for acquisition of HPV6/11/16/18-related CIN3/AIS in the QV and placebo recipients in the ITT cohort.
- Rate reduction for precancerous lesion at 47% after 3.5 years

Impact vaccination des filles sur le Diagnostic de Condylome selon CV des filles

Drolet, 2015



Démonstration de l'efficacité de la vaccination sur tous les sites

Table 2. HPV16/18 vaccine efficacy against prevalent cervical, anal, and oral HPV16/18 DNA four years after vaccination in the "Naïve" cohort*,†

Study population	Arm	Women or sites	No. events	HPV16/18 prevalence, %	Efficacy (95% CI), %
Cervical, anal, or oral HPV16/18	HPV vaccine	970	15	1.5	83.5 (72.1 to 90.8)
Multisite woman level‡	Control	949	89	9.4	
Cervical HPV16/18	HPV vaccine	970	8	0.8	89.4 (79.0 to 95.2)
	Control	949	74	7.8	
Anal HPV16/18	HPV vaccine	970	7	0.7	85.1 (68.4 to 93.8)
	Control	949	46	4.8	
Cervical, anal, oral HPV16/18	HPV vaccine	2910	15	0.5	88.2 (79.6 to 93.1)
Multisite infection level§	Control	2847	124	4.4	
HPV16/18 at two or three sites	HPV vaccine	970	0	0.0	100.0 (91.0 to 100.0)
	Control	949	34	3.6	

This randomized trial demonstrated multisite vaccine efficacy

- against cervical, anal, and oral HPV16/18
- at the 4-year follow-up visit
- among women with no evidence of HPV16 or HPV18 exposure

Y a t il de arguments pour élargir la vaccination aux garçons ?

- 1) Protéger les garçons et donc les futurs hommes des complications des infections à HPV : cancer anal, pénis, condylomes génitaux, cancer ORL (langue , amygdale)
- 2) Limiter puis réduire la transmission des infections HPV aux filles non protégées
- 3) Limiter puis réduire la transmission aux garçons HSH
- 4) Participer à l'éradication des infections à HPV oncogènes

HCSP Février 2016

**Vaccination
des garçons contre
les infections à
papillomavirus**

Synthèse HCSP 2016: POUR

- **Un impact épidémiologique attendu sur les lésions précancéreuses et cancéreuses anales et les condylomes**
- **Pas de stratégie de dépistage des lésions anales**
- Une protection indirecte des filles non vaccinées par immunité de groupe
- Equité pour la protection individuelle par rapport aux filles
- Protection chez les HSH en les vaccinant avant l'infection
- Résultats encourageants aux USA sur l'acceptabilité
- Dans un contexte de couverture vaccinale basse chez les filles la vaccination des garçons apparaît cout efficace
- Impact potentiel sur cancers ORL

Synthèse HCSP 2016 : CONTRE

- L'incidence des cancers anaux est faible chez les hommes (hors HSH)
- L'impact serait probablement faible compte tenu de la couverture vaccinale des filles
- L'équité s'apprécie à risque égal ce qui n'est pas le cas en terme de risque
- Vacciner tous les garçons pour protéger les HSH est une stratégie très couteuse
- L'acceptabilité n'est pas connue en France, difficile à apprécier dans le contexte
- Améliorer la couverture vaccinale des filles est plus cout efficace que de vacciner mal les garçons
- L'efficacité sur les autres cancers, en particulier ORL n'est pas démontrée.

Immunogénicité et tolérance

- Objective: evaluation of 9-valent HPV vaccine immunogenicity and tolerability in men and women 16–26 years old.
- GMTs for vaccine HPV types for HM were ***non-inferior to those of women at month 7.***
- Administration of 9vHPV vaccine to both 16–26 year old men and women was generally well tolerated.
- These results **support bridging the efficacy** findings with 9vHPV vaccine in young women 16–26 years of age to men 16–26 years of age.

Réduction de la prévalence HPV 16 chez les femmes et les hommes selon vaccination chez les filles et chez les garçons + filles

