

Évaluation des données
existantes sur la vaccination
anti-HPV à dose unique

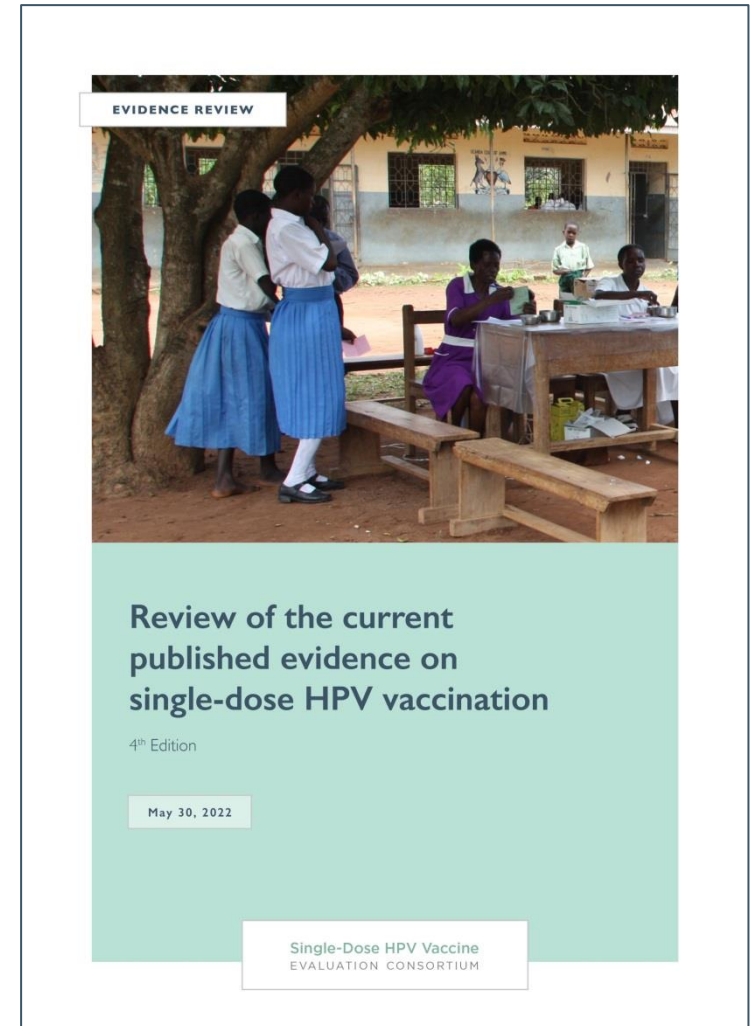
Single-Dose HPV Vaccine
EVALUATION CONSORTIUM

Sommaire de la présentation

- Messages clés
- Cancer du col de l'utérus, HPV et vaccins anti-HPV
- Données actuelles en faveur de la vaccination anti-HPV à dose unique
 - Essais cliniques (thèmes et questions clés, résumé et principaux points à retenir)
 - Données probantes issues d'études d'observation
 - Prochains résultats des essais cliniques
 - Données probantes issues d'analyses de modélisation

À propos du consortium d'évaluation du vaccin anti-HPV à dose unique

- Rassemble, évalue et synthétise les données publiées existantes venant d'essais cliniques, d'études d'observation et de travaux de modélisation économique et d'impact sur le potentiel de la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) à dose unique.
- Les données sont résumées dans un document ; la quatrième édition a été publiée en mai 2022. Chaque édition est accompagnée d'une synthèse et d'un résumé (disponible en anglais, français et espagnol) (*les annexes et les traductions de la 4e édition seront prochainement disponibles*).
- Le Consortium continuera à évaluer les études publiées et à procéder à des évaluations de la qualité des données. La cinquième édition sera disponible en 2023.



Messages clés sur la vaccination anti-HPV à dose unique

Résumé analytique

Énoncé du problème

Les HPV sont à l'origine de la grande majorité des cas de cancer du col de l'utérus. La charge en est disproportionnée avec, environ **90 % des décès survenant dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire (PFR-PRI)**. En outre, **la couverture vaccinale mondiale chez les filles de moins de 15 ans n'est que d'environ 13 %.**

Solution potentielle

Des études récentes fournissent des données de haute qualité montrant une **efficacité d'environ 98 %¹** et une **protection durable** pour un **schéma à dose unique**. Il existe des preuves solides que les vaccins anti-HPV à dose unique pourraient **réduire considérablement l'incidence des précancers et des cancers du col de l'utérus attribuables au HPV.**

Arguments généraux en faveur d'un régime à dose unique

Un schéma à dose unique **augmentera probablement l'adoption du vaccin** et contribuera à **réduire les taux de cancer du col de l'utérus et de décès liés** dans les régions à morbidité élevée et à faible revenu.

1. Barnabas R, Brown E, Onono M, et al. Efficacy of Single-Dose HPV Vaccination Among Young African. *NEJM Evidence*. 2022. [doi: 10.1056/EVIDoa2100056](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100056).

Données en faveur des avantages d'un schéma vaccinal anti-HPV à dose unique

Données en faveur d'une dose unique :



Une dose unique offre des niveaux de protection élevés, d'une ampleur similaire (efficacité de 98 %) à celle des schémas multidoses.



Les schémas à dose unique peuvent présenter des économies significatives et peuvent aider à relever les défis globaux de distribution.



Les schémas à dose unique favorisent l'équité en matière de santé au niveau mondial, et contribueront à accroître l'accès et l'adoption du vaccin.



Atteindre un plus grand nombre de filles avec une seule dose permettra d'éviter beaucoup plus de cas de cancer du col de l'utérus que de vacciner moins de filles avec une seconde dose.

Les données issues d'études cliniques menées dans de nombreuses régions du monde suggèrent qu'un schéma à dose unique offre des niveaux de protection élevés, d'une ampleur semblable à celle des schémas multidoses

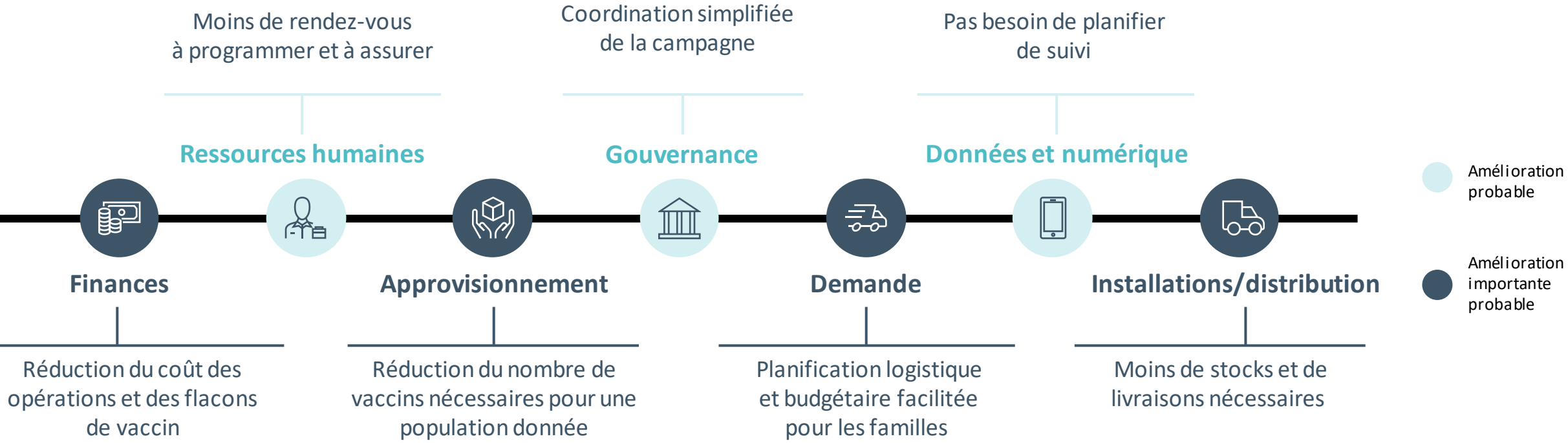


Étude*	KENya Single-dose HPV-vaccine Efficacy (KEN SHE) ¹	Dose Reduction Immunobridging and Safety (DoRIS) ²	International Agency for Research on Cancer (IARC) ³	Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) ⁴
Année de référence (début)	2018	2017	2009	2004
Pays	Kenya	Tanzanie	Inde	Costa Rica
Principales conclusions	La vaccination à dose unique avec Gardasil [®] 9 ou Cervarix [®] était efficace à environ 98 % pour prévenir l'apparition d'une nouvelle infection persistante par les HPV 16/18 chez les adolescentes et les jeunes femmes africaines.	Les taux d'anticorps chez les filles ayant reçu une dose unique de Gardasil[®]9 ou de Cervarix[®] étaient au moins aussi élevés que ceux des femmes ayant participé aux études CVT ou IARC India au cours desquelles une efficacité a été démontrée. Les données suggèrent que l'efficacité d'une dose unique de vaccin anti-HPV peut s'appliquer à d'autres régions géographiques dans le groupe d'âge ciblé des 9 à 14 ans.	Une dose unique a montré une efficacité d'environ 95 % avec Gardasil[®] contre l'infection persistante par les HPV 16/18 pendant au moins 10 ans. Efficacité comparable du vaccin, quel que soit le schéma posologique avec Gardasil [®] (1, 2 ou 3 doses).	Efficacité comparable d'une et de trois doses de Cervarix[®] dans la protection contre l'infection par les HPV 16/18 pendant 10 ans après la vaccination. Niveau d'anticorps induit 10 fois plus élevé après une dose unique qu'après une infection naturelle

*Toutes les études font l'objet d'un suivi à long terme.

1. Barnabas R, Brown E, Onono M, et al. Efficacy of Single-Dose HPV Vaccination Among Young African. *NEJM Evidence*. 2022. doi:10.1056/EVIDoa2100056. | 2. Watson-Jones D, Changalucha J, Whitworth H, et al. Immunogenicity and Safety Results Comparing Single Dose Human Papillomavirus Vaccine with Two or Three Doses in Tanzanian girls - the DoRIS Randomised Trial. *Lancet*. Preprint posted online March 11, 2022. <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4055429>. | 3. Basu P, Malvi SG, Joshi S, et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):e16]. *Lancet Oncology*. 2021;22(11):1518-1529. doi:10.1016/S1470-2045(21)00453-8. | 4. Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, et al. Evaluation of Durability of a Single Dose of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(10):1038-1046. doi:10.1093/inci/diaa011.

Un schéma à dose unique pourrait résoudre les problèmes de mise en œuvre



Un schéma à dose unique permet de surmonter plusieurs obstacles auxquels les PFR-PRI sont confrontés de manière disproportionnée en réduisant le nombre de doses à acheter, à distribuer, stocker, à administrer et suivre.

« Les données accumulées à ce jour à partir d'essais cliniques et d'études cliniques d'observation de haute qualité fournissent **des preuves solides que la vaccination anti-HPV à dose unique pourrait réduire considérablement l'incidence des précancers et des cancers du col de l'utérus attribuables aux HPV.**

Avec des coûts considérablement réduits et une mise en œuvre simplifiée permettant potentiellement à davantage de pays d'introduire la vaccination anti-HPV ou d'augmenter la couverture, les analyses d'impact sanitaire et économique montrent que la **vaccination anti-HPV à dose unique pourrait être une intervention de santé publique de grande valeur.** »

--Consortium d'évaluation du vaccin anti-HPV à dose unique, janvier 2022

Schémas de vaccination anti-HPV

Recommandations actuelles du Groupe consultatif stratégique d'experts de l'Organisation mondiale de la Santé sur la vaccination (SAGE) (Relevé épidémiologique hebdomadaire [REH] juin 2022)* :

- Schéma à une ou deux doses pour la cible primaire des filles âgées de 9 à 14 ans
- Schéma à une ou deux doses pour les jeunes femmes âgées de 15 à 20 ans
- Deux doses avec un intervalle de 6 mois pour les femmes de plus de 21 ans
- Les personnes immunodéprimées, y compris celles atteintes du VIH, doivent recevoir trois doses si possible, et sinon, au moins deux doses

Le SAGE a exhorté tous les pays à introduire le vaccin anti-HPV pour le groupe cible primaire des filles âgées de 9 à 14 ans et, si possible et abordable, à donner la priorité au rattrapage dans les cohortes plus âgées et aux filles manquées par le biais de la vaccination de cohortes multi-âges (CMA) jusqu'à 18 ans.

**Sous réserve de modification en attendant l'approbation officielle de l'OMS et l'inclusion dans le document de position sur les HPV*

Experts conseillent un schéma à dose unique au Royaume-Uni

Contexte

En août 2022, le **Joint Committee on Vaccination and Immunization (JCVI)**, un comité scientifique d'experts du gouvernement britannique, a **émis un avis sur le passage à un schéma vaccinal à dose unique**.¹

Le comité a procédé à un examen détaillé des données disponibles montrant que **la vaccination anti-HPV à dose unique offre une protection similaire à celle offerte par deux doses**.

Le Royaume-Uni a mis en œuvre un programme de vaccination contre le HPV qui a connu un grand succès, atteignant systématiquement plus de 80% d'adoption avant la pandémie de COVID-19.



Recommandation du JCVI

- Un schéma à dose pour le programme de routine pour adolescents.
- Un schéma à dose unique pour les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH) avant 25 ans.
- Un schéma de deux doses à partir de l'âge de 25 ans dans le programme HARSAH.
- Un schéma de trois doses pour les personnes immunodéprimées et VIH positives.

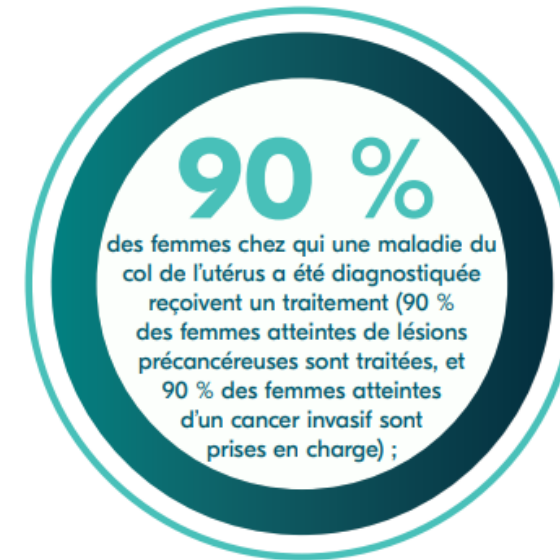
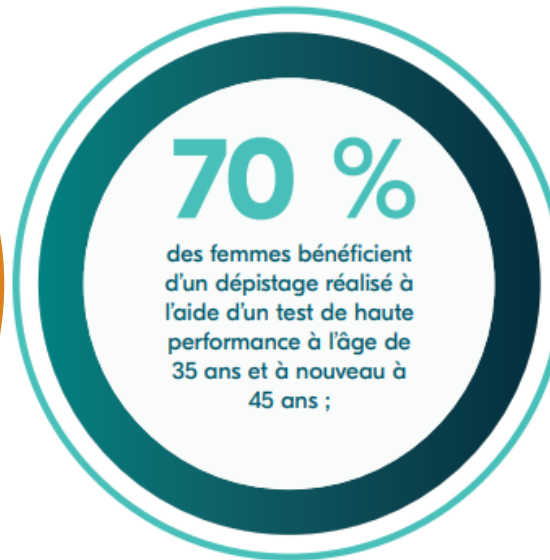
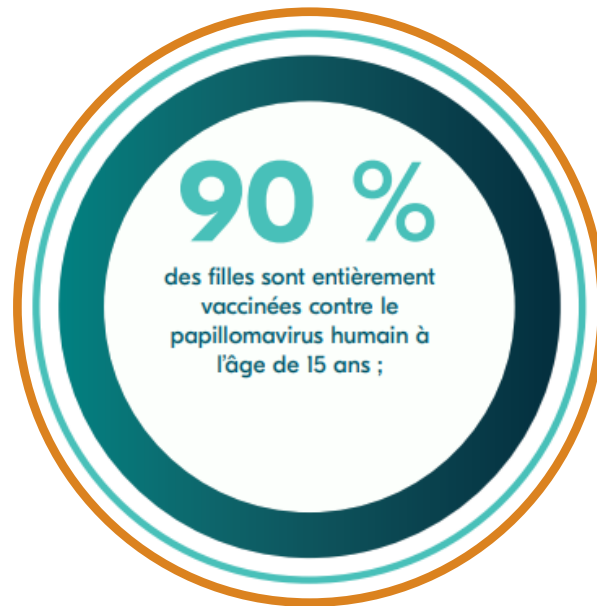
La recommandation de JCVI est en attente d'une décision finale. Si une décision est prise en accord avec les conseils du JCVI, la première mise en œuvre d'un schéma à dose unique est 2023-2024.

1. JCVI website. <https://www.gov.uk/government/publications/single-dose-of-hpv-vaccine-jcvi-concluding-advice/jcvi-statement-on-a-one-dose-schedule-for-the-routine-hpv-immunisation-programme> Accessed August 10, 2022

Cancer du col de l'utérus, HPV et vaccins anti-HPV

Initiative pour l'élimination du cancer du col de l'utérus

- Le cancer du col de l'utérus est une des principales causes de décès par cancer chez les femmes des PFR-PRI.
- Plus de 604 000 cas et 341 000 décès sont enregistrés chaque année, dont plus de 90 % dans les PFR-PRI.¹
- Les HPV sont présents dans pratiquement tous les cancers du col de l'utérus et sont une cause certaine du cancer du col de l'utérus.
- En novembre 2020, l'OMS a lancé la stratégie mondiale en vue d'accélérer l'élimination du cancer du col de l'utérus en tant que problème de santé publique, avec les objectifs suivants pour 2030² :



PFR-PRI : pays à faible revenus et à revenus intermédiaires

1. Global Cancer Observatory website. Cervix uteri page. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>. Accessed May 16, 2022. | 2. Organisation mondiale de la Santé (OMS). *Stratégie mondiale en vue d'accélérer l'élimination du cancer du col de l'utérus en tant que problème de santé publique*. Genève : OMS ; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.

