INSPQ
INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC
Centre d'expertise et de référence

VACCINATION SCOLAIRE CONTRE LES VPH 2019
TROIS PRÉSENTATIONS DESTINÉES AUX INFIRMIÈRES SCOLAIRES

Chantal Sauvageau, MD, M.Sc., FRCPC

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

Centre de recherche du CHU de Québec – Université Laval

Université Laval

www.inspq.qc.ca

Merci spécial à Dominique Gagnon, INSPQ

CHU de Québec Université Laval

Août 2019

Partie 2/3

Institut national de santé publique Québec

Déclaration de conflits d'intérêt

Aucun support financier d'aucune compagnie **privée** depuis plus de 7 ans

Participation à des **comités** consultatifs:

- Membre actif du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)
- Membre du groupe de travail VPH et celui sur le zona du Comité consultatif national sur l'immunisation (CCNI)

Financement de subventions de **recherche** ou d'essais cliniques par des organismes non-commerciaux:

- Gates Foundation; Michael Smith Foundation; Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec (MSSS);
- Subventions de recherche **à l'organisation** d'attache (INSPQ et CR CHU-Université Laval)

CHU de Québec Université Laval

Institut national de santé publique Québec

Objectifs

À la fin des trois présentations, les participantes seront en mesure de:

1. Expliquer la pertinence du programme de vaccination contre les VPH
2. **Expliquer les données scientifiques sous-tendant le calendrier de vaccination mixte contre les VPH**
3. Répondre à certaines questions des parents sur ce programme

CHU de Québec Université Laval

Institut national de santé publique Québec

Calendrier mixte: les données sous-tendant la recommandation du CIQ

www.inspq.qc.ca

CHU de Québec Université Laval

Institut national de santé publique Québec

Origine de la question jusqu'à la recommendation

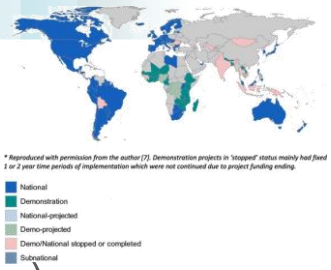
- De 2008 à 2014, certaines études ayant évalué des calendriers mixtes disponibles, dont une étude québécoise*
  - *Gardasil-4 & Twinrix & Cervarix ou Gardasil-4 (randomisées; n=360)
- De 2012-2014, discussions au CIQ sur la possibilité d'un calendrier mixte; recommandation du CIQ de réaliser une étude supplémentaire qui inclurait les garçons
- 2014 démarrage d'un essai clinique randomisé sur le calendrier mixte à Québec
- Discussions au CIQ sur les calendriers VPH (actuel, 1 dose et mixte) et vote à l'unanimité sur le calendrier mixte en décembre 2017
- Avis du CIQ finalisé en mars, mis en ligne en avril 2018

CHU de Québec Université Laval

* Gilca et al., 2018, Vaccine
Avis du CIQ, INSPQ, 2018:
https://www.inspq.qc.ca/publications/2368

Institut national de santé publique Québec

Vaccins VPH et programmes à l'échelle mondiale



Programmes VPH:

- ≥ 82 pays (11 pays garçons et filles)
- Programmes à 2 doses: ≥ 48 pays (65% des programmes)

- Quadrivalent ou nonavalent dans 64 pays
- Bivalent dans 31 pays (dont Norvège, garçons et filles à l'école depuis septembre 2018)
- Dans 13 pays, deux vaccins différents sont utilisés selon la région et groupe (mais pas chez un même individu)
- >270 millions (M) doses distribuées
  - (>170 M Quadrivalent, ~32 M Nonavalent et ~71 M Bivalent)

CHU de Québec Université Laval

Brotherton et Bloem, 2018, Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol
World Health Organization, mai 2017