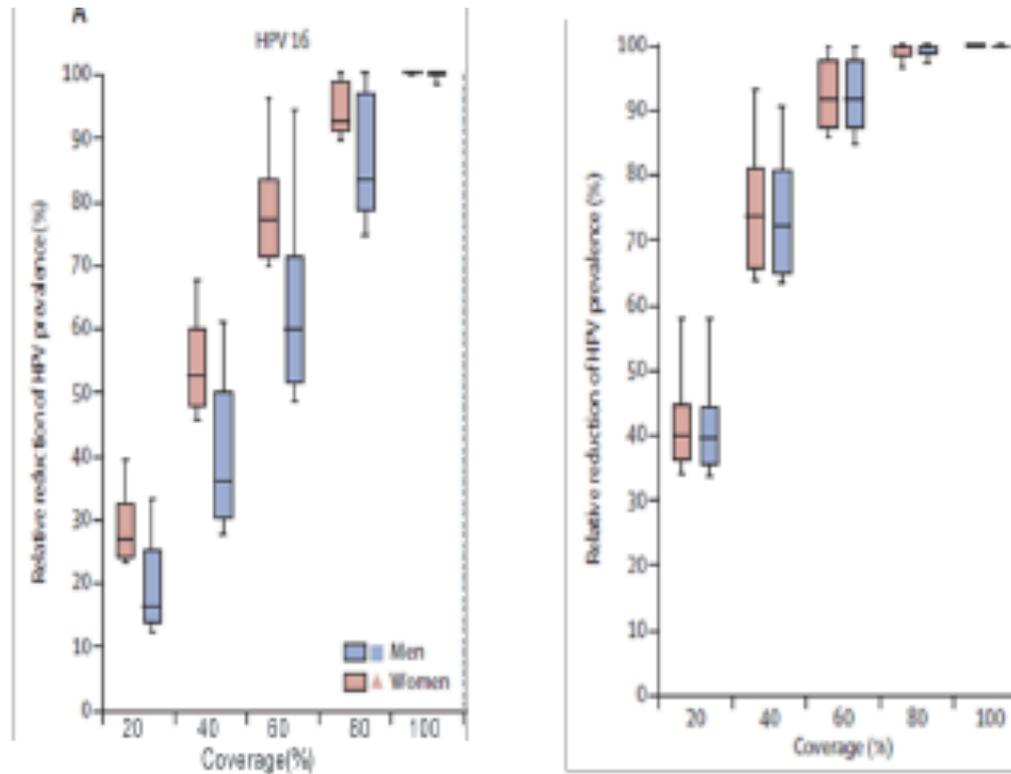
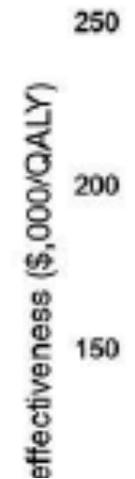
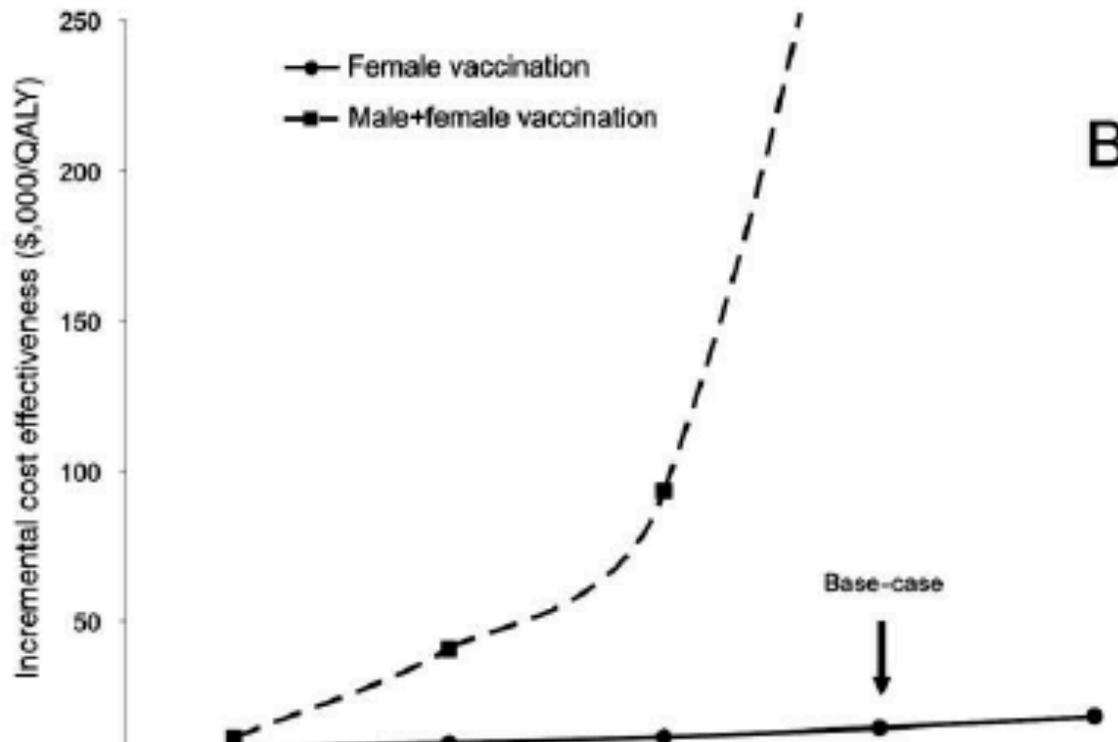