Les infections par les HPV peuvent évoluer en cancer du col de l'utérus et en décès prématuré, en particulier dans les pays à faible revenu

Le HPV est une infection virale courante à laquelle **presque tous les cancers du col de l'utérus peuvent être attribués. La plus grande partie de la charge se situe dans les PFR-PRI***



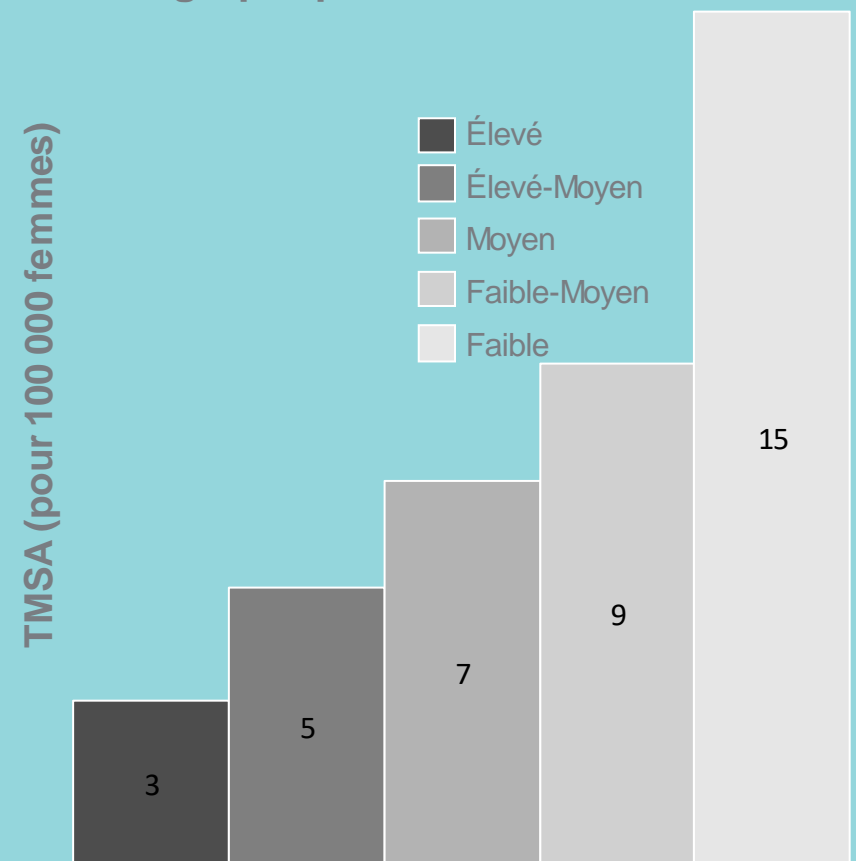
2^e ~342 000 ~90 %

cancer le plus fréquent en Afrique et 4^e chez les femmes à travers le monde¹

décès causés chaque année par le cancer du col de l'utérus²

de ces décès surviennent dans les PFR-PRI

Taux de mortalité standardisé sur l'âge (TMSA) 2019 pour le cancer du col de l'utérus par zone d'indice socio-démographique²



*Les HPV de type 16 et 18 sont responsables de 70 % des cas

PFR-PRI : pays à faible revenus et à revenus intermédiaires









1. Zhang X, Zeng Q, Cai W, Ruan W. Trends of cervical cancer at global, regional, and national level: data from the Global Burden of Disease study 2019. *BMC Public Health*. 2021;21(1):894. doi:10.1186/s12889-021-10907-5 | 2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.

Vaccins anti-HPV

- Les vaccins anti-HPV actuels sont prophylactiques, c'est-à-dire qu'ils doivent être administrés avant l'exposition aux HPV.
- Les vaccins anti-HPV ont été introduits en 2006 selon un schéma de trois doses.
- En 2014, l'OMS a réduit le schéma de trois doses à deux doses chez les préadolescents/adolescents, suite à un examen des données par le SAGE.
- Les données probantes montrent aujourd'hui une efficacité et une efficience comparables entre les schémas à dose unique et multidoses dans la prévention des infections par les HPV 16/18, jusqu'à 10 ans après la vaccination.
- En juin 2022, le SAGE de l'OMS a approuvé l'optimisation des schémas de vaccination anti-HPV, notant qu'une dose unique offre une solide protection contre le cancer du col de l'utérus.



Quatre vaccins anti-HPV sûrs et très efficaces sont préqualifiés par l'OMS

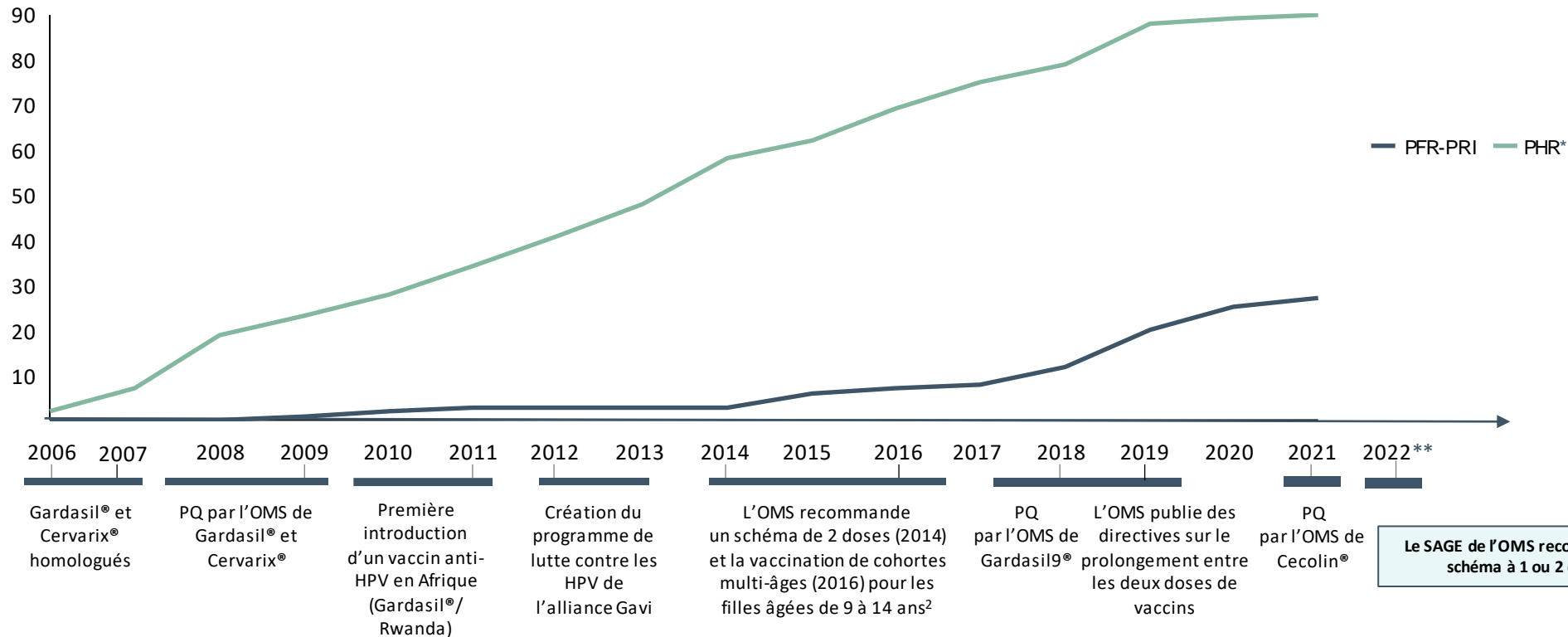
Vaccins anti-HPV préqualifiés par l'OMS ¹				
	Quadrivalent (4vHPV, Gardasil®)	Bivalent (2vHPV, Cervarix®)	Nonavalent (9vHPV, Gardasil®9)	Bivalent (2vHPV, Cecolin®)
 Types de HPV ciblés	6, 11, 16, 18	16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	16, 18
 Efficacité	← > 95 % →			
 Nombre de doses *	← 2 →			
 Année d'enregistrement initial	2006	2007	2014	2019
 Préqualification par l'OMS	2009	2009	2018	2021
 Distribué par Gavi			Sous réserve de disposer d'un produit au prix approprié	En fonction des discussions relatives aux programmes nationaux

*Pour les femmes de moins de 15 ans ; 3 doses pour les femmes de 15 ans ou plus, séropositives ou immunodéprimées.

1. HPV working group – Gavi Secretariat and partners. Gavi-supported HPV vaccines profiles to support country decision making, May 2021. Available at https://www.gavi.org/sites/default/files/support/Gavi_HP_vaccine_profiles.pdf.

Au cours des 16 dernières années, des programmes nationaux de vaccination anti-HPV ont été introduits, mais la couverture mondiale reste faible et varie selon les revenus

Nombre de pays ayant introduit un programme de vaccination à l'échelle nationale¹ (nombre)



La couverture mondiale est d'environ **13 %** à travers le monde et seulement de **8 %** dans les PFR-PRI⁴

*Pour les populations américaines couvertes, les approbations/recommandations ne sont pas indiquées pour le vaccin 9-valent si elles ont déjà été indiquées dans le passé pour le vaccin 4-valent.
 **Introduction prévue dans les pays par PATH

PFR-PRI : pays à faible revenus et à revenus intermédiaires ; PHR : pays à haut revenus

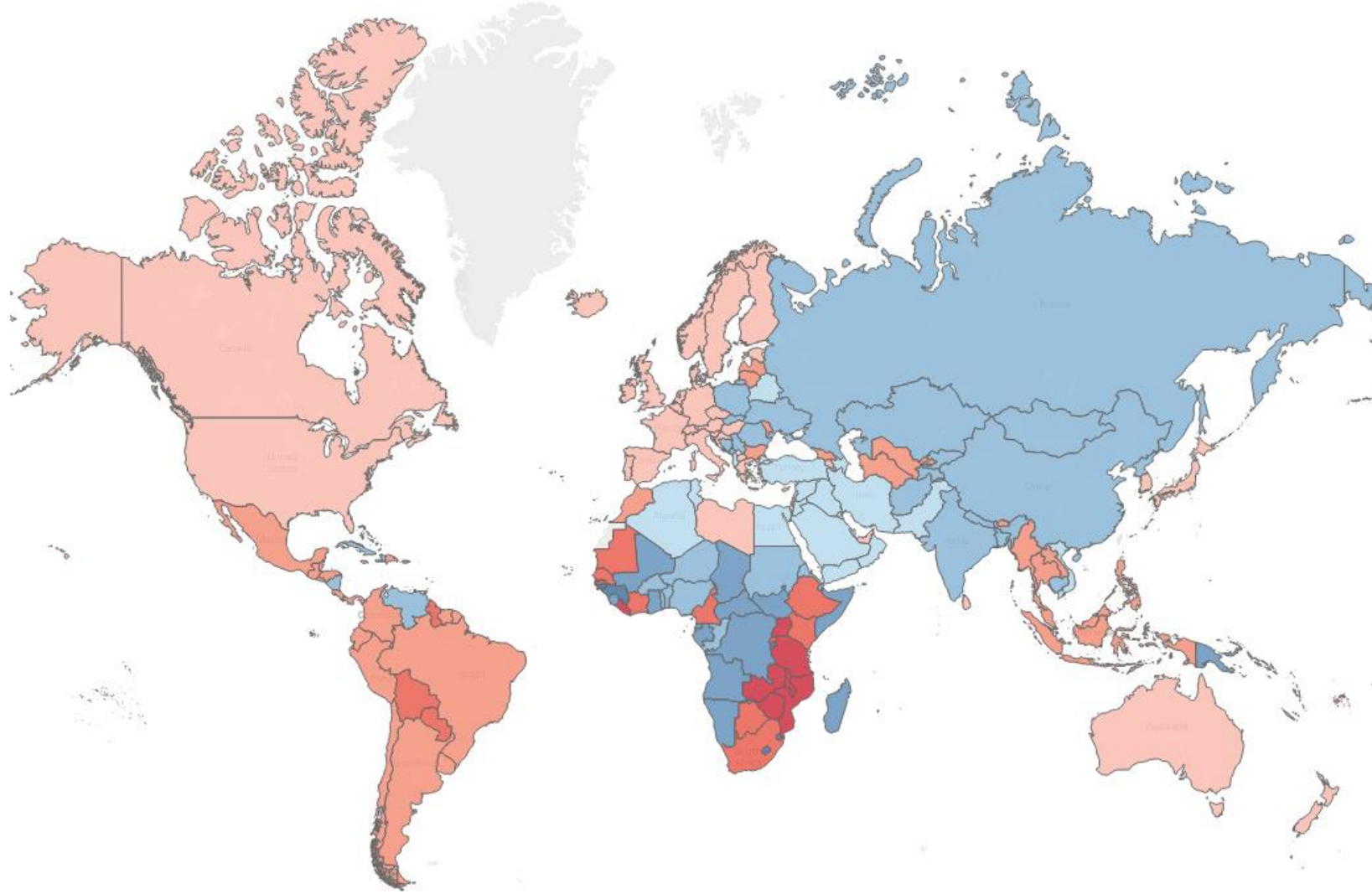
1. PATH. *Global HPV Vaccine Introduction Overview*. Seattle: PATH; 2022, Available at https://path.azureedge.net/media/documents/Global_Vaccine_Intro_Overview_Slides_Final_PATHwebsite_MAR_2022_qT92Wwh.pdf | 2. World Health Organization (WHO). *Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2014 — conclusions and recommendations*. Weekly Epidemiological Record, 89 (21), 221 - 236. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/242217>. | 3. One-dose Human Papillomavirus (HPV) vaccine offers solid protection against cervical cancer [press release]. Geneva, Switzerland: WHO; April 11, 2022. Available at [https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-\(hpv\)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer](https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-(hpv)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer). 4. HPV vaccine cuts cervical cancer cases by nearly 90% [blog]. Geneva, Switzerland; November 8, 2021. Available at <https://www.gavi.org/vaccineswork/hpv-vaccine-cuts-cervical-cancer-cases-nearly-90>.

Le vaccin anti-HPV dans les programmes nationaux de vaccination

- En mars 2022, 149 pays avaient mis en place des programmes nationaux¹.
- 60 % des cas de cancer du col de l'utérus surviennent dans des pays qui n'ont pas encore introduit la vaccination anti-HPV.
- Moins d'un tiers de la population mondiale de filles âgées de 9 à 14 ans vit dans des pays fournissant des vaccins anti-HPV.
- La couverture moyenne est de 57 % pour la dose 1 et de 45 % pour un schéma de vaccination complet^{2,3}.
- **La couverture vaccinale anti-HPV mondiale était de 15 % en 2019 et a baissé à 13 % en 2020².**

1. PATH. *Global HPV Vaccine Introduction Overview*. Seattle: PATH; 2022, Available at https://path.azureedge.net/media/documents/Global_Vaccine_Intro_Overview_Slides_Final_PATHwebsite_MAR_2022_gT92Wwh.pdf | 2. Immunization Data website. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage page. https://immunizationdata.who.int/pages/coverage/hpv.html?CODE=Global&ANTIGEN=PRHPV1_F&YEAR=. Accessed May 19, 2022. | 3. WHO (World Health Organization). 2020 WHO/UNICEF Estimates of National Immunization Coverage. Presented at: Gavi HPV Subteam Meeting, July 15, 2021; Geneva, Switzerland.

Introduction de vaccins du cancer du col dans le monde par charge de morbidité



LÉGENDE

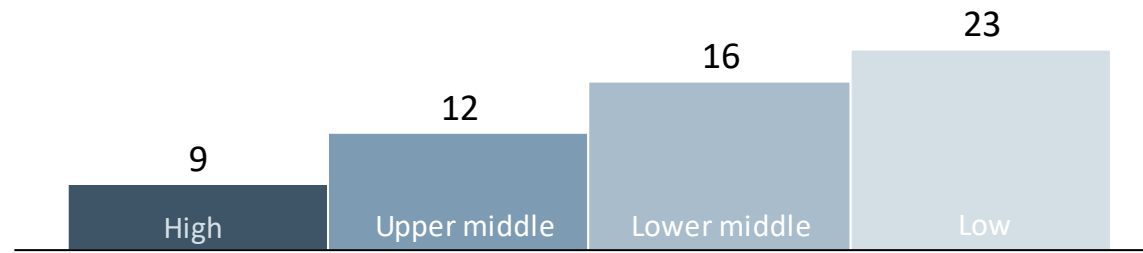
Taux de mortalité (TSA)*		Introduction nationale	Pas d'introduction
<math>< 5</math>			
$5 - 14,9$			
$15 - 29,9$			
≥ 30			

*Taux pour 100 000 femmes par an ;
taux de mortalité liée au cancer du col
de l'utérus estimés pour 2020 à partir
des données du CIRC Globocan

En date du 17 mars 2022

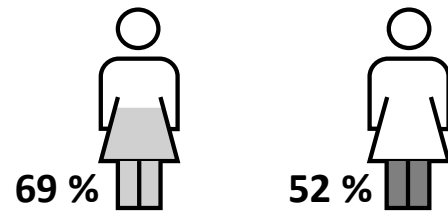
Outre l'introduction du vaccin, l'adoption du vaccin et le fardeau du cancer du col de l'utérus diffèrent de manière significative entre les PHR et les PFR-PRI

Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus pour 100 000 femmes, 2019¹

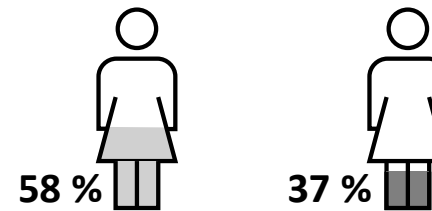


Adoption du vaccin dans les PHR et les PFR-PRI, 2020²

Pourcentage de femmes éligibles qui reçoivent une **première dose**



Pourcentage de femmes éligibles qui reçoivent une **seconde dose**



● PHR ● PFR-PRI

> L'incidence du cancer du col de l'utérus est inversement corrélée au niveau de revenu des pays et à leur taux de vaccination

> Les femmes éligibles des PHR sont 3 fois plus susceptibles d'être vaccinées contre les HPV que celles habitant dans les PFR-PRI³

1. Zhang X, Zeng Q, Cai W, Ruan W. Trends of cervical cancer at global, regional, and national level: data from the Global Burden of Disease study 2019. *BMC Public Health*. 2021;21(1):894. doi:10.1186/s12889-021-10907-5. | 2. WHO (World Health Organization). 2020 WHO/UNICEF Estimates of National Immunization Coverage. Presented at: Gavi HPV Subteam Meeting, July 15, 2021; Geneva, Switzerland. | 3. Spayne J, Hesketh T. Estimate of global human papillomavirus vaccination coverage: analysis of country-level indicators. *BMJ Open*. 2021;11(9):e052016. doi:10.1136/bmjopen-2021-052016.

Élargir l'accès aux vaccins anti-HPV

La vaccination anti-HPV à dose unique :

- Accélérera l'introduction pour les pays qui n'ont pas encore introduit le vaccin anti-HPV.
- Favorisera de nouvelles options pour les programmes nationaux actuels en simplifiant la distribution, en réduisant les coûts des programmes et en augmentant potentiellement la couverture.
- Réduira le risque de pénurie et de difficultés de distribution, comme celles rencontrées lors de la pandémie de COVID-19.
- Accélérera la réalisation de l'objectif de vaccination de l'initiative de l'OMS pour l'élimination du cancer du col de l'utérus.



**Données actuelles en faveur de la
vaccination anti-HPV à dose unique**

Dose unique - Thèmes et questions clés

Plausibilité biologique

Niveau de protection d'une dose unique

La protection par dose unique est-elle semblable à celle des schémas multidoses ?

Durabilité de la protection après une dose unique

Un schéma à dose unique serait-il applicable à différentes populations ?

- Dans tous les groupes d'âge
- Dans toutes les régions géographiques

Dose unique - Thèmes et questions clés

Plausibilité biologique

Niveau de protection d'une dose unique

La protection par dose unique est-elle semblable à celle des schémas multidoses ?