Institut national de santé publique Québec

Les données disponibles après une seule dose de vaccin VPH

www.inspq.qc.ca

CHU de Québec Université Laval

Institut national de santé publique Québec

Plusieurs études de phase 4 (post-commercialisation) ont évalué 1 dose

COUNTRY	STUDY DESIGN	
	Quadrivalent HPV vaccine	
	Anogenital warts	
Sweden	Retrospective cohort study using population-based health registries	Herweijer, 2014, [3]
Belgium	Retrospective cohort study using sick-fund/ insurance data	Dominiak-Felden, 2015, [4]
Denmark	Retrospective cohort study using national registries	Blomberg, 2015, [5]
	Cervical lesions*	
Australia	Retrospective cohort using linked data from registries	Gertig, 2013, [6]
Australia	Case control study using linked data from registries	Crowe, 2014, [7]
Australia	Retrospective cohort using linked regional data registries	Blomberg, 2015, [8]
United States	Retrospective cohort study using medical center records	Hofstetter, 2016, [9]
Canada	Nested case-control study using linked data from registries	Kim, 2016, [10]
	Bivalent HPV Vaccine	
	HPV prevalence	
Scotland	Cross-sectional study using screening registry data	Kavanagh, 2014, [11]
Scotland	Cross-sectional study using screening registry data with additional sampling of those with <3 doses	Cuschieri, 2016, [12]
	Cervical lesions*	
Scotland	Retrospective cohort study using linked national registry data	Pollock, 2014, [13]

Drolet et al., 2017 HPV WORLD

Les études de phase 4 ayant évalué 1 dose

- Études importantes pour voir l'impact reel sur le terrain:
  - Plusieurs de ces études ont montré une efficacité plus faible pour filles vaccinées avec une seule dose
- Limites importantes de ces études pour mesurer l'efficacité selon le nombre de doses
- Différences entre les groupes (1, 2 ou 3 doses) s'amenuisent lorsque les études
  - Portent chez des plus jeunes (dans plusieurs études le groupe 1 ou 2 doses était plus âgé et avait initié l'activité sexuelle à un plus jeune âge)
  - Ont utilisé une période « buffer » pour réduire l'inclusion d'infections prévalentes
    - Probabilité différente d'inclure des infections déjà existantes si débute l'inclusion tout de suite après 1 dose vs 3 doses (6 mois de différence)

CHU de Québec Université Laval

Avis du CIQ, INSPQ, 2018: https://www.inspq.qc.ca/publications/2368

Institut national de santé publique Québec

Impact du nombre de doses

The Impact of Varying Numbers of Quadrivalent HPV Vaccine Doses on Anogenital Warts in the US: A Database Study

Objective—To investigate the effects of ≤ 3 quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine doses on anogenital warts in both males and females in the US.

Methods—We conducted a retrospective database study that included males and females aged 9–26 years who received varying numbers of vaccine doses between 2006 and 2015. The primary outcome was the incidence of anogenital warts starting 3 months after the last dose of the HPV vaccine. Proportional hazard regression models were used to examine the association between the number of HPV vaccine doses and the incidence of anogenital warts. The Kaplan-Meier method was used to estimate the proportion of subjects.

Results—A total of 440,532 females and 133,394 males were included in the study. We found a significant 2-way interaction ($P < .0001$) between the number of doses and age. For the group between 15 and 19 years of age, the hazard ratio of anogenital warts for the 3-dose vaccine was 0.58 (95% CI; 0.49, 0.70), whereas it was 0.65 (95% CI; 0.49, 0.85) and 0.67 (95% CI; 0.51, 0.89) for the 1- and 2-dose groups, respectively.

Conclusions—Our findings showed that 1, 2, and 3 doses of the quadrivalent HPV vaccine were similarly effective against anogenital warts in 15–19-year-old adolescents, irrespective of gender.

Zeybek et al., 2018, J Low Genit Tract Dis

Impact de la vaccination sur les lésions à haut grade

Dose-related effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia: A Danish nationwide cohort study.

Results: The cohort comprised 590,083 women, of which 215,309 (36%) women were vaccinated at ≤16 years, and among these, 40,742 (19%) received fewer than three vaccine doses. A total of 5,561 women had a diagnosis of CIN3+. We find considerable vaccine effectiveness against CIN3+ after three (IRR: 0.37, CI: 0.30-0.45), two (IRR: 0.38, CI: 0.22-0.66), or one (IRR: 0.38, CI: 0.14-0.98) vaccine doses, compared to unvaccinated women. Results were similar for CIN2+.

Conclusions: We find substantial effectiveness of qHPV vaccination against high-grade cervical precancerous lesions, among women vaccinated with three, two, or one dose at 16 years or younger. One-dose vaccination appears to provide similar protection as three-dose vaccination.