Figure 2 : ratios co les garçons en fon



Le bénéfice est meilleur si la CV de femmes est bas

Figure 2 : ratios coût-efficacité de stratégies de vaccinations ciblant les filles ou les filles + les garçons en fonctions des taux de couvertures vaccinales



S

B

Démonstration de l'efficacité en prévention des lésions anogénitales chez l'homme par GARDASIL® 9

- **Efficacité clinique de GARDASIL® 9 chez les hommes 16-26 ans : extrapolations via « Immunobridging »**
 - Vs hommes 16-26 ans, vaccinés par GARDASIL® (population dans laquelle une efficacité clinique sur les LGE et AIN2/3 a été démontrée) – étude P20
 - Réponses en Ac non inférieures après GARDASIL® 9 vs après GARDASIL® (types HPV 6, 11, 16, 18)
 - Vs Femmes de 16-26 ans, vaccinées par GARDASIL® 9 (population de l'étude pivot de GARDASIL® 9, efficacité clinique démontrée sur des lésions de haut grades liées aux types HPV 31/33/45/52/58) – étude P003
 - Réponses en Ac des hommes 16-26 ans non inférieures à celle des femmes 16-26 ans (9 types)
 - Efficacité de GARDASIL® 9 chez les hommes 16-26 ans déduite
- **Efficacité clinique de GARDASIL® 9 chez les garçons de 9-15 ans : extrapolations via « Immunobridging »**
 - Vs Femmes de 16-26 ans, vaccinées par GARDASIL® 9 (population de l'étude pivot de GARDASIL® 9, efficacité clinique démontrée sur des lésions de haut grades liées aux types HPV 31/33/45/52/58) – étude P002, étude P010 (2 doses)
 - Réponses en Ac des adolescents 9-15 ans non inférieures à celles des femmes 16-26 ans
 - Efficacité de GARDASIL® 9 déduite chez les adolescents 9-15 ans

Impact de la vaccination des garçons sur lésions HPV

GARDASIL® : efficacité clinique – Protocole P020 – Hommes 16-26 ans

- Prévention des lésions génitales externes (LGE) liés aux types vaccinaux
 - 4055 hommes de 16 à 26 ans; Analyse PPE : Suivi moyen = 2,4 ans

Critère d'évaluation	Gardasil		Placebo		% Efficacité (IC à 95%)
	N	Nombre de cas	N	Nombre de cas	
Lésions génitales externes associées aux HPV 6/11/16/18					
Lésions génitales externes	1394	3	1404	32	90,6 (70,1- 98,2)
Verrues génitales	1394	3	1404	28	89,3 (65,3 - 97,9)
PIN1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1 -100,0)

- Prévention des lésions précancéreuses anales (AIN2/3), liées aux types vaccinaux
 - Sous-groupe de 598 hommes HSH; Analyse PPE, Suivi moyen = 2,15 ans
 - Efficacité en prévention des AIN2/3 à HPV 6/11/16/18 = 74,9% [IC95% : 8,8- 95,4; 3/194 vs 13/208]
 - Efficacité en prévention des AIN2/3 à HPV 16/18 = 86,6% [IC95% : 0,0- 99,7; 1/194 vs 8/208]
- Suivi à long terme (918 hommes) : aucun cas de LGE ou AIN2/3 liés aux types vaccinaux parmi la population PPE après 9,6 ans de suivi

Recommendations USA

- Routine HPV vaccination **at age 11 or 12 years**. The vaccination series can be started beginning at age 9 years.
- Vaccination is also recommended for females aged 13 through 26 years and for males aged 13 through 21 years who have not been vaccinated previously or who have not completed the 3-dose series.
- Males aged 22 through 26 years may be vaccinated.
- Vaccination of females: 2vHPV, 4vHPV, or 9vHPV.
- Vaccination of males: 4vHPV or 9vHPV.

La question en 2018 ?

- Acceptabilité chez les garçons ?
 - Meilleure si vaccination des 2 sexes avant puberté ?
- Impact sur la pathologie : condylomes , cancer anal démontrée
- Cout bénéfice : meilleure si CV basse chez les filles
- Vacciner les HSH : trop tard si vaccination ciblée
- Exposition hors frontières
- Éradication des HPV oncogènes possible

Contexte 2018

- Disponibilité Gardasil 9
- Saisine de la CTV 2018
- Études d'acceptabilité nécessaires
- Modelisation