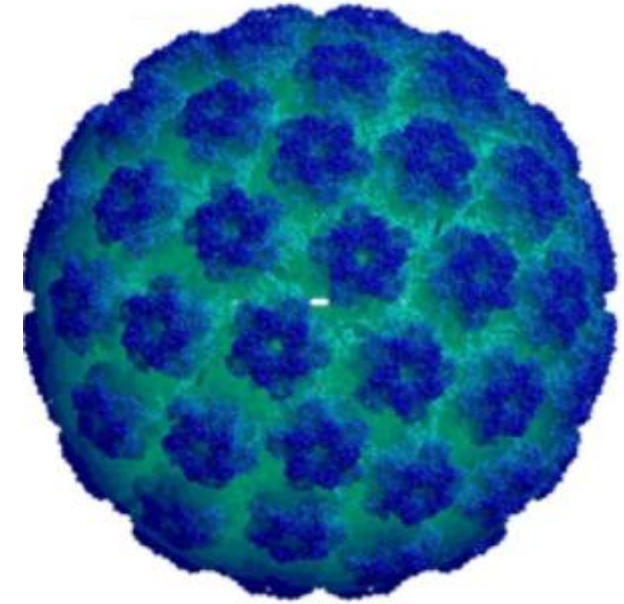
Durabilité de la protection après une dose unique

Un schéma à dose unique serait-il applicable à différentes populations ?

- Dans tous les groupes d'âge
- Dans toutes les régions géographiques

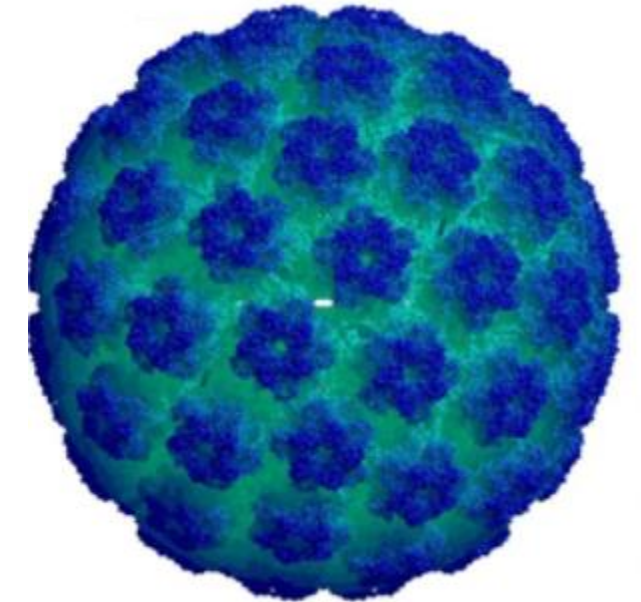
Grande efficacité des vaccins anti-HPV

- Les anticorps sont les principaux vecteurs de la protection pour les vaccins anti-HPV VLP L1.
- La taille des particules (50-55 nm) et la géométrie (épitopes répétitifs) des VLP sont optimales pour stimuler le système immunitaire, y compris la génération de cellules productrices d'anticorps spécifiques de l'antigène d'une grande longévité.
- Des taux d'anticorps durables (> 10 ans) et stables indiquent l'induction de plasmocytes d'une grande longévité.
- Le HPV est fortement sensible à l'inhibition par les anticorps au site de l'infection.
- Le taux minimal d'anticorps requis pour la protection n'a pas encore été établi.
- De faibles niveaux d'anticorps apportent une protection *in vivo* (modèles sur les animaux).



Immunogénicité élevée des vaccins anti-HPV VLP L1

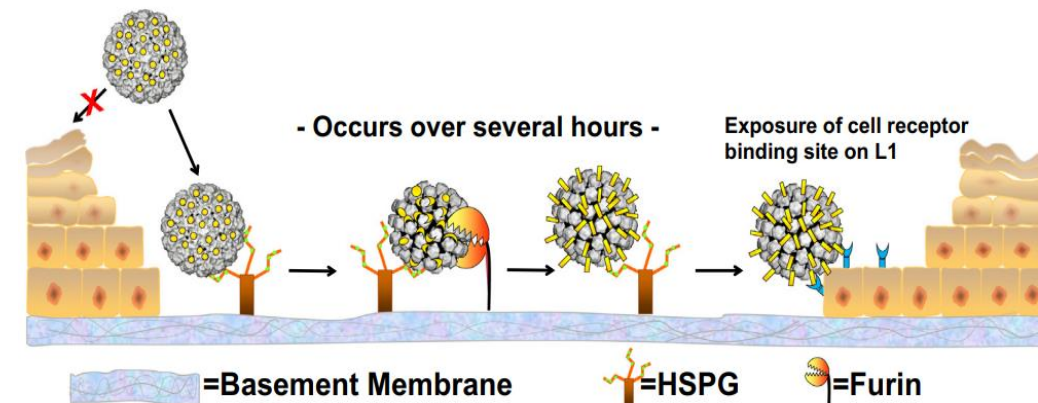
- La taille des particules est optimale (50-55 nm) pour stimuler le système immunitaire (absorption par les cellules dendritiques ; migration vers les ganglions lymphatiques).
- La géométrie des particules est essentielle : disposition répétitive densément ordonnée d'épitopes de lymphocytes B à la surface [360 copies de L1 disposées en 72 pentamères] (signal de danger pour le système immunitaire ; favorise la présentation de l'antigène et l'induction d'anticorps).
- La disposition et l'espacement optimaux des épitopes neutralisants sont essentiels pour l'activation des lymphocytes B, la force et la qualité de la réponse immunitaire.



Il en résulte une génération efficace de cellules productrices d'anticorps spécifiques de l'antigène d'une grande longévité.

Les anticorps sont les principaux vecteurs de la protection pour les vaccins anti-HPV VLP LI

- Les anticorps générés par le vaccin neutralisent le virus dans des tests *in vitro*.
- La protection peut être transférée passivement par le sérum de sujets vaccinés dans des modèles de tests sur animaux.
- Niveaux d'anticorps durables (> 10 ans) et stables (indiquant l'induction de plasmocytes d'une grande longévité).
- Le taux d'anticorps minimal requis pour la protection n'a pas encore été établi.
- De faibles niveaux d'anticorps apportent une protection *in vivo* (modèles sur les animaux).
- L'infection commence dans les cellules épithéliales basales.
 - La rupture de l'épithélium est nécessaire => exsudation d'anticorps au site de l'infection.
 - Processus d'internalisation lent (plusieurs heures) => longue exposition aux anticorps.



Forte sensibilité du virus à l'inhibition par les anticorps au site de l'infection.

Dose unique - Thèmes et questions clés

Plausibilité biologique

Niveau de protection d'une dose unique

La protection par dose unique est-elle semblable à celle des schémas multidoses ?

Durabilité de la protection après une dose unique

Un schéma à dose unique serait-il applicable à différentes populations ?

- Dans tous les groupes d'âge
- Dans toutes les régions géographiques

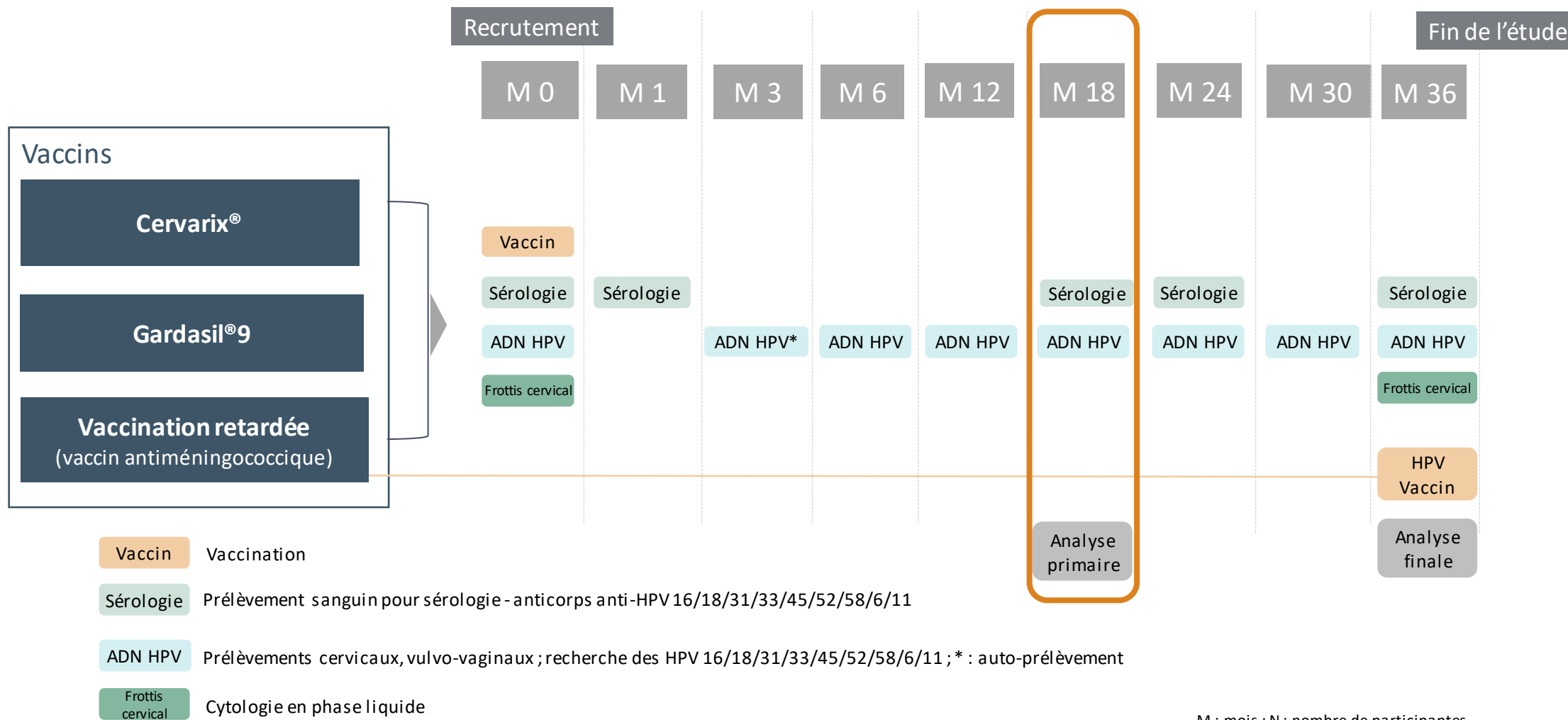
Essai KEN SHE

Titre de l'étude	Efficacité de la vaccination anti-HPV de rattrapage en dose unique
Investigateurs principaux	R. Barnabas, N. Mugo
Centres d'étude	Kenya Medical Research Institute à Thika, Nairobi, Kisumu ; Kenya
Conception de l'étude	Essai prospectif, en double aveugle, randomisé et contrôlé portant sur la vaccination anti-HPV à dose unique
Population étudiée	Femmes sexuellement actives de 15 à 20 ans ; N = 2 275 (~750/groupe d'étude ; 1 dose de Cervarix® ou Gardasil®9 ou vaccin antiméningococcique [vaccination anti-HPV retardée])
Durée de l'étude	Résultats principaux au 18e mois ; suivi jusqu'au 36e mois
Vaccins à l'étude	Cervarix® et Gardasil®9
Objectifs principaux	<ol style="list-style-type: none">1. Efficacité de la vaccination à dose unique (2vHPV ou 9vHPV) dans la prévention des nouvelles infections persistantes* par les HPV 16/18 par rapport à une vaccination retardée2. Efficacité de la vaccination à dose unique (9vHPV) dans la prévention des nouvelles infections persistantes* par les HPV 16/18/31/33/45/52/58 par rapport à une vaccination retardée <p>* Défini comme un HPV spécifique au type de vaccin détecté à deux reprises, à au moins 4 mois d'intervalle</p>
Objectifs secondaires	<ol style="list-style-type: none">1. Non-infériorité de la réponse immunitaire contre le HPV après une vaccination à dose unique (Cervarix® ou Gardasil®9) chez les filles âgées de 9 à 14 ans (essai DoRIS) par rapport aux jeunes femmes de 15 à 20 ans (essai KEN SHE)2. Coût, rapport coût-efficacité et impact budgétaire de la vaccination anti-HPV à dose unique3. Évaluer les marqueurs des lymphocytes B comme indicateur de la mémoire immunitaire centrale après une dose unique de Cervarix® ou de Gardasil®9

Essai KEN SHE - Schéma de l'étude

Femmes de 15 à 20 ans N = 2 250

Sexuellement actives, 1 à 5 partenaires au cours de leur vie, séronégatives pour le VIH, pas d'antécédents de vaccination anti-HPV



M : mois ; N : nombre de participantes

KEN SHE - Efficacité du vaccin ; nouvelles infections persistantes par les HPV 16/18 en mITT

	Nombre de mITT	Nombre d'événements	Incidence/100 années-femmes	EV (%)	EV (IC à 95 %)
Vaccination retardée N = 757	473	36	6,83	Référence	
Cervarix [®] , dose unique N = 760	489	1	0,17	97,5	81,6 ; 99,7
Gardasil [®] 9, dose unique N = 758	496	1	0,17	97,5	81,7 ; 99,7

mITT : sérologie négative et test ADN négatif pour le HPV à l'inclusion et au M 3 pour les types considérés dans l'analyse.

EV : efficacité du vaccin ; IC : intervalle de confiance ; KEN SHE: KENya Single-dose HPV-vaccine Efficacy ; mITT : intention de traiter modifiée ; M : mois

KEN SHE - Efficacité du vaccin ; nouvelles infections persistantes par les HPV 16/18/31/33/45/52/58 en mITT

	Nombre de mITT	Nombre d'événements	Incidence/100 années-femmes	EV (%)	EV (IC à 95 %)
Vaccination retardée N = 757	290	29	9,42	Référence	
Gardasil®9, dose unique N = 758	325	4	1,03	88,9	68,5 ; 96,1

mITT : sérologie négative et test ADN négatif pour le HPV à l'inclusion et au M 3 pour les types considérés dans l'analyse.

EV : efficacité du vaccin ; IC : intervalle de confiance ; KEN SHE: KENya Single-dose HPV-vaccine Efficacy ; mITT : intention de traiter modifiée ; M : mois

Les participantes 2vHPV ne sont pas incluses dans l'analyse HPV 16/18/31/33/45/52/58 car l'étude ne permettait pas de détecter une protection croisée.

KEN SHE - Efficacité du vaccin ; nouvelles infections persistantes par les HPV 16/18 en ITT

	Nombre d'événements	Incidence/100 années-femmes	EV (%)	EV (IC à 95 %)
Vaccination retardée N = 757	96	9,65	Référence	
Cervarix [®] , dose unique N = 760	34	3,18	66,6	50,5 ; 77,4
Gardasil [®] 9, dose unique N = 758	38	3,58	62,3	45,1 ; 74,1

EV : efficacité du vaccin ; IC : intervalle de confiance ; ITT : intention de traiter ; Ken SHE: KENya Single-dose HPV-vaccine Efficacy

KEN SHE - Efficacité du vaccin ; nouvelles infections persistantes par les HPV 16/18/31/33/45/52/58 en ITT

	Nombre d'événements	Incidence/100 années-femmes	EV (%)	EV (IC à 95 %)
Vaccination retardée N = 757	186	20,61	Référence	
Gardasil®9, dose unique N = 758	98	9,78	51,9	38,5 ; 62,3

EV : efficacité du vaccin ; IC : intervalle de confiance ; ITT : intention de traiter ; Ken SHE: KENya Single-dose HPV-vaccine Efficacy

Les participantes 2vHPV ne sont pas incluses dans l'analyse HPV 16/18/31/33/45/52/58 car l'étude ne permettait pas de détecter une protection croisée

KEN SHE - Nouvelles infections persistantes par les HPV non ciblés par les vaccins en mITT

	Nombre de mITT	Nombre d'événements	Incidence/100 années-femmes	IC à 95 %
Vaccination retardée N = 757	250	53	22,6	17 ; 29,6
Cervarix [®] , dose unique N = 760	241	55	24,5	18,5 ; 31,9
Gardasil [®] 9, dose unique N = 758	247	53	22,2	16,6 ; 29,0

mITT : sérologie négative à l'inclusion et test ADN pour le HPV à l'inclusion et à M 3 pour les types considérés dans l'analyse

IC : intervalle de confiance ; Ken SHE: KENya Single-dose HPV-vaccine Efficacy ; mITT : intention de traiter modifiée

Incidence cumulée similaire des infections persistantes par les HPV non ciblés par les vaccins dans tous les groupes d'étude

Essai KEN SHE - Conclusions

Les vaccins anti-HPV bivalents de GSK et nonavalents de Merck, administrés en une seule dose, sont **très efficaces** pour prévenir les nouvelles infections persistantes par les HPV oncogènes chez les adolescentes et les jeunes femmes africaines.

L'efficacité lors de cet essai clinique randomisé à dose unique est d'une ampleur semblable à celle des schémas multidoses.

Dose unique - Thèmes et questions clés

Plausibilité biologique

Niveau de protection d'une dose unique

La protection par dose unique est-elle semblable à celle des schémas multidoses ?

Durabilité de la protection après une dose unique

Un schéma à dose unique serait-il applicable à différentes populations ?

- Dans tous les groupes d'âge
- Dans toutes les régions géographiques

Autres données d'efficacité supportant une dose unique

Étude/conception	Objectifs principaux/calendrier
IARC, Inde Suivi d'un ERC comparant l'efficacité de 2 ou 3 doses (après la décision du Ministère indien de la Santé de suspendre la vaccination anti-HPV dans tous les essais) ; Gardasil® Femmes de 10 à 18 ans (~5 000 sujets)	Critère d'évaluation : infections persistantes par les HPV Efficacité du vaccin dans la prévention des infections persistantes jusqu'à 10 ans après la vaccination avec des schémas à 1, 2 et 3 doses
Extension de l'essai CVT, Costa Rica Femmes de 18 à 25 ans ; Cervarix® N = 3 727 (196 ont reçu une dose unique)	Critère d'évaluation : infections prévalentes par les HPV Efficacité dans la prévention des infections prévalentes après 9 et 11 ans (1, 2 et 3 doses)

IARC : International Agency for Research on Cancer ; CVT : Costa Rica Vaccine Trial ; ERC : essai randomisé et contrôlé ; N : nombre de participantes

Essai IARC Inde - Schéma de l'étude

2009/2010 Essai randomisé par grappes comparant l'efficacité de 2 ou 3 doses de Gardasil® chez les jeunes femmes de 10 à 18 ans

2 doses (0, 6 M) : 10 000

3 doses (0, 2, 6 M) : 10 000

Avril 2010 : le Ministère indien de la Santé suspend la vaccination anti-HPV dans tous les essais

=> Étude de cohorte longitudinale et prospective

3 doses
4 348

2 doses (0, 6 M)
4 980

2 doses (0, 2 M)
3 452

1 dose
4 949

Prélèvement cervical annuel/Luminex pendant 4 ans
(18 M après un mariage/6 M après un accouchement)

1 541 femmes non vaccinées
sélectionnées dans la cohorte 1 (2013-2015)

Dépistage du cancer du col de l'utérus (HCII) à 25 et 30 ans (femmes mariées);
si le test était positif, génotypage du HPV/colposcopie

3 631 femmes non vaccinées
sélectionnées dans la cohorte 2 (2017-2019)

IARC Inde - Efficacité virologique ; infections persistantes par les HPV 16/18

	Nombre de femmes évaluées	Nombre d'événements	Taux brut d'attaque (%)	Estimation ponctuelle de l'EV ajustée	EV ajustée (IC à 95 %)
Non vaccinées	1 260	32	2,54	Référence	
Dose unique	2 135	1	0,05	95,4	85,0 ; 99,9
2 doses (0, 6 M)	1 452	1	0,07	93,1	77,3 ; 99,8
3 doses	1 460	1	0,07	93,3	77,5 ; 99,7

EV : efficacité du vaccin ; IARC : International Agency for Research on Cancer ; IC : intervalle de confiance ; M : mois

Basu P, Malvi SG, Joshi S, et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study [published correction appears in Lancet Oncol. 2022 Jan;23(1):e16]. *Lancet Oncology*. 2021;22(11):1518-1529. doi:10.1016/S1470-2045(21)00453-8.