Efficacité 60% contre les CIN3+ tous types de VPH, après 1, 2 ou 3 doses

Verdoodt et al., 2019, Clin Infect Dis

Données de l'Australie - 2019

Réduction similaire des lésions de haut grade du col de l'utérus après 1, 2 ou 3 doses

Results

We included 250,648 women: 48,845 (19·5%) unvaccinated, 174,995 (69·8%) had received three doses, 18,190 (7·3%) two doses and 8,618 (3·4%) one dose. The adjusted hazard ratio was significantly lower for all dose groups compared to unvaccinated women (1 dose 0·65 (95%CI 0·52–0·81), 2 doses 0·61 (0·52–0·72) and 3 doses 0·59 (0·54–0·65).) With adjustment for age at vaccination amongst the vaccinated group, the adjusted hazard ratios for one dose and two dose recipients were comparable to three dose recipients (one dose 1.01 (95%CI 0.81–1.26), two doses 1.00 (0.85–1.17).) Multiple sensitivity analyses, including use of different dose assignment methods, produced consistent findings. Comparison with a historical cohort of age matched women showed that the result was not due to herd protection alone.

Conclusions

One dose had comparable effectiveness as two or three doses in preventing high –grade disease in a high coverage setting. These findings support the hypothesis that one dose vaccination may be a viable strategy when working towards the global elimination of cervical cancer.

CHU de Québec Université Laval

Brotherton et al., 2019, Papillomavirus Res

Institut national de santé publique Québec

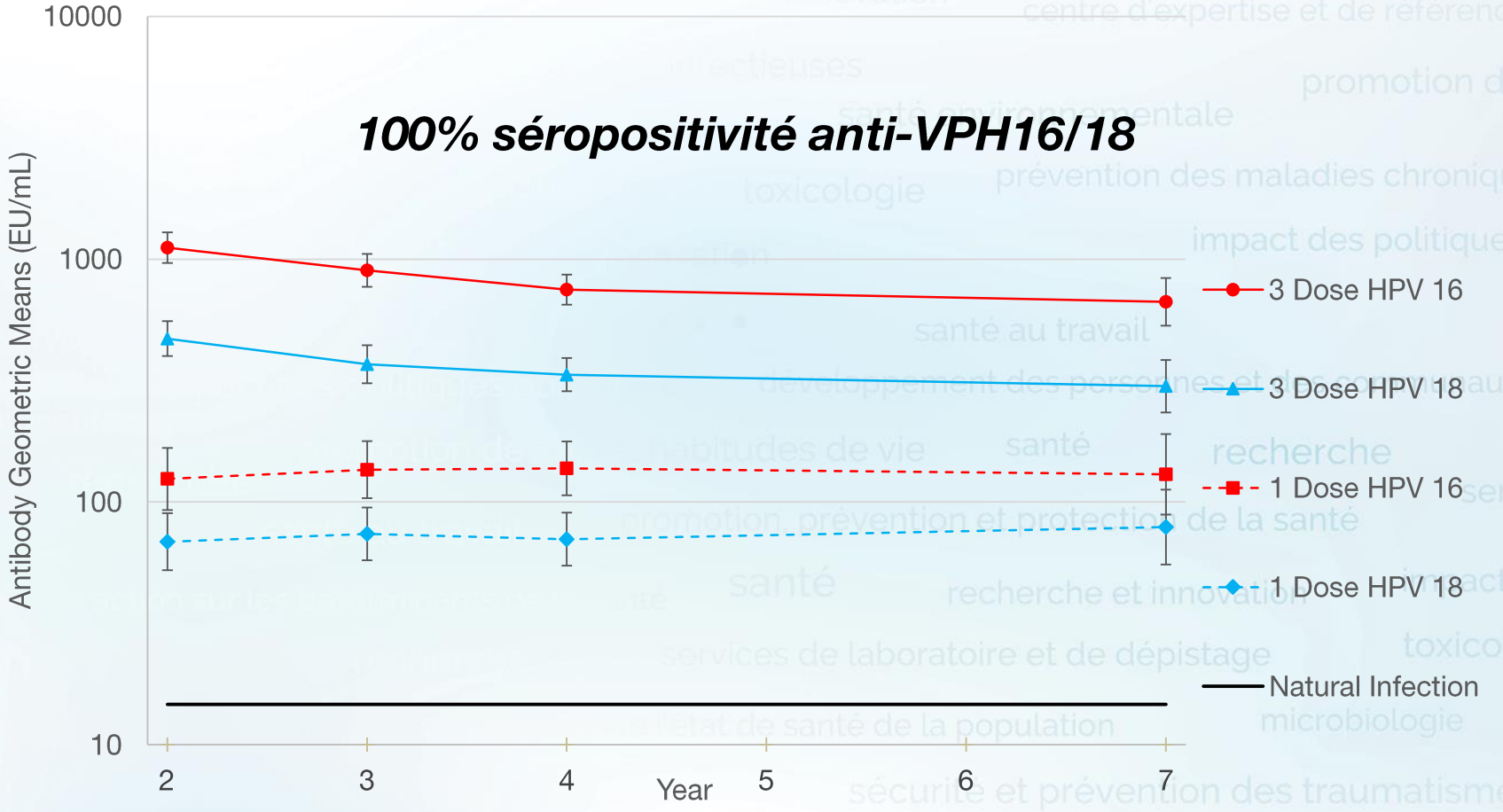
Études cliniques de phase 3 évaluant une dose de vaccin