IARC Inde - Taux d'attaque des HPV non ciblés par les vaccins suggérant une exposition similaire dans tous les groupes de vaccins

	Nombre de femmes évaluées	Nombre d'événements*	Taux d'attaque (IC à 95 %)
Dose unique	2 135	68	3,2 % (2,5 ; 4,0)
2 doses (0, 6 M)	1 452	47	3,2 % (2,4 ; 4,3)
3 doses	1 460	49	3,4 % (2,5 ; 4,4)

*Infections par des HPV non ciblés par les vaccins, à l'exclusion de HPV- 31, 33 et 45, chez les participantes dont ≥ 2 échantillons ont été testés

EV : efficacité du vaccin ; IARC : International Agency for Research on Cancer ; IC : intervalle de confiance ; M : mois

Basu P, Malvi SG, Joshi S, et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study [published correction appears in Lancet Oncol. 2022 Jan;23(1):e16]. *Lancet Oncology*. 2021;22(11):1518-1529. doi:10.1016/S1470-2045(21)00453-8.

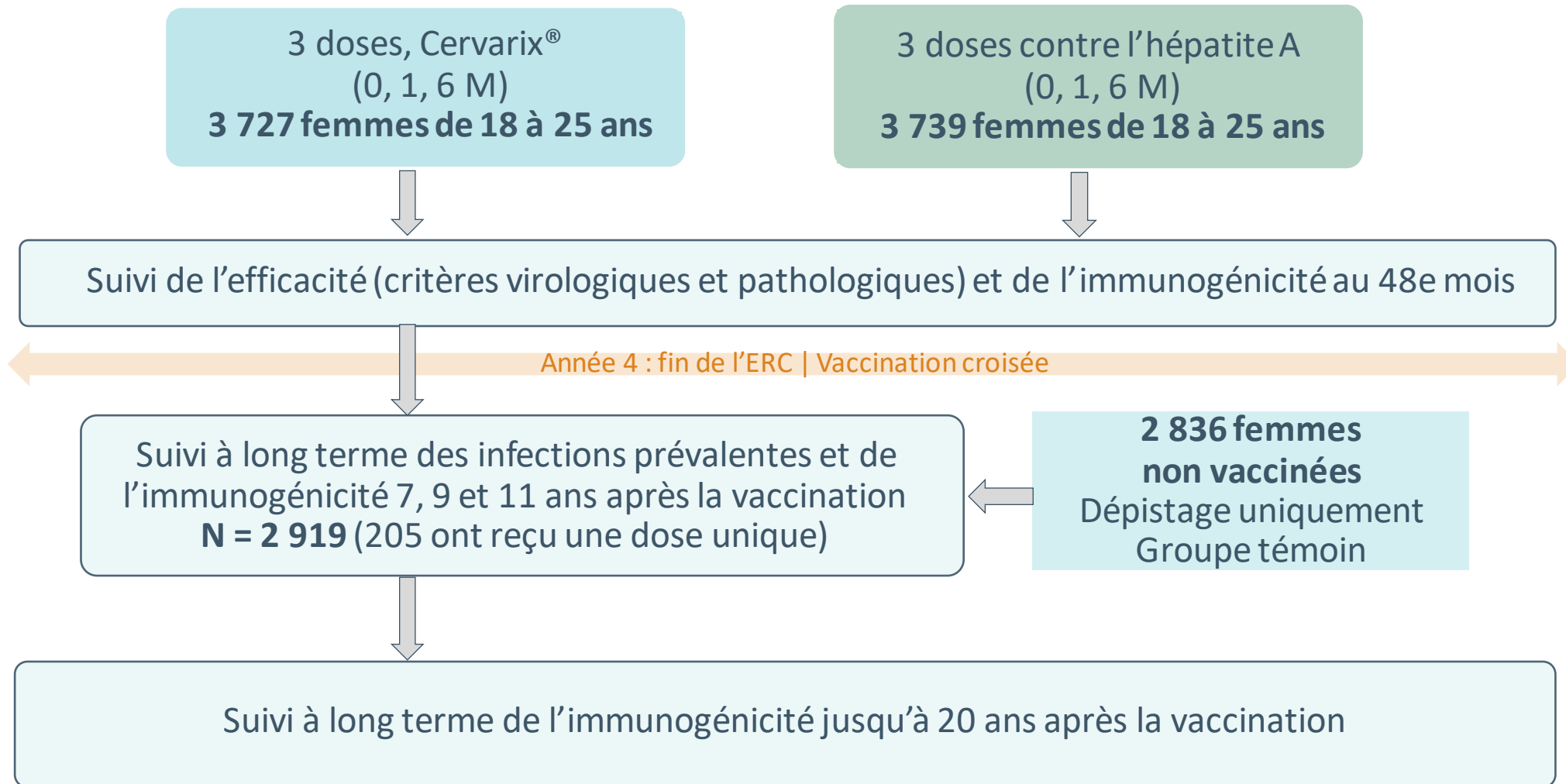
IARC Inde - Efficacité dans les populations de dépistage du cancer de col

	Nombre de femmes évaluées	Nombre de femmes positives pour les HPV 16/18	Nombre de CIN2+ associées aux HPV 16/18
Non vaccinées	4 626	63 (1,4 %)	3
Dose unique	1 511	2 (0,1 %)	0
2 doses (0,6 M)	1 143	4 (0,3 %)	0
3 doses	1 037	1 (0,1 %)	0

EV : efficacité du vaccin ; IARC : International Agency for Research on Cancer ; IC : intervalle de confiance ; M : mois

Basu P, Malvi SG, Joshi S, et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study [published correction appears in Lancet Oncol. 2022 Jan;23(1):e16]. *Lancet Oncology*. 2021;22(11):1518-1529. doi:10.1016/S1470-2045(21)00453-8.

Essai Costa Rica HPV Vaccine - Schéma de l'étude



ERC : essai randomisé et contrôlé ; M : Mois ; N : nombre de participantes

Analyse combinée 48 mois après la vaccination - Essai Costa Rica HPV Vaccine et essai PATRICIA

Efficacité du vaccin classée par nombre de doses contre les nouvelles infections persistantes (au moins 6 mois) par les HPV 16/18

	Groupes	Nombre de femmes	Nombre d'événements	Taux/100 années-personnes (IC à 95 %)	EV (%)	EV (IC à 95 %)
3 doses	HPV	11 104	114	0,26 (0,22 ; 0,31)	89,1	86,8 ; 91,0
	Contrôle	11 209	1 000	2,39 (2,24 ; 2,54)		
Dose unique	HPV	292	1	0,08 (0,00 ; 0,40)	96,6	81,7 ; 99,8
	Contrôle	250	24	2,36 (1,55 ; 3,46)		

EV : efficacité du vaccin ; IC : intervalle de confiance ; PATRICIA : PApilloma TRIal against Cancer In young Adults

Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):775-786. doi:10.1016/S1470-2045(15)00047-9.

Essai Costa Rica HPV Vaccine - Efficacité du vaccin

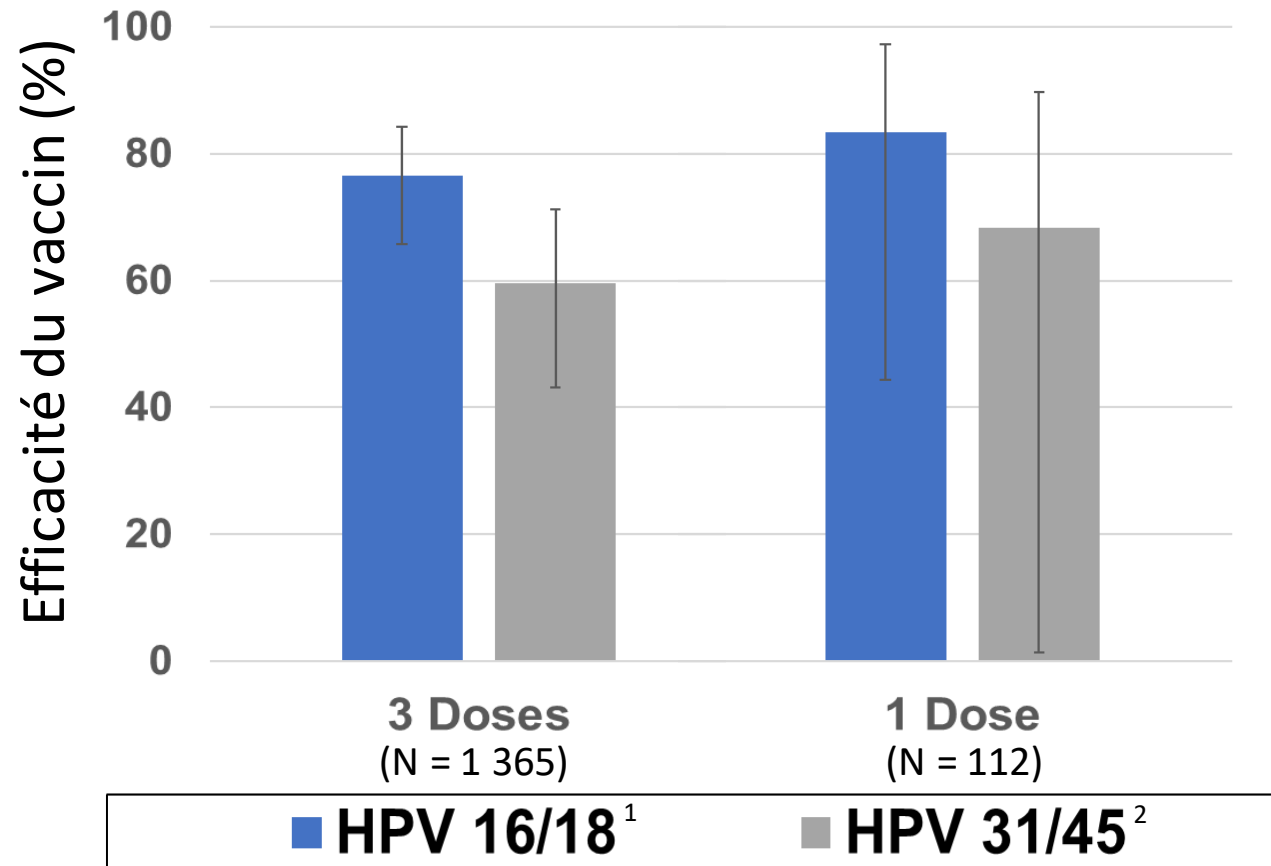
Infections prévalentes par les HPV 16/18 après 9 et 11 ans

	Nombre de sujets	Nombre d'événements	% de sujets positifs pour les HPV	EV IC à 95 %
Non vaccinées	1 783	178	10,0	Référence
Dose unique	112	2	1,8	82,1 (40,2 ; 97,0)
3 doses	1 365	27	2,0	80,2 (70,7 ; 87,0)

EV : efficacité du vaccin ; IC : intervalle de confiance

Essai Costa Rica HPV Vaccine - Efficacité (fin)

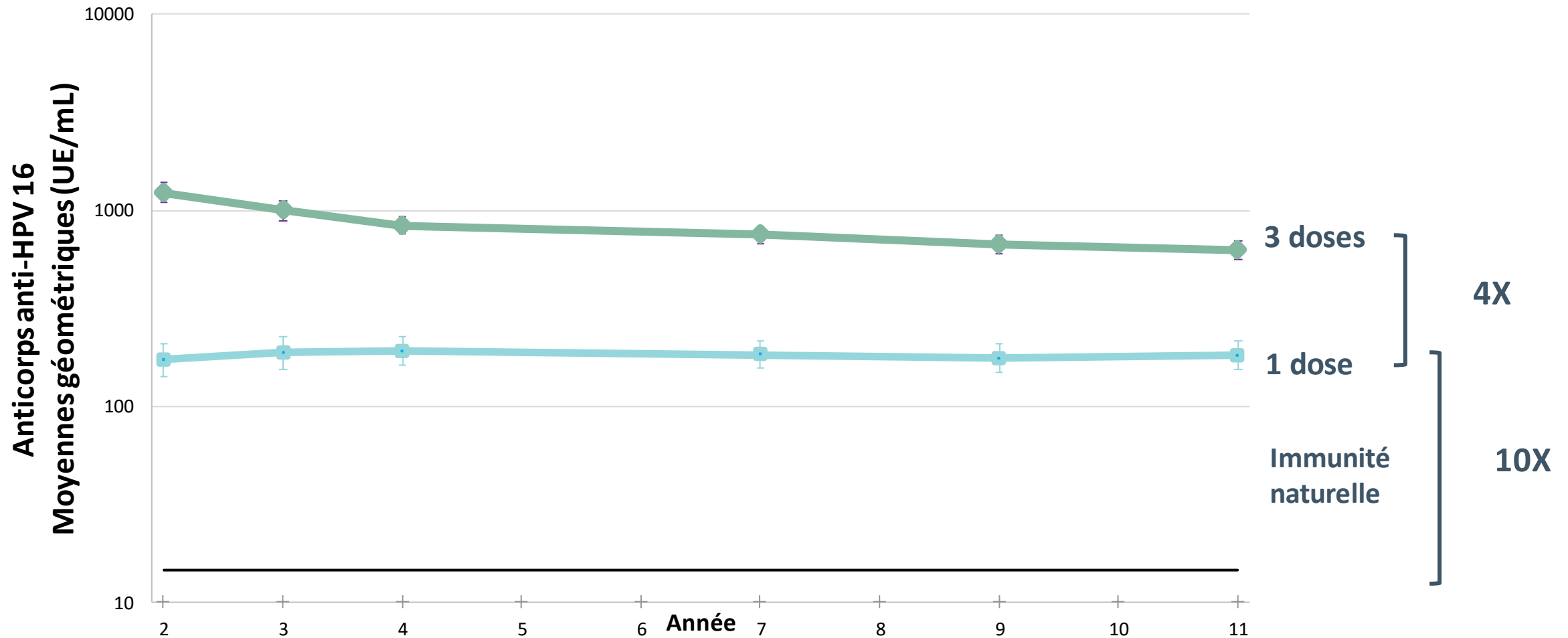
Infections prévalentes > 10 ans après la vaccination (CV)



CV : cohorte vaccinée ; N : nombre de participantes

1. Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, et al. Evaluation of Durability of a Single Dose of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(10):1038-1046. [doi:10.1093/inci/djaa011](https://doi.org/10.1093/inci/djaa011). | 2 Tsang SH, Sampson JN, Schussler J, et al. Durability of Cross-Protection by Different Schedules of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(10):1030-1037. [doi:10.1093/inci/djaa010](https://doi.org/10.1093/inci/djaa010).

Essai Costa Rica HPV Vaccine - Immunogénicité après 11 ans



Niveaux d'anticorps stables pour les HPV-16 et HPV-18 jusqu'à 11 ans après la vaccination, plusieurs fois supérieurs à l'immunité naturelle

Dose unique - Thèmes et questions clés

Plausibilité biologique

Niveau de protection d'une dose unique

La protection par dose unique est-elle semblable à celle des schémas multidoses ?

Durabilité de la protection après une dose unique

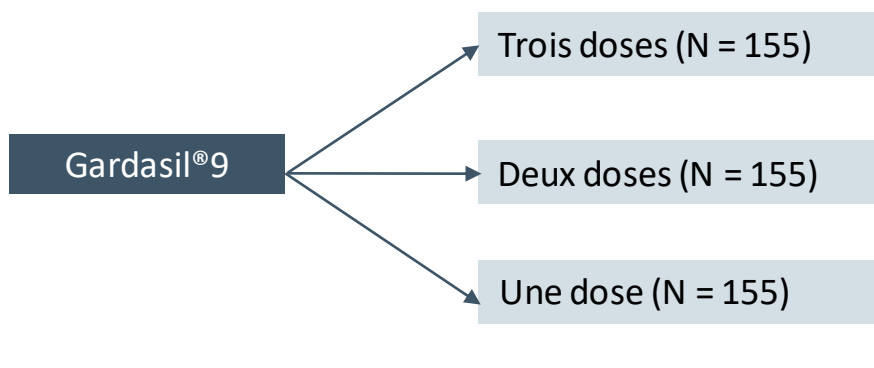
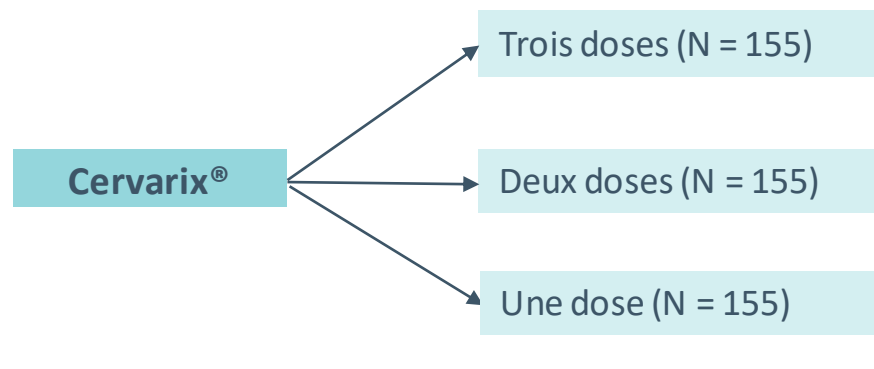
Un schéma à dose unique serait-il applicable à différentes populations ?

- Dans tous les groupes d'âge
- Dans toutes les régions géographiques

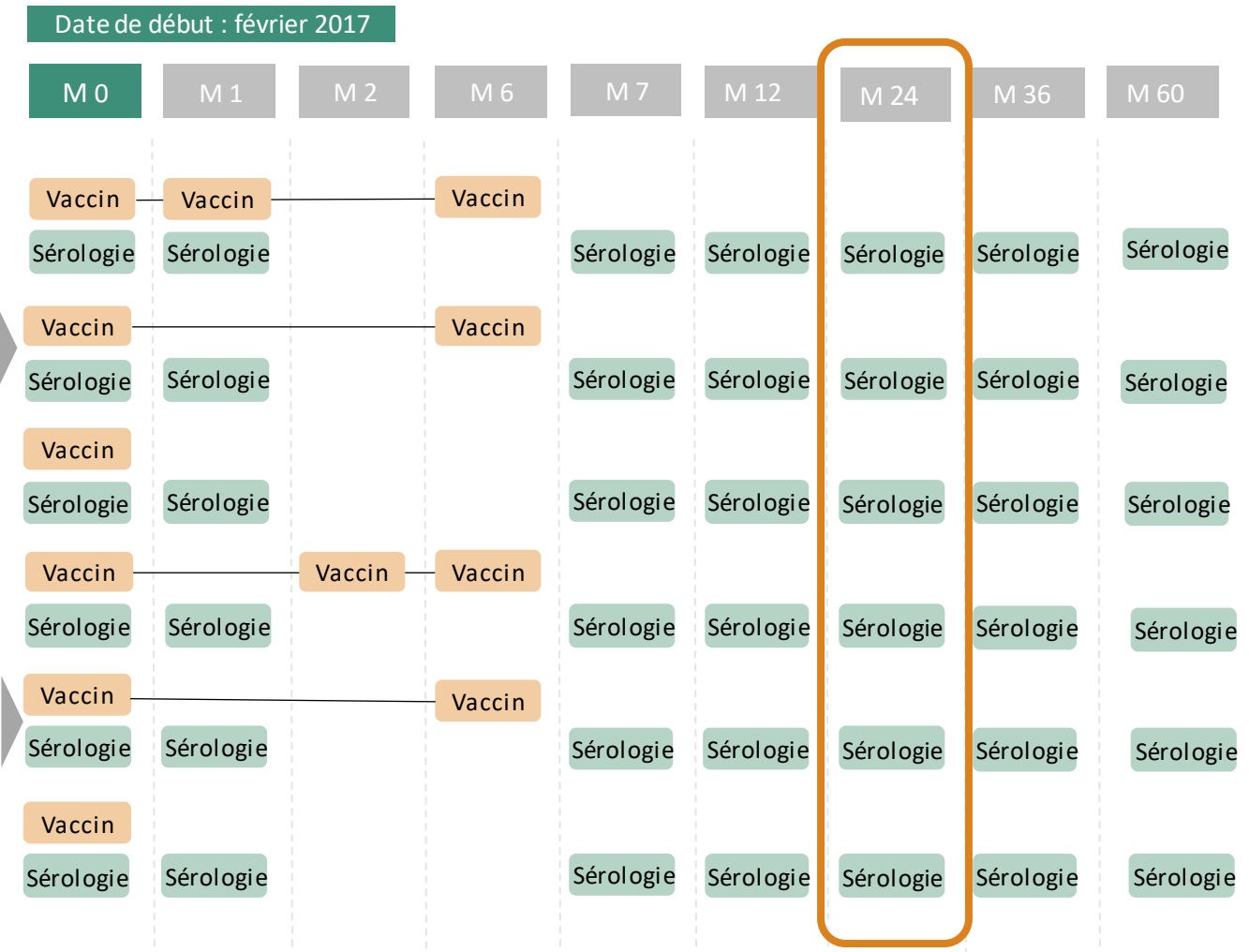
Essai DoRIS - Schéma de l'étude

Filles de 9 à 14 ans N = 930
essai randomisé individuel sans aveugle, avec
6 groupes

Vaccins Groupes



Vaccin Vaccination
Sérologie Prélèvement sanguin pour sérologie



DoRIS : Dose Reduction Immunobridging and Safety ; M : mois ; N : nombre de participantes

Essai DoRIS - Données d'immunogénicité au 24e mois (ATP)

	1 dose		2 doses		3 doses	
	Nombre	Séropositives (%)	Nombre	Séropositives (%)	Nombre	Séropositives (%)
Cervarix[®]						
HPV 16	148	147 (99,3 %)	141	141 (100 %)	141	141 (100 %)
HPV 18	141	139 (98,6 %)	140	140 (100 %)	136	136 (100 %)
Gardasil^{®9}						
HPV 16	145	144 (99,3 %)	141	141 (100 %)	140	140 (100%)
HPV 18	136	133 (97,8 %)	136	136 (100 %)	142	141 (99,3 %)

ATP : cohorte conforme au protocole (sérologie négative et test ADN négatif pour le HPV à l'inclusion)

Non-infériorité de 1 dose par rapport à 2 doses et 3 doses = limite inférieure de l'IC à 95 % pour la différence de TSC > -5 %
 HPV 16 : atteinte pour les deux vaccins
 HPV 18 : non atteinte pour les deux vaccins (LL > -10 mais < -5 %)

ATP : l'accord conforme au protocole ; DoRIS : Dose Reduction Immunobridging and Safety ; IC : intervalle de confiance ; TSC : taux de séroconversion

Watson-Jones D, Changalucha J, Whitworth H, et al. Immunogenicity and Safety Results Comparing Single Dose Human Papillomavirus Vaccine with Two or Three Doses in Tanzanian girls - the DoRIS Randomised Trial. *Lancet*. Preprint posted online March 11, 2022. <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4055429>.

Essai DoRIS - Données d'immunogénicité au 24e mois (ATP)

	1 dose		2 doses		3 doses	
	Nombre	CMG (IC à 95 %) UI/mL	Nombre	CMG (IC à 95 %) UI/mL	Nombre	CMG (IC à 95 %) UI/mL
Cervarix®						
HPV 16	148	23 (20 ; 26)	141	163 (141 ; 188)	141	412 (357 ; 475)
HPV 18	141	10 (9 ; 11)	140	50 (43 ; 58)	136	107 (90 ; 126)
Gardasil®9						
HPV 16	145	14 (12 ; 16)	141	125 (107 ; 146)	140	118 (102 ; 137)
HPV 18	136	6 (5 ; 7)	136	29 (25 ; 35)	142	32 (27 ; 38)

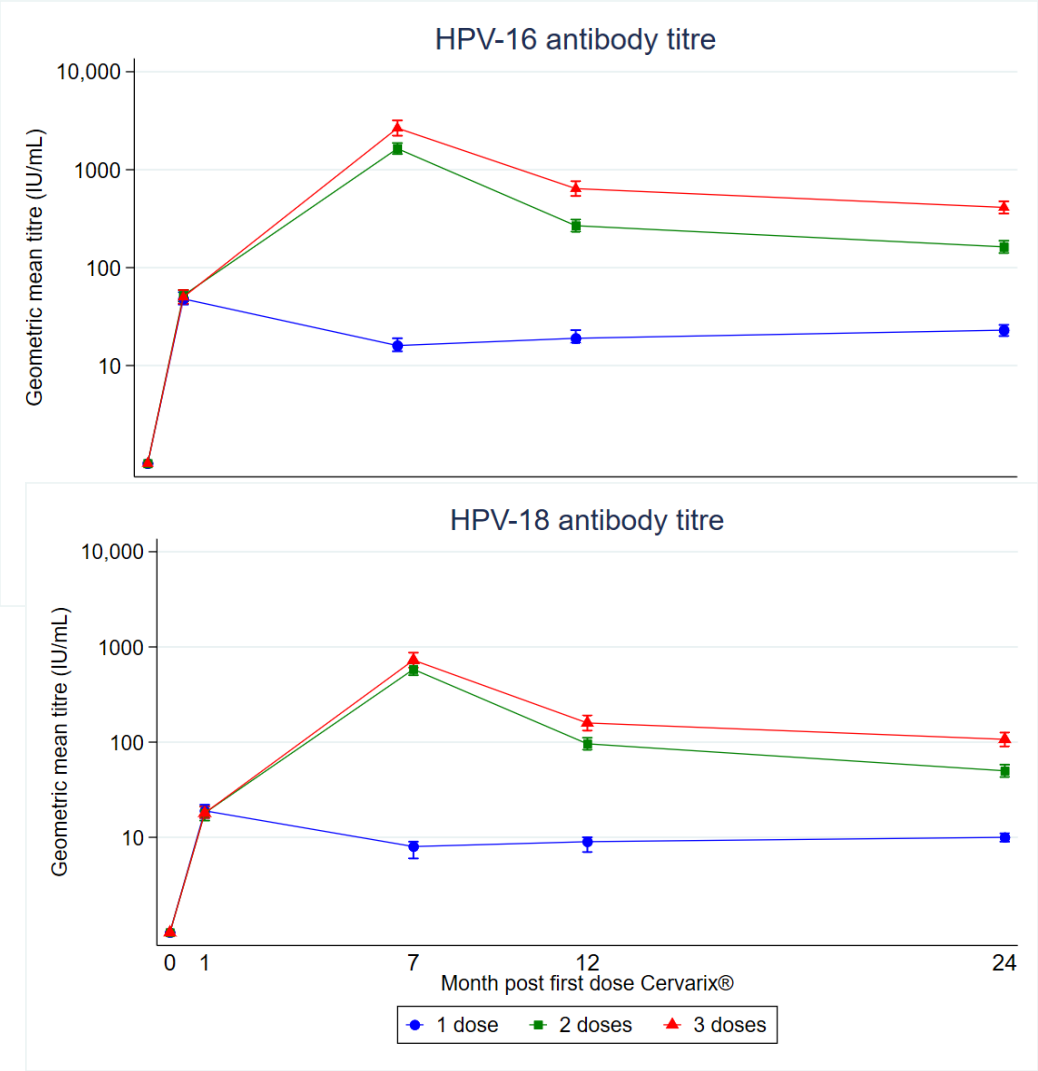
ATP : cohorte conforme au protocole (sérologie négative et test ADN négatif pour le HPV à l'inclusion)

ATP : l'accord conforme au protocole ; CMG : concentrations moyennes géométriques ; IC : intervalle de confiance ; mL : millilitre ; UI : unité internationale

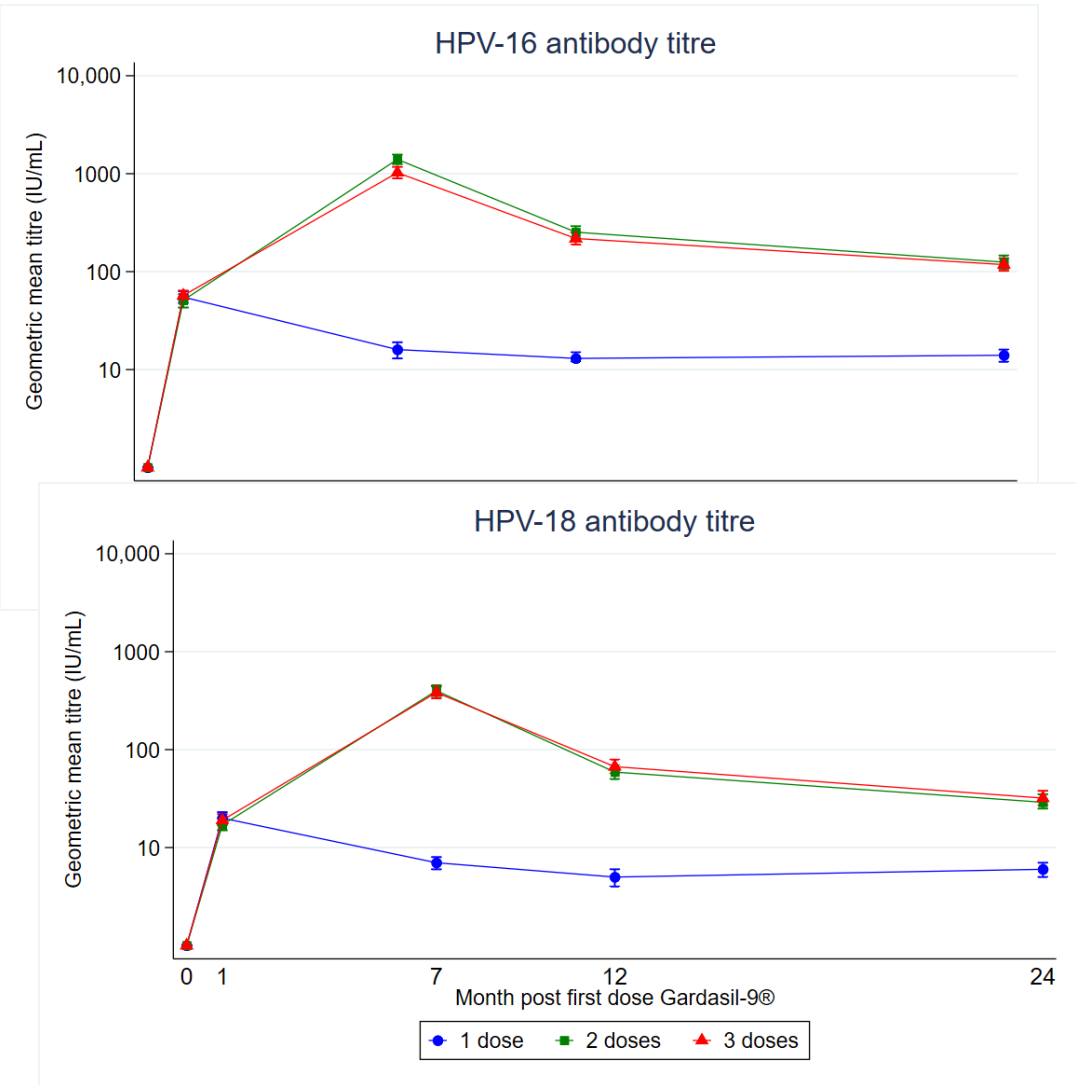
Watson-Jones D, Changalucha J, Whitworth H, et al. Immunogenicity and Safety Results Comparing Single Dose Human Papillomavirus Vaccine with Two or Three Doses in Tanzanian girls - the DoRIS Randomised Trial. *Lancet*. Preprint posted online March 11, 2022. <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4055429>.

Essai DoRIS - Cinétique de la réponse immunitaire

Cervarix®

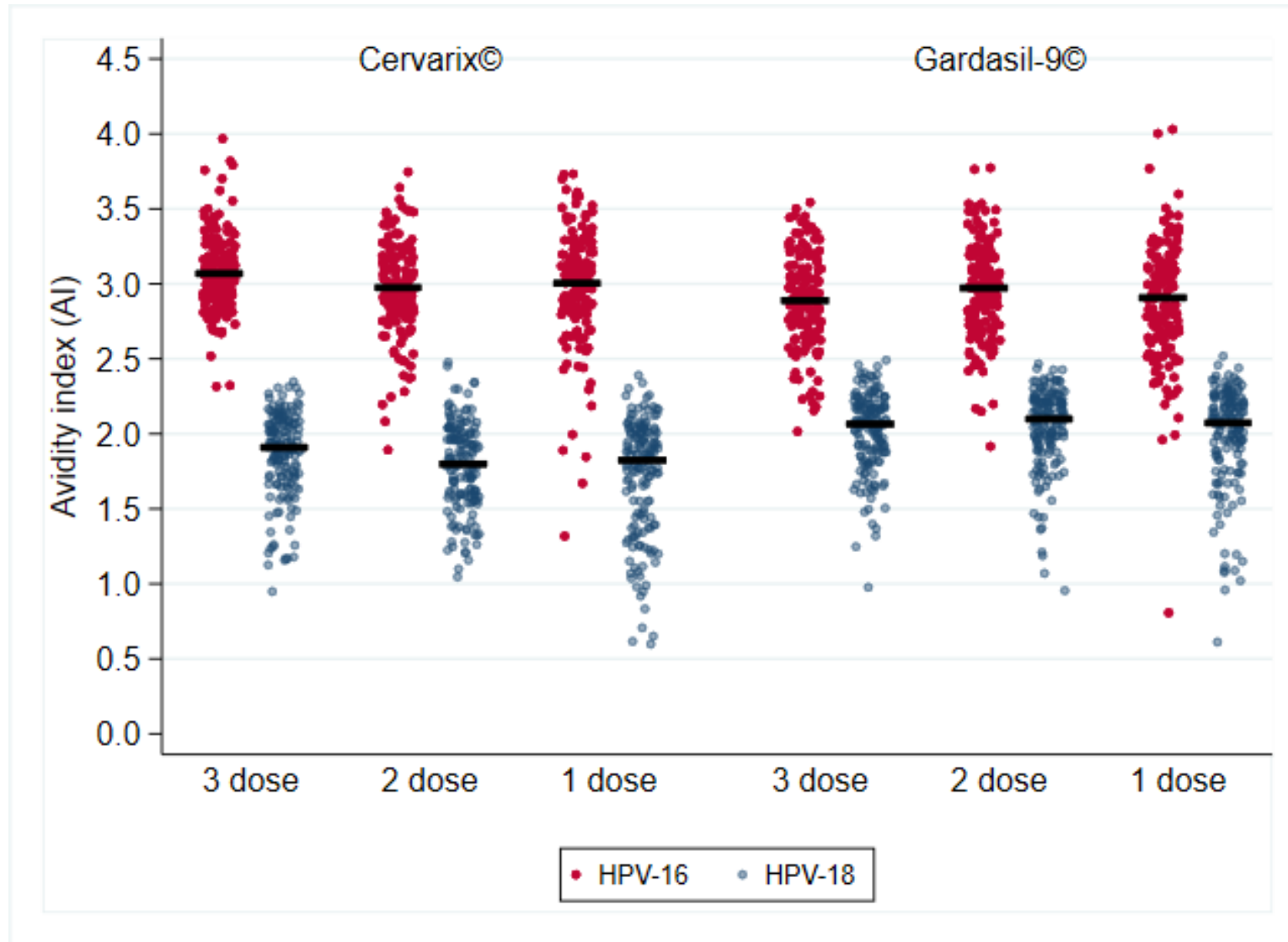


Gardasil®9



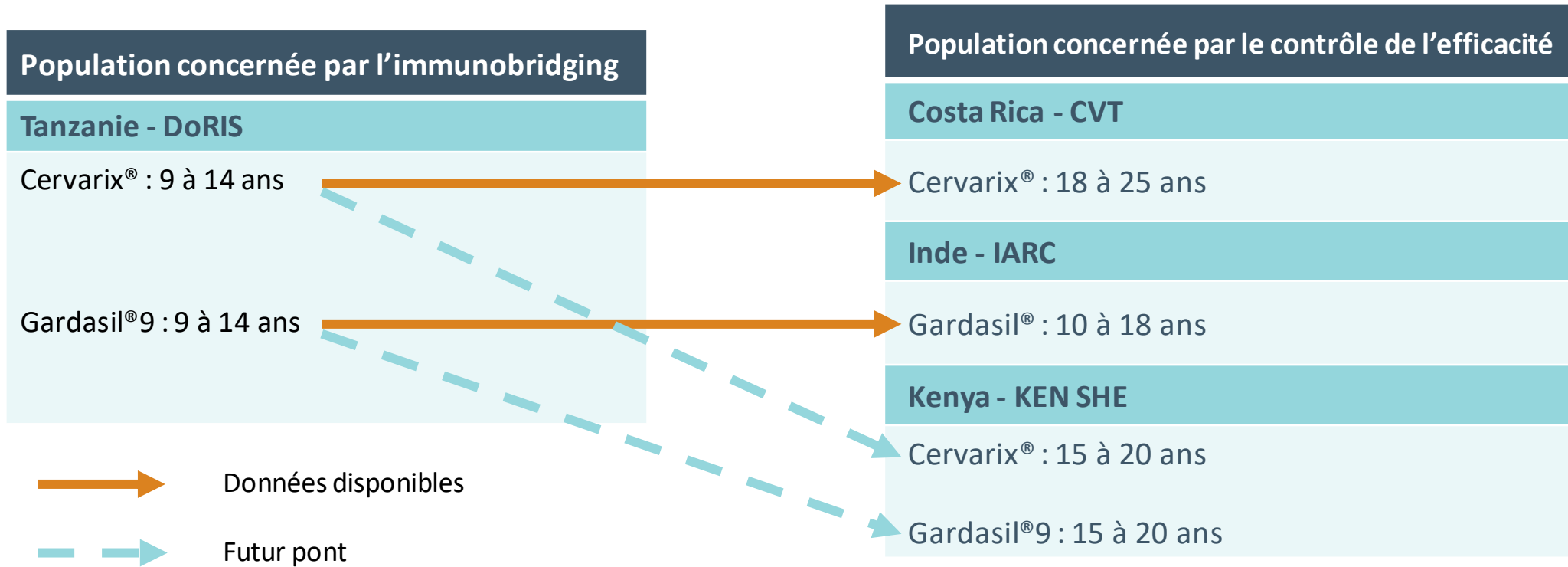
Watson-Jones D, Changalucha J, Whitworth H, et al. Immunogenicity and Safety Results Comparing Single Dose Human Papillomavirus Vaccine with Two or Three Doses in Tanzanian girls - the DoRIS Randomised Trial. *Lancet*. Preprint posted online March 11, 2022. <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4055429>