www.inspq.qc.ca

CHU de Québec Université Laval

Institut national de santé publique Québec

TMG anti-VPH 7 ans après la vaccination avec le vaccin bivalent (CVT LTFU)



CHU de Québec Université Laval

Safaeian et al., 2017, JNCI

Institut national de santé publique Québec

Courtoisie Dr. A. Kreimer

Efficacité vaccinale stratifiée par dose pour les **infections persistantes** à VPH16/18 (4 ans)

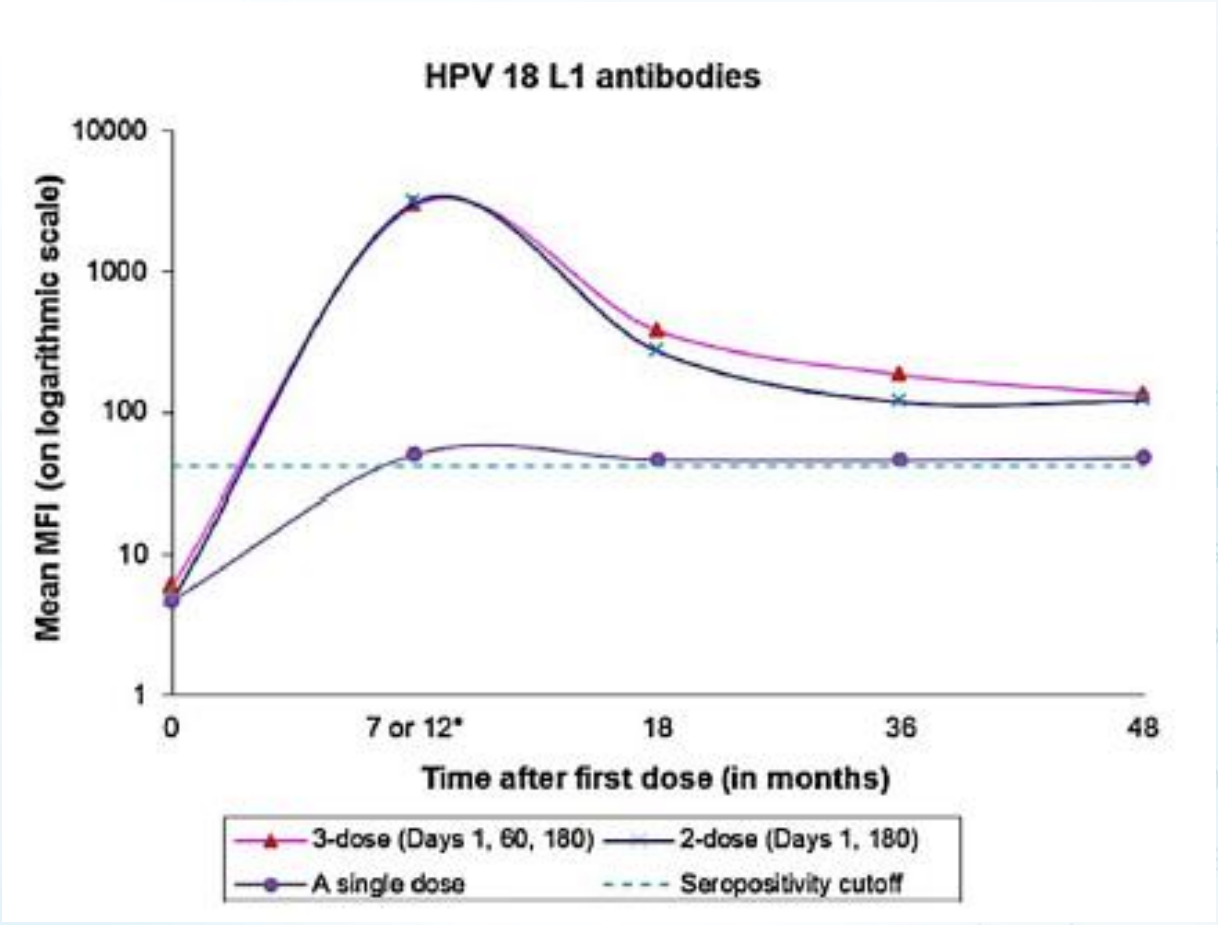
Analyse Post-hoc; vaccin bivalent; Costa Rica HPV Vaccine Trial