Essai DoRIS - Indice d'avidité au 24e mois



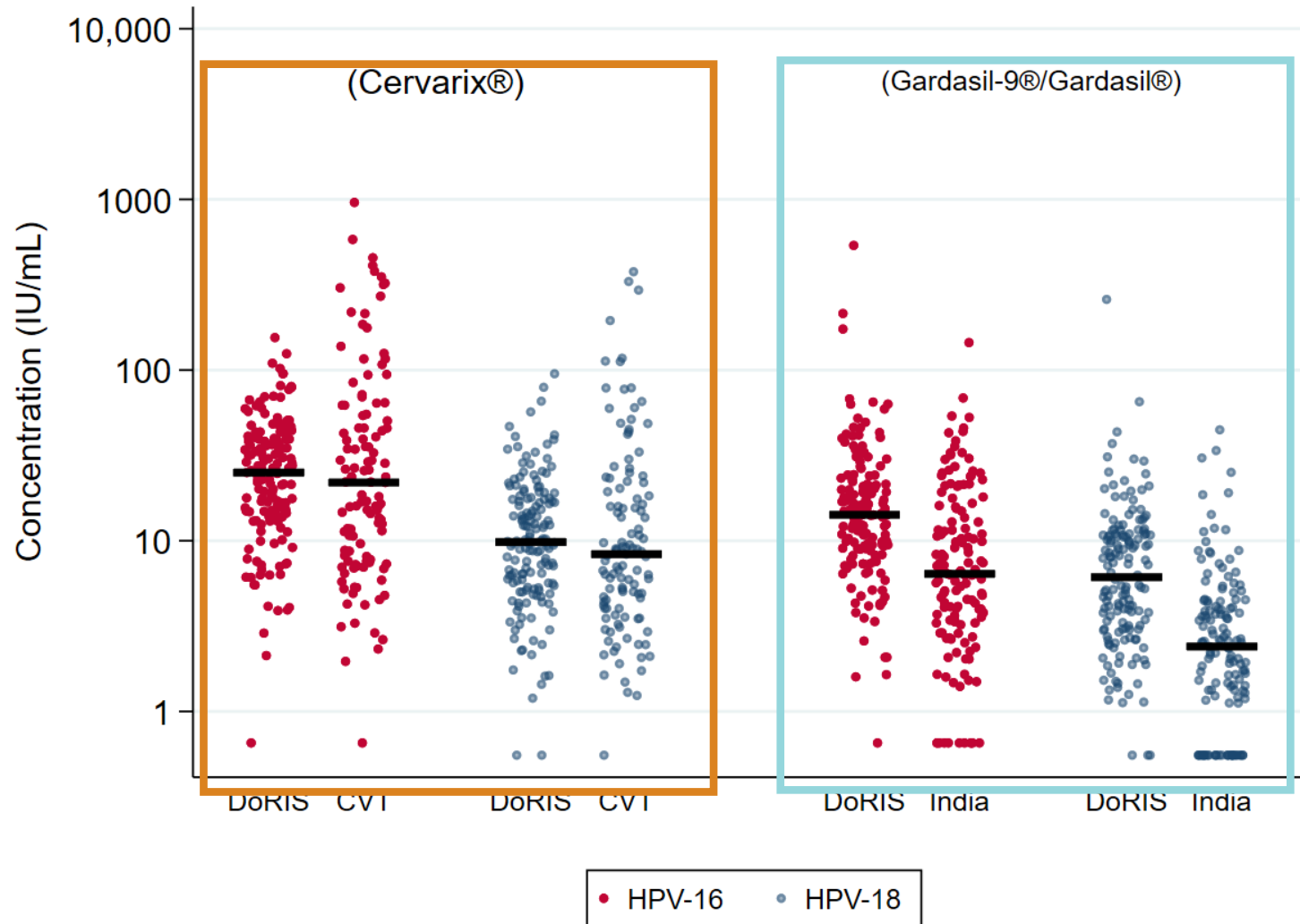
Watson-Jones D, Chagalucha J, Whitworth H, et al. Immunogenicity and Safety Results Comparing Single Dose Human Papillomavirus Vaccine with Two or Three Doses in Tanzanian girls - the DoRIS Randomised Trial. *Lancet*. Preprint posted online March 11, 2022. <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4055429>.

Essai DoRIS - Immunobridging



Objectif principal de l'immunobridging : NI de la GMCHPV 16/18 au 24e mois
Objectif secondaire de l'immunobridging : NI de la séropositivité HPV 16/18 au 24e mois

Essai DoRIS - Immunobridging au 24e mois



Les barres horizontales noires représentent les titres d'anticorps médians

CVT : Costa Rica Vaccine Trial ; DoRIS : Dose Reduction Immunobridging and Safety

Baisley K, Kemp T, Kreimer A, et al. Comparison of Immune Responses after One Dose of HPV Vaccine in a Dose-Reduction HPV Vaccine Trial in Adolescent Girls in Tanzania to the Costa Rica Vaccine and India HPV Vaccine Trials. *SSRN*. Preprint publié en ligne le 11 mars 2022. <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4055429>.

Essai DoRIS - Immunobridging au 24e mois (PPP)

	Nombre	CMG (UI/mL)	Rapport CMG (IC à 95 %)	TSC	Différence de TSC (IC à 95 %)
HPV 16					
DoRIS-Cervarix®	148	22,9	1,30 (1,00 ; 1,68)	147 (99,3 %)	0,4 % (-3,1 ; 5,1)
CVT-Cervarix®	97	17,7		96 (99,0 %)	
DoRIS-Gardasil®9	145	13,7	1,29 (0,91 ; 1,82)*	144 (99,3 %)	6,9 % (2,4 ; 13,1)
Inde-Gardasil®	131	6,7		121 (92,4 %)	
HPV 18					
DoRIS-Cervarix®	141	9,9	1,23 (0,95 ; 1,60)	139 (98,6 %)	-0,4 % (-4,4 ; 4,4)
CVT-Cervarix®	97	8,0		96 (99,0 %)	
DoRIS-Gardasil®9	136	5,7	1,75 (1,22 ; 2,50)*	133 (97,8 %)	21,0 % (13,5 ; 29,5)
Inde-Gardasil®	129	2,2		99 (76,7 %)	

CMG : moyenne géométrique des concentrations ; CVT : Costa Rica Vaccine Trial ; DoRIS : Dose Reduction Immunobridging and Safety ; IC : intervalle de confiance ; mL : millilitre ; TSC : taux de séroconversion ; UI : unité internationale

PPP : sérologie négative à l'inclusion et test ADN pour le HPV (DoRIS et CVT) à l'inclusion pour le type analysé

Rapports GMC et différences de TSC : DoRIS et cohortes historiques *ajusté en fonction de l'âge

Marge de non-infériorité : IC inférieur pour un rapport GMC supérieur à 0,50

Dose unique - Thèmes et questions clés

Plausibilité biologique

Niveau de protection d'une dose unique

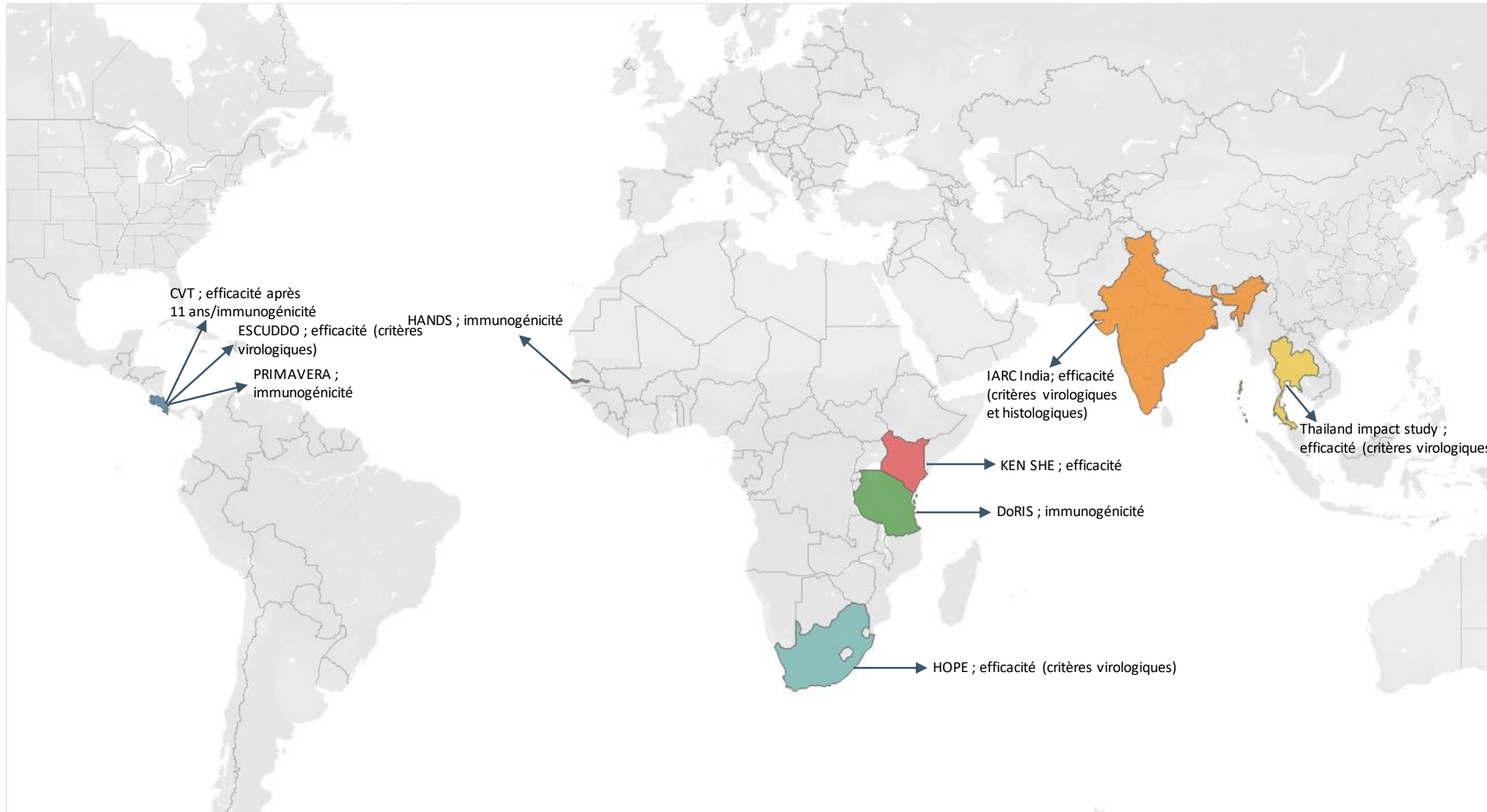
La protection par dose unique est-elle semblable à celle des schémas multidoses ?

Durabilité de la protection après une dose unique

Un schéma à dose unique serait-il applicable à différentes populations ?

- Dans tous les groupes d'âge
- **Dans toutes les régions géographiques**

Localisation des essais cliniques portant sur les vaccins anti-HPV à dose unique



Localisation des essais cliniques

- Costa Rica
- Inde
- Kenya
- Afrique du Sud
- Tanzanie
- Thaïlande
- Gambie

**Résumé des données actuelles
des essais cliniques en faveur de la
vaccination anti-HPV à dose unique**

Conclusions tirées des données disponibles des essais cliniques

- Dans un essai contrôlé randomisé évaluant la vaccination à dose unique par rapport à l'absence de vaccination, une dose unique des vaccins anti-HPV Cervarix® et Gardasil®9 s'est avérée très efficace pour prévenir les infections oncogènes persistantes par les HPV ciblés par les vaccins.
- Il a été démontré qu'une dose unique des vaccins anti-HPV Cervarix® et Gardasil® confère un niveau de protection semblable à celui d'un schéma de vaccination à 3 doses dans la prévention des infections par les HPV 16/18, et ce niveau de protection est maintenu pendant au moins 10 ans après la vaccination.
- L'efficacité d'une dose unique des vaccins anti-HPV Cervarix® et Gardasil®9 chez les filles âgées de 9 à 14 ans n'est pas inférieure à une dose unique dans une cohorte historique au 24e mois après la vaccination (CVT pour Cervarix®, 18 à 25 ans et IARC India pour Gardasil®, 10 à 18 ans).
- La réponse immunitaire après une dose unique des vaccins anti-HPV Cervarix® ou Gardasil® est plus faible qu'après des schémas multidoses, mais reste stable pendant au moins 10 ans après la vaccination.
- Des données sur l'administration d'une dose unique ont été générées dans différentes régions du monde, notamment chez des filles et des jeunes femmes africaines.

Principaux points à retenir des essais cliniques en cours

Principaux points à retenir tirés des données existantes sur la vaccination à dose unique

- Un essai contrôlé randomisé portant sur des femmes âgées de 15 à 20 ans (KEN SHE) a montré qu'une dose unique de Cervarix® et Gardasil®9 était très efficace pour prévenir les infections par les HPV.
- La réponse immunitaire 24 mois après la vaccination d'une dose unique de Cervarix® ou de Gardasil®9 chez les filles de 9 à 14 ans n'est pas inférieure à celle des cohortes historiques pour lesquelles l'efficacité d'une dose unique a été démontrée (CVT pour Cervarix®, 18 à 25 ans et IARC-Inde pour Gardasil®, 10 à 18 ans).
- Il a été démontré qu'une dose unique de Cervarix® ou de Gardasil® confère un niveau de protection semblable à celui d'un schéma de vaccination à trois doses dans des études cliniques d'observation de haute qualité (IARC-Inde, CVT) pendant au moins dix ans après la vaccination.

Données sur l'efficacité d'une dose unique issues d'essais cliniques

Étude	Objectifs	% d'EV (IC à 95 %)	Référence
KEN SHE 18 M Cervarix® Gardasil®9 Gardasil®9	Infections persistantes depuis ≥ 4 M HPV 16/18 HPV 16/18 HPV 16/18/31/35/45/52/58	97,5 (81,6 ; 99,7) 97,5 (81,7 ; 99,7) 88,9 (68,5 ; 96,1)	Barnabas R., NEJM Evidence 2022 doi: 10.1056/EVIDoa2100056
IARC Inde 10e année Gardasil®	Infections persistantes depuis ≥ 10 M HPV 16/18	95,4 (85,0 ; 99,9)	Basu P., Lancet Oncol 2022 doi:10.1016/S1470- 2045(21)00453-8
CVT - 9e ou 11e année Cervarix®	Prévalence des HPV 16/18	82,1 (40,2 ; 97,0)	Kreimer A., JNCI J Natl Cancer Inst 2020 doi:10.1093/jnci/djaa011

IARC : International Agency for Research on Cancer ; CVT : Costa Rica Vaccine Trial ; EV : efficacité du vaccin ; IC : intervalle de confiance ; KEN SHE : KENya Single-dose HPV-vaccine Efficacy ; M : mois

Données sur l'immunogénicité d'une dose unique issues d'essais cliniques

Étude	Objectifs	Résultats	Référence
DoRIS 24 M Cervarix [®] Gardasil [®] 9	Immunobridging CVT IARC India	NI atteinte NI atteinte	Watson-Jones D., Lancet 2022 (<i>preprint</i>). https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4055429
IARC Inde - 4e année Gardasil [®]	Persistence	Réponse maintenue	Sankaranarayanan Vaccine 36 (2018) 4783-4791
CVT - 11e année Cervarix [®]	Persistence	Réponse maintenue	Kreimer A., JNCI J Natl Cancer Inst 2020 doi:10.1093/jnci/djaa011

IARC : International Agency for Research on Cancer ; CVT : Costa Rica Vaccine Trial ; DoRIS : Dose Reduction Immunobridging and Safety ; M : mois ; NI : non-infériorité

Données probantes issues d'études observationnelles

Études d'observationnelles - Efficacité

Un examen systématique mené jusqu'en septembre 2021 a inclus des études sur l'efficacité des vaccins anti-HPV en fonction du nombre de doses.

Résultats de 35 études dans 12 pays :

Infections par les HPV [9] ; condylomes [10] ; anomalies cervicales [16]

- La plupart des études ont constaté que l'efficacité la plus élevée était obtenue avec 3 doses, puis avec 2 doses, et enfin avec une dose.
- De nombreuses études sont biaisées, la plupart entraînant une efficacité apparemment plus faible avec moins de doses.
- Dans certaines études, les estimations de l'efficacité sont plus élevées et les différences entre les groupes de dose sont moindres lorsque les analyses sont limitées à un âge plus jeune au moment de la vaccination ou lorsque la période tampon est plus longue.
- Des études plus récentes portant sur des personnes vaccinées plus jeunes ou des analyses stratifiées en fonction de l'âge au moment de la vaccination ont révélé une efficacité élevée avec une dose ou une efficacité similaire avec une, deux ou trois doses.

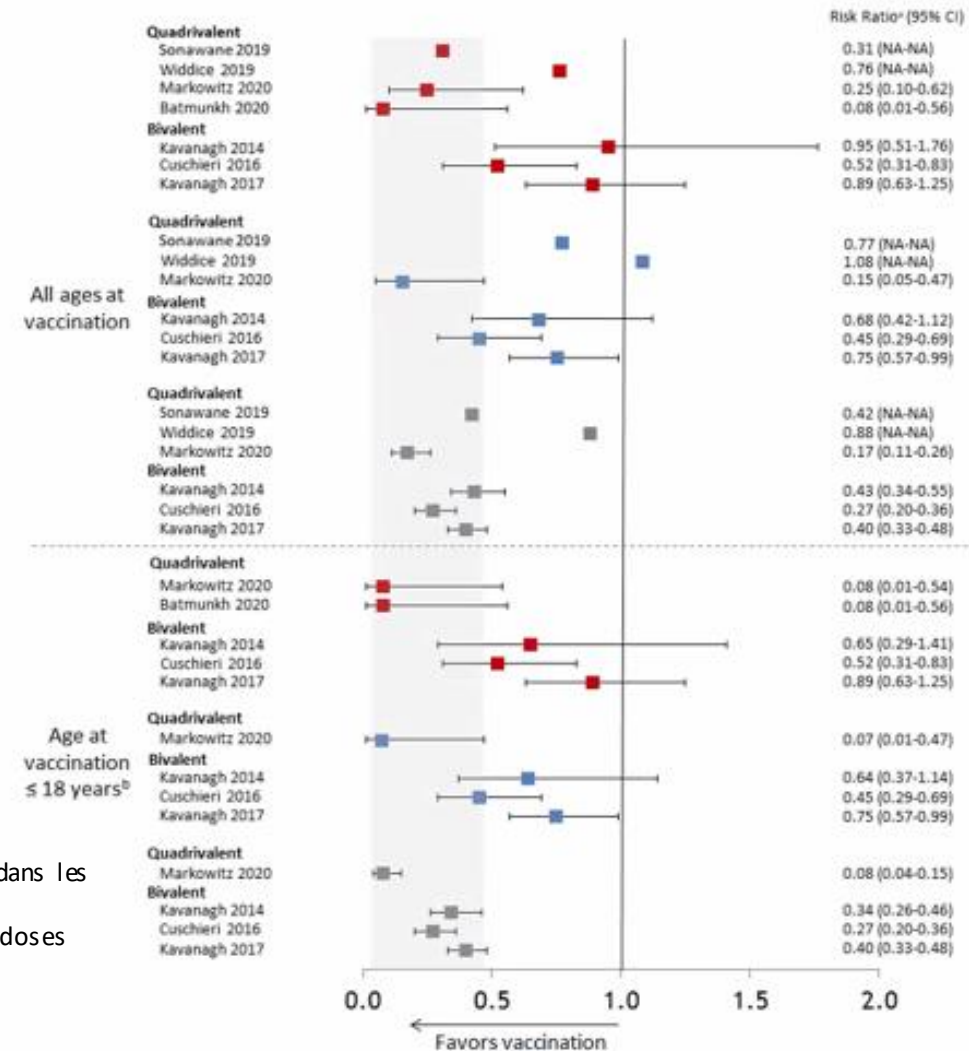
Études d'observationnelles - Efficacité contre les infections par les HPV

Revue systématique de la littérature : efficacité contre les infections ciblées par les vaccins

par nombre de doses dans l'ensemble et âge (≤ 18 ans au moment de la vaccination ou tous les âges)



- Le risque relatif comprend une variété de mesures différentes utilisées dans les études
- La zone grise indique la plage des IC des études publiées pour l'efficacité de 3 doses chez les filles âgées de 18 ans ou moins lors de la vaccination



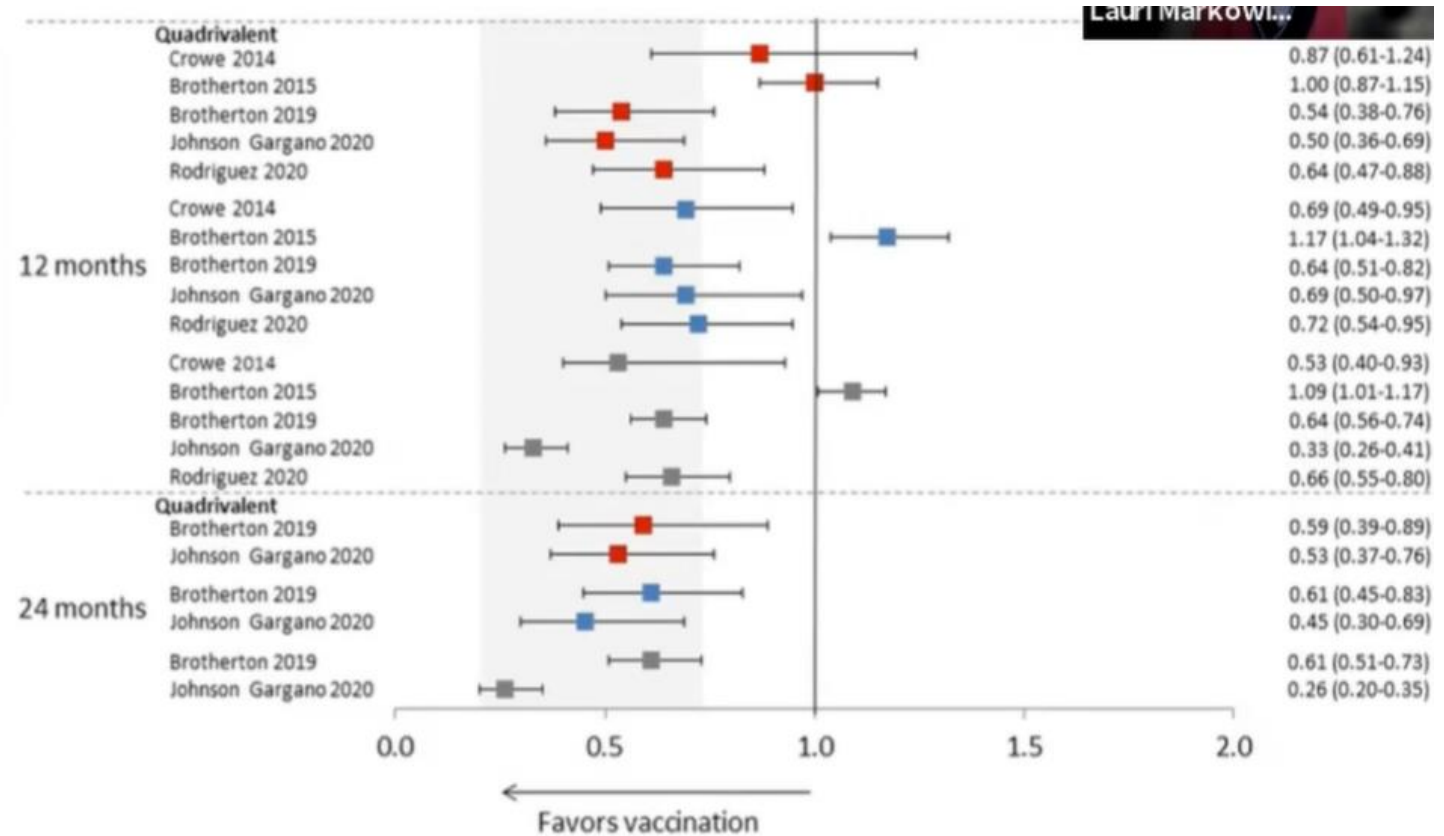
IC : intervalle de confiance

Markowitz, L, Présentation à la conférence IPV, 2021 [présentation virtuelle].

Études d'observationnelles - Efficacité contre les lésions du col de l'utérus de haut grade

Efficacité contre les CIN2+ par nombre de doses et durée de la période tampon

- 1 dose
- 2 doses
- 3 doses



Le risque relatif comprend une variété de mesures différentes utilisées dans les études. La zone grise indique la plage des IC des études publiées pour l'efficacité de 3 doses utilisant la période tampon la plus longue.

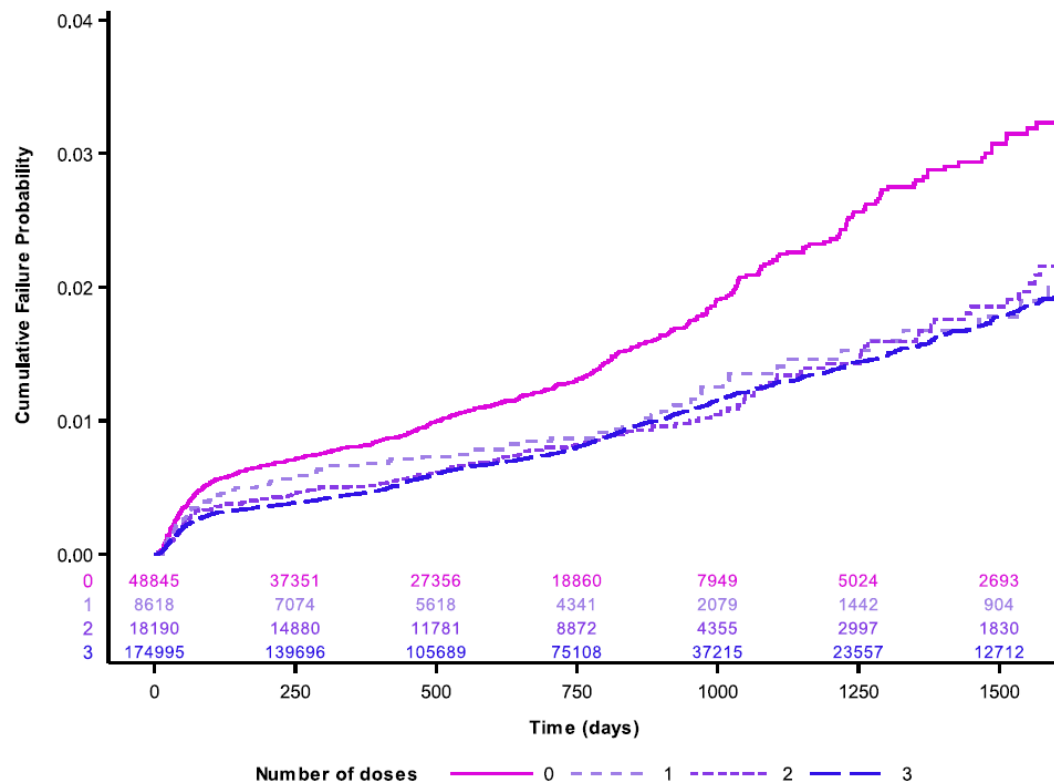
CIN2+ : néoplasie cervicale intra-épithéliale de grade 2+ ; IC : intervalle de confiance

Markowitz, L, Présentation à la conférence IPVC, 2021 [présentation virtuelle].

Protection contre les lésions du col de l'utérus de haut grade après une dose unique de 4vHPV

Analyse de cohorte nationale - Australie

Graphique de probabilité d'échec cumulatif pour CIN2/AIS+ parmi 250 648 femmes testées



Risque relatif pour
1 dose par rapport
à 3 doses : 1,01
(IC à 95 % ; 0,81-1,26)

Une dose unique avait une efficacité comparable à celle de deux ou trois doses pour prévenir des lésions à haut grade dans un contexte de couverture élevée chez les femmes vaccinées ≤ 15 ans

AIS : adénocarcinome in situ ; CIN : néoplasie cervicale intra-épithéliale ; IC : intervalle de confiance

Brotherton JM, Budd A, Rompotis C, et al. Is one dose of human papillomavirus vaccine as effective as three?: A national cohort analysis. *Papillomavirus Res.* 2019;8:100177. doi:10.1016/j.pvr.2019.100177.

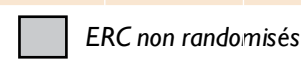
**Prochains résultats des essais
cliniques en cours**

Nom de l'étude (pays)	Type de données	Vaccin(s)	Brève description	2020	2021					2022				2023				2024				2025	2026
				T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4			
DoRIS Tanzanie	Immunogénicité	HPV2 et HPV9	Filles de 9 à 14 ans randomisées pour recevoir 1, 2 ou 3 doses de HPV2 ou de HPV9, N = 155 dans chaque groupe				★ 24 mois			★ 36 mois						★ 60 mois							
KEN SHE Kenya	Efficacité (critères virologiques)	HPV2 et HPV9 vs MenACWY (HPV retardé)	Filles de 15 à 20 ans randomisées pour recevoir 1 dose de HPV2, HPV9 ou MenACWY ; N = 750 dans chaque groupe ; 2e dose retardée prévue				★ 18 mois										★ Analyse finale						
HANDS Gambie	Immunogénicité	HPV9	Filles de 4 à 8 ans randomisées pour recevoir 1 ou 2 doses ; jeunes femmes de 15 à 26 ans ayant reçu 3 doses ; N = 344 dans chaque groupe									★ 24 mois				★ 36 mois							
Primavera Costa Rica	Immunogénicité	HPV2 et HPV4	Filles de 10 à 13 ans ayant reçu 1 dose de HPV2 ; immunobridging avec des femmes de 18 à 25 ans ayant reçu 3 doses de HPV4 ; N = 520 dans chaque groupe							★ 24 mois				★ 36 mois									
ESCUDDO Costa Rica	Efficacité (critères virologiques)	HPV2 et HPV9	Filles de 12 à 16 ans randomisées pour recevoir 1 ou 2 doses de HPV2 ou de HPV9 ; N = 5 000 dans chaque groupe														★ 48 mois		★ Données finales				
IARC India Inde	Efficacité (critères virologiques et histologiques)	HPV4	Filles de 10 à 18 ans ayant reçu 1, 2 ou 3 doses de HPV4, N = 17 586, 1 dose N = 4 980			★ IP chez ~2 500 DU								★ IP chez + de 3 500 DU ; CIN 2+ chez + de 1 500 DU						★ IP chez ~4 000 DU	★ CIN 2+ chez + de 3 500 DU / testées		
CVT Costa Rica	Efficacité pendant 11 ans / immunogénicité	HPV2 vs témoin	Femmes de 18 à 25 ans ayant reçu 1, 2 ou 3 doses de HPV2, N = 3 727, 1 dose N = 196								★ Immuno après 14/16 ans										★ Immuno après 20 ans		
Thailand impact study Thaïlande	Efficacité (critères virologiques)	HPV2	Filles de 13 ans recevant 1 ou 2 doses ; N = ~8 000 dans chaque groupe enquêtes de prévalence des filles en 10 ^{ième} et 12 ^{ième} années scolaires de 15 et 17 ans ; N = 2 400 de chaque âge x 2 provinces				★ Année 2							★ Année 4									
HOPE Afrique du Sud	Efficacité (critères virologiques)	HPV2	Filles de 17 et 18 ans enquêtes de prévalence : non vaccinées (17 et 18 ans), 1 dose de rattrapage (15 et 16 ans) et 2 doses de routine (9 ans) ; N ≥ 3 260						★ 1 dose									★ 2 doses					

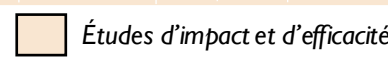
CIN : néoplasie cervicale intra-épithéliale ; DU : dose unique ; ERC : essai randomisé et contrôlé ; immuno : immunogénicité ; IP : infections persistantes ; MenACWY : méningocoque ACWY ; N : nombre



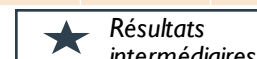
ERC



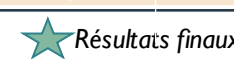
ERC non randomisés



Études d'impact et d'efficacité



Résultats intermédiaires



Résultats finaux

Données sur l'efficacité contre les infections persistantes par les HPV - Futur

Étude/conception	Objectifs principaux/calendrier
<p>KEN SHE, Kenya Prospective, en aveugle, randomisée Femmes de 15 à 20 ans N = 2 250 dans 3 groupes : Cervarix® ; Gardasil®9 ; vaccination retardée</p>	<p>Efficacité du vaccin à 18 mois et à la fin de l'étude <u>Données attendues</u> : Analyse finale en 2024</p>
<p>Essai ESCUDDO, Costa Rica Femmes de 12 à 16 ans 4 groupes : 1 ou 2 doses de Cervarix® ; 1 ou 2 doses de Gardasil®9 ; (N = 5 000/groupe) Enquête Epi : 4 000 femmes de 17 à 20 ans</p>	<p>Non-infériorité des schémas à 1 ou 2 doses Efficacité du vaccin dans chaque groupe par rapport aux femmes non vaccinées Analyse intérimaire 4 ans après la vaccination Analyse finale 5 ans après la vaccination <u>Données attendues</u> : Données du M 48 au T3 2024 ; données finales au T3 2025</p>
<p>IARC, Inde Suivi d'un ERC comparant l'efficacité de 2 ou 3 doses après la suspension de Gardasil® Femmes de 10 à 18 ans (~5 000 sujets ont reçu une dose unique)</p>	<p>Efficacité du vaccin (critères virologiques et histopathologiques) pour les schémas à 1, 2 et 3 doses jusqu'à 15 ans après la vaccination <u>Données attendues</u> : Données de la 15e année en 2026</p>

IARC : Centre international de recherche sur le cancer ; DoRIS : Dose Reduction Immunobridging and Safety ; ERC : essai randomisé et contrôlé ; KEN SHE : KENya Single-dose HPV-vaccine Efficacy ; M : mois ; N : nombre de participantes

Données sur l'efficacité

Étude/conception	Objectifs principaux/calendrier
<p>Essai sur l'impact en Thaïlande Enquêtes transversales auprès de filles de 15 ans (N ~ 2 600) et de 17 ans (N ~ 2 000) Filles < 15 ans ; Cervarix® 1 ou 2 doses</p>	<p>Efficacité d'une dose unique de 2vHPV après 2 et 4 ans par rapport aux élèves non vaccinées du même âge Efficacité de la dose unique par rapport aux schémas à 2 doses en termes de réduction de la prévalence des HPV ciblés par le vaccin après 4 ans Données attendues : Données de la 2e année au T2 2022, données de la 4e année au T3 2023</p>
<p>Essai HOPE, Afrique du Sud Enquêtes transversales répétées chez les filles de 17 et 18 ans N ≥ 3 260 Filles ; Cervarix®</p>	<p>Impact sur la population du <u>schéma vaccinal national à 2 doses</u> (administrées à 9 ans) pour la protection contre les infections par les HPV 16 et 18 Impact sur la population du <u>schéma vaccinal à dose unique</u> (projet de démonstration chez les écolières de 15 ans) pour la protection contre les infections par les HPV 16 et 18 Déterminer si le statut d'infection par le VIH a une incidence sur l'efficacité des vaccins anti-HPV Données attendues : Données sur le schéma à dose unique au T1 2022 ; données sur le schéma à 2 doses au T3 2024</p>

HOPE : HPV One and two dose Population Effectiveness ; N : nombre de participantes

Données sur l'immunogénicité

Étude/conception	Objectifs principaux/calendrier
<p>DoRIS, Tanzanie Randomisée, sans aveugle Filles de 9 à 14 ans ; N = 930 dans 6 groupes : 1, 2, ou 3 doses de Cervarix® de Gardasil®9</p>	<p>Non-infériorité immunologique de 1 dose par rapport à 2 ou 3 doses (séropositivité) au M 24 Non-infériorité immunologique de 1 dose par rapport aux témoins historiques de 10 à 25 ans (CMG) au M 24 (immunobridging avec CVT, IARC India et ESCUDDO) Persistance de la réaction immunitaire au M 36 pour les schémas à 1, 2 et 3 doses</p> <p><u>Données attendues</u> : Pour le M 36 au T3 2022 ; pour le M 60 en 2024</p>
<p>Essai Primavera, Costa Rica Femmes ; 2 groupes (520 dans chaque groupe) : 1 dose de Cervarix® chez les filles de 9 à 14 ans ; 3 doses de Gardasil® chez les femmes de 18 à 25 ans</p>	<p>Non-infériorité de 1 dose de Cervarix® chez les filles de 9 à 14 ans par rapport à 3 doses de Gardasil® chez les femmes de 18 à 25 ans (population concernée par le contrôle de l'efficacité)</p> <p><u>Données attendues</u> : Données du M 24 au T4 2022 ; données du M 36 au T4 2023</p>

IARC : International Agency for Research on Cancer ; CVT : Costa Rica Vaccine Trial ; DoRIS : Dose Reduction Immunobridging and Safety ; DU : dose unique ; M : mois ; N : nombre de participantes ; NI : non-infériorité ; TMG ; titre moyen géométrique

Données sur l'immunogénicité

Étude/conception	Objectifs principaux/calendrier
<p>Extension de l'essai CVT, Costa Rica Femmes de 18 à 25 ans ; Cervarix® N = 3 727 (196 DU)</p>	<p>Persistance de la réaction immunitaire pendant 20 ans après la vaccination (1, 2 et 3 doses)</p> <p><u>Données attendues</u> : 14e et 16e années au T4 2022 ; 20e année en 2026</p>
<p>Essai HANDS*, Gambie Filles et femmes ; Gardasil®9 ; 5 groupes (344 dans chaque groupe) : 1 ou 2 doses de 4 à 8 ans ; 1 ou 2 doses de 9 à 14 ans ; 3 doses de 15 à 26 ans</p>	<p>Non-infériorité de 2 doses chez les filles de 4 à 8 ans par rapport à 3 doses chez les femmes de 15 à 26 ans (TMG) Comparaison de 1 dose chez les filles de 4 à 8 ans à 3 doses chez les femmes de 15 à 26 ans (TMG) Non-infériorité de 2 doses chez les filles de 9 à 14 ans par rapport à 3 doses chez les femmes de 15 à 26 ans (TMG)</p> <p><u>Données attendues</u> : Données du M 24 au T2 2023 ; données du M 36 au T2 2024</p>

CVT : Costa Rica Vaccine Trial ; DU : dose unique ; M : mois ; N : nombre de participantes ; TMG : titre moyen géométrique

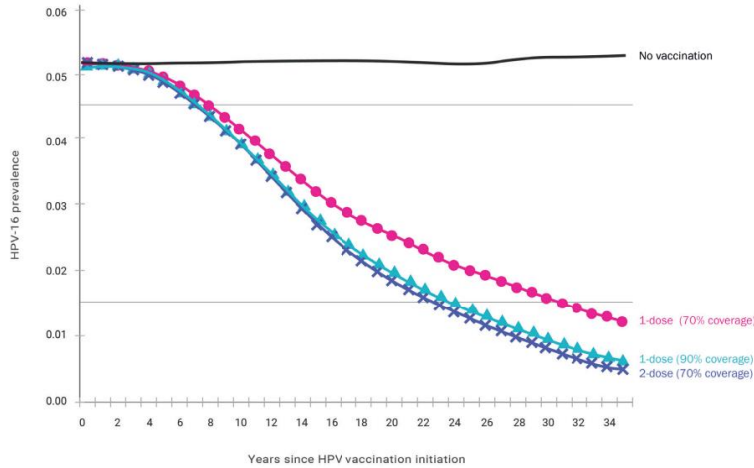
Données probantes de modélisation

Modélisation de la vaccination à dose unique

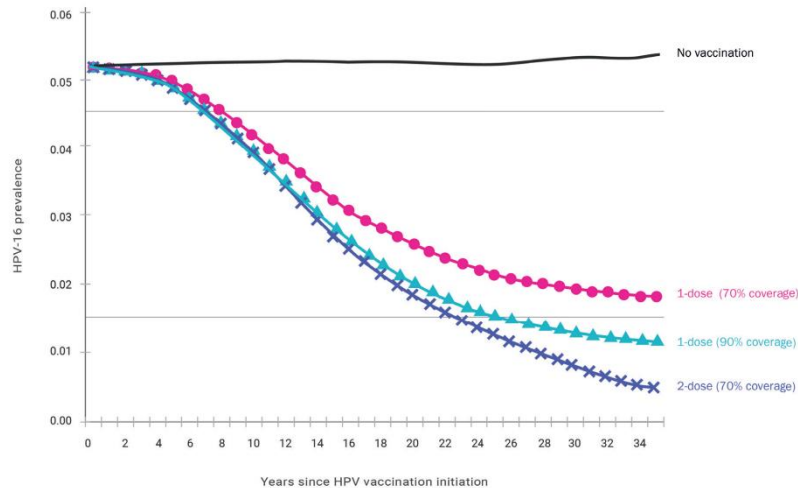
- L'histoire naturelle du HPV prend des décennies, de l'infection à la carcinogenèse cervicale.
- Les études empiriques reposent sur des mesures de substitution de l'efficacité du vaccin (infections ou lésions associées aux HPV).
- En simulant la charge de morbidité des HPV dans les populations, les modèles mathématiques peuvent faire des projections sur les résultats sanitaires et économiques à plus long terme (cas de cancer et décès évités, années de vie gagnées, années de vie corrigées de l'incapacité [AVCI] et coûts évités) selon différents scénarios concernant l'efficacité et la durée du vaccin :
 - évaluer les impacts sanitaires et épidémiologiques
 - les impacts budgétaires
 - le rapport coût-efficacité
 - les meilleures stratégies de vaccination dans différents environnements

Avantage pour la population d'un schéma à dose unique

Prévalence du HPV 16 projetée par modélisation dans le temps, 1 dose sans baisse de l'efficacité



Prévalence du HPV 16 projetée par modélisation dans le temps, 1 dose sans baisse de l'efficacité après 15 ans



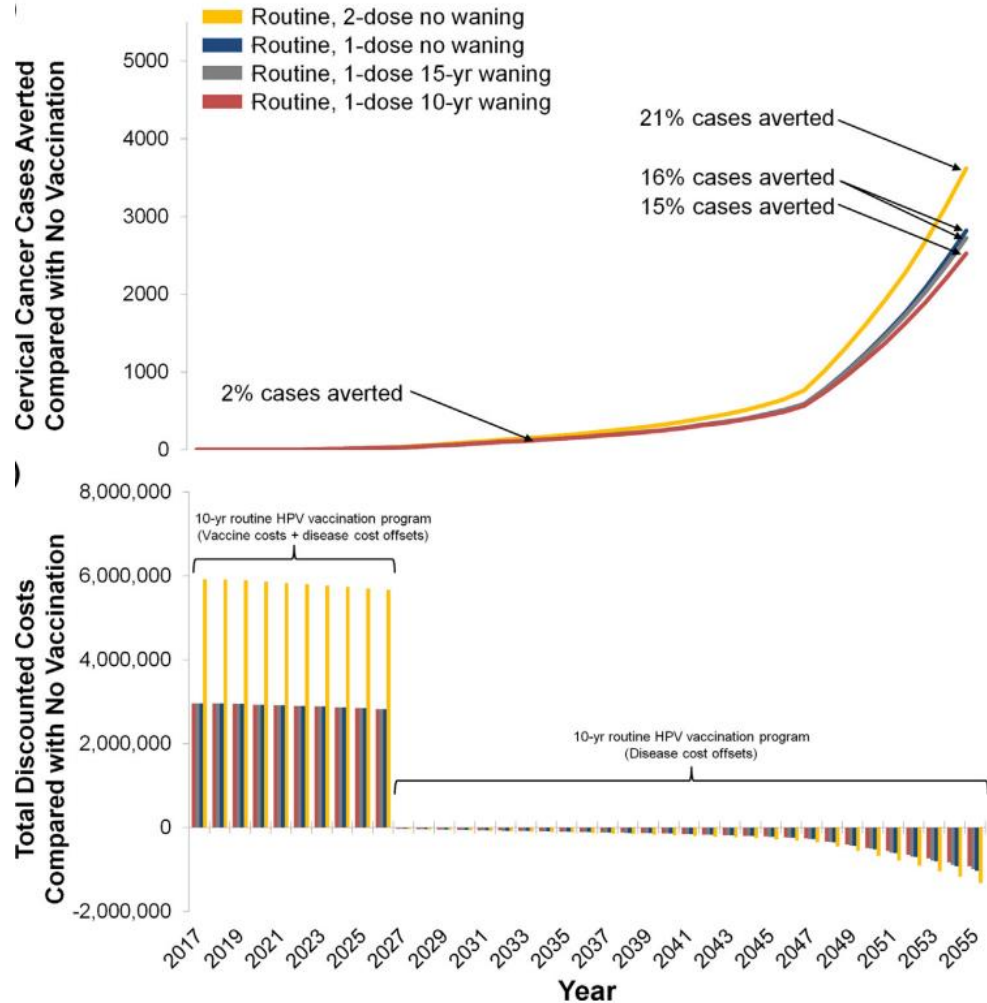
Question : Quel est l'impact épidémiologique de la vaccination à dose unique selon diverses hypothèses de durée de protection et de couverture ?

Modèles : Modèle dynamique des infections par les HPV 16 et 18

Hypothèses : Vaccination de routine des filles ; efficacité de 80 % de la dose unique/3 scénarios de durée de protection; efficacité de 100 % à vie avec 2 doses

Message clé : La vaccination à dose unique peut réduire considérablement la prévalence du HPV 16 dans la population au fil du temps, même si la protection conférée par une dose n'est pas permanente. L'augmentation de la couverture vaccinale à une dose peut compenser une baisse potentielle de l'efficacité ou de la durée de protection conférée par une vaccination à dose unique.

Avantages sanitaires à long terme et rapport coût-efficacité d'un schéma à dose unique



Question : Quels sont les effets sanitaires et économiques à long terme de la vaccination anti-HPV de routine à dose unique par rapport à l'absence de vaccination et au schéma de vaccination anti-HPV à deux doses dans un pays éligible à GAVI ?

Modèles : Approche de modélisation hybride à trois niveaux/Harvard

Hypothèses : Efficacité de 80 % de la dose unique/3 scénarios de durée de protection;

2 doses : efficacité de 100 % à vie

Message clé : La vaccination anti-HPV à dose unique permet de réaliser des économies par rapport à l'absence de vaccination, et pourrait être rentable par rapport à la vaccination à deux doses, si la protection est durable et si une couverture plus élevée peut être obtenue.

Avantages sanitaires à long terme et rapport coût-efficacité d'un schéma à dose unique

Question : Un schéma à dose unique fournirait-il une protection suffisante et serait-il rentable par rapport à un schéma à deux doses ?

Modèles : Approche de modélisation comparative avec 3 plateformes de modélisation (PHE, Harvard, HPV-ADVISE) dans 192 pays

Hypothèses : Efficacité de 80 %/à vie ou efficacité de 100 %/protection de 20 ou 30 ans ; 2 doses : 100 % d'efficacité/à vie

Couverture de 80 % ; filles de 10 ans avec un rattrapage d'un an des filles de 11 à 14 ans

Niveau/durée de protection de la dose unique	Nombre de cas de cancer du col de l'utérus évités entre 2021 et 2120	% de cas évités par rapport à 2 doses
100%/20 ans	64 millions	94,6
100%/30 ans	66,6 millions	97,3
80%/à vie	68,4	97,6

Message clé : > 94 % des cas de cancer du col de l'utérus évités par la vaccination à 2 doses auraient également été évités par la vaccination à dose unique, même avec une efficacité moindre ou une durée de protection plus courte

Le schéma à deux doses ne permet d'éviter qu'un nombre légèrement supérieur de cas par rapport aux scénarios à dose unique étudiés

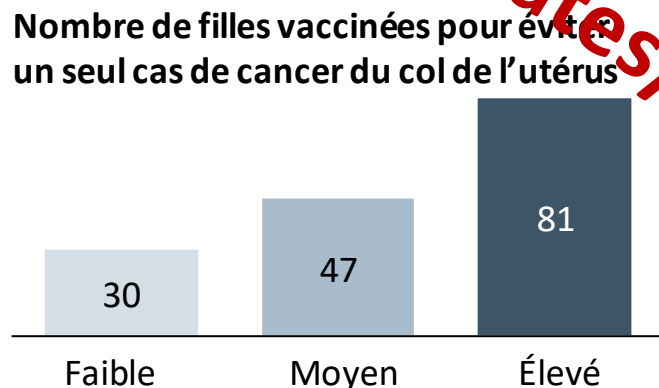
Pending updates / do not use

Avantages sanitaires à long terme et rapport coût-efficacité d'un schéma à dose unique (suite)

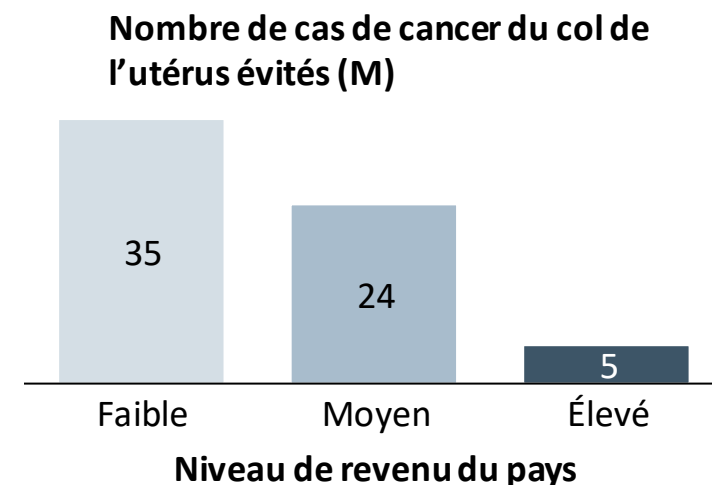
Pending updates / do not use

Impact pour tous les niveaux de revenus

Pour éviter un seul cas de cancer du col de l'utérus, le nombre de filles à vacciner dans les pays à faible revenu est inférieur à celui des pays à haut revenu



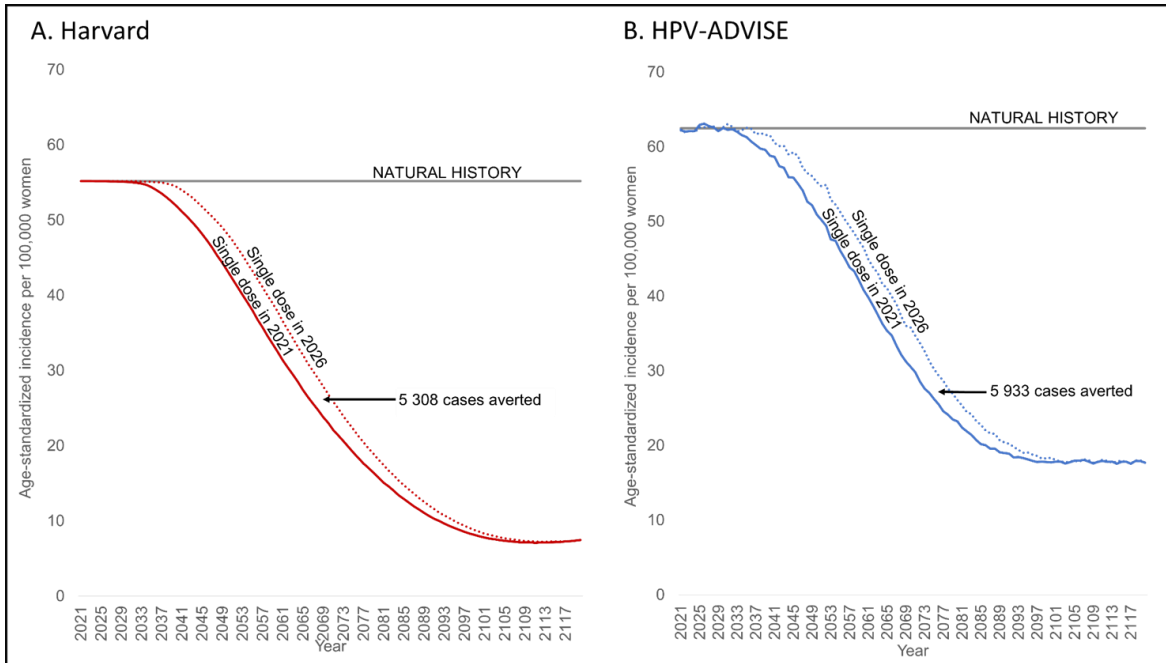
En raison des disparités dans les taux d'incidence du cancer du col de l'utérus entre les niveaux de revenu, environ 7 fois plus de cas seraient évités dans les pays à faible revenu que dans les pays à haut revenu



Pour éviter un seul cas de cancer du col de l'utérus, beaucoup plus de filles doivent recevoir une deuxième dose

Impacts pour la santé du report de la mise en œuvre d'un vaccin anti-HPV à dose unique dans un environnement particulièrement touché

Incidence standardisée sur l'âge du cancer du col de l'utérus évitée après la mise en œuvre de la vaccination anti-HPV à dose unique (efficacité à vie de 100 %) en 2021, par rapport à une mise en œuvre retardée en 2026



La vaccination immédiate à dose unique a permis d'éviter des problèmes de santé aux personnes qui ne sont plus éligibles à la vaccination

Question : Quels sont les impacts sanitaires potentielles d'une mise en œuvre retardée de la vaccination anti-HPV à dose unique ?

Modèles : Deux modèles dynamiques indépendants calibrés pour un environnement où le nombre de cancers du col de l'utérus est élevé

Hypothèses : Couverture de 70 % des filles de 9 ans et campagne d'un an pour les filles de 10 à 14 ans

Message clé : Les modèles prévoient que la mise en œuvre immédiate de la vaccination à dose unique présente des avantages sanitaires supérieurs à ceux d'une mise en œuvre retardée, même jusqu'à cinq ans, avec une augmentation de 7 à 10 % des cas de cancer évités. Même avec une efficacité réduite de 80 %, la mise en œuvre précoce de la vaccination à dose unique compenserait la diminution des avantages sanitaires liés à l'efficacité.

Principaux points à retenir des analyses de modélisation à dose unique

- Par rapport à l'absence de vaccination, la vaccination anti-HPV à dose unique entraînera une réduction conséquente du nombre de cas de cancer du col de l'utérus et constitue une intervention de santé publique de grande valeur.
- La vaccination d'un plus grand nombre de filles avec une seule dose permettra d'éviter un plus grand nombre de cas de cancer du col de l'utérus que la vaccination d'un plus petit nombre de filles avec une seconde dose.
- La mise en œuvre immédiate d'un programme de vaccination anti-HPV à dose unique présente plus d'avantages pour la santé que le report de sa mise en œuvre.

Dose unique - Questions ouvertes

Un schéma à dose unique serait-il applicable à différentes populations ?

- VIH/immunodéficience
- Males

Un schéma à dose unique peut être envisagé pour les vaccins anti-HPV pour lesquels des données sur l'efficacité ou l'immunobridging avec des vaccins dont l'efficacité d'une dose unique a été prouvée sont disponibles : actuellement Cervarix[®], Gardasil[®] et Gardasil[®]9 [REH juin 2022]

- Pour les nouveaux vaccins anti-HPV VLP L1, des données similaires devront être obtenues

Ressources complémentaires

Consultez www.path.org/singledosehpv

- [Examen des données publiées actuelles sur la vaccination anti-HPV à dose unique](#)
 - [Synthèse technique](#)
 - [Résumé général](#)
 - [Déclaration du consortium sur les données actuelles et leurs implications pour les politiques sanitaires](#)
- Publications pertinentes
 - [Efficacy of single-dose HPV vaccination among young African women.](#) *NEJM Evidence*. Avril 2022
 - [Immunogenicity and Safety Results Comparing Single Dose Human Papillomavirus Vaccine with Two or Three Doses in Tanzanian Girls - the DoRIS Randomised Trial.](#) Preprint. Mars 2022.
 - [Comparison of Immune Responses after One Dose of HPV Vaccine in a Dose-Reduction HPV Vaccine Trial in Adolescent Girls in Tanzania to the Costa Rica Vaccine and India HPV Vaccine Trials.](#) Preprint. Mars 2022.
 - [Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus \(HPV\) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study.](#) *Lancet Oncology*. Novembre 2021.
 - [Evaluation of Durability of a Single Dose of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial.](#) *Journal of the National Cancer Institute*. Octobre 2020.

Merci !

Vous avez des questions ?

PATH au nom du consortium d'évaluation
du vaccin anti-HPV à dose unique.

Evan Simpson : esimpson@path.org

Anne Schuind : aschuind@path.org