# de Doses	Groupe	# Femmes 18-25 ans	VPH16/18 6+ mois Persistence N (%)	VPH16/18 EV (95%IC)
3	Témoin	3010	229 (8%)	84% (77% à 89%)
	VPH	2957	37 (1%)	
2	Témoin	380	24 (6%)	81% (53% à 94%)
	VPH	422	5 (1%)	
1	Témoin	188	15 (8%)	100% (79% à 100%)
	VPH	196	0 (0%)	

Kreimer et al., 2011, JNCI

Anti-VPH 4 ans après la vaccination avec le vaccin quadrivalent – India HPV trial

India HPV Vaccine Trial



Sankaranarayanan et al., 2018, Vaccine et 2017, HPV WORLD 2017

Infections incidentes 7 ans après la vaccination avec le vaccin quadrivalent

India HPV Vaccine Trial

Group	HPV16/18 incident infections		HPV31/33/45 incident infections		Non-vaccine HPV incident infections	
	N positive /Total	% (95%CI)	N positive	% (95%CI) /Total	N positive	% (95%CI) /Total
Three Doses (Days 1, 60, 180+)	9/1008	0.9% (0.4 to 1.7%)	52/1008	5.2% (3.9 to 6.7%)	142/1008	14.1% (12.0 to 16.4%)
Two Doses (Days 1, 180+)	8/1028	0.8% (0.3 to 1.5%)	48/1028	4.7% (3.5 to 6.1%)	127/1028	12.4% (10.4 to 14.5%)
Two Doses (Days 1, 60)	19/1256	1.5% (0.9 to 2.4%)	47/1256	3.7% (2.8 to 4.9%)	122/1256	9.7% (8.1 to 11.5%)
One Dose (Day 1)	22/1558	1.4% (0.9 to 2.1%)	93/1558	6.0% (4.8 to 7.3%)	198/1558	12.7% (11.1 to 14.5%)
Unvaccinated women	88/1481	5.9% (4.8 to 7.3%)	108/1481	7.3% (6.0 to 8.7%)	262/1481	17.7% (15.8 to 19.7%)

95%CI: confidence interval

The frequencies of cumulative incident and persistent HPV 16 and 18 infections up to 7 years of follow-up were similar and uniformly low in all the vaccinated study groups; the frequency of HPV 16 and 18 infections were significantly higher in unvaccinated age-matched control women than among vaccine recipients.

Sankaranarayanan et al., 2018, Vaccine et 2017, HPV WORLD 2017

CHU de Québec Université Laval

Institut national de santé publique Québec

Question

Le Québec est-il la seule juridiction à avoir réalisé des études sur les calendriers de vaccination utilisant deux vaccins différents chez un même individu (calendriers mixtes)?

Oui ou Non

CHU de Québec Université Laval

Institut national de santé publique Québec

Résultats disponibles avec les **calendriers mixtes**: Au moins 5 études répertoriées **Merck**, **Fiji**, **Québec**

- 1 étude:
  - Nonavalent + Bivalent (**1+1 dose**)
  - Bivalent + Nonavalent (**1+1 dose**)
- 2 études : Quadrivalent + Nonavalent (**1+1** et **3+1** et **3+3** doses)
- 2 études: Quadrivalent + Bivalent (**1+1** et **2+1** et **3+1** doses) – *calendriers non-evisagés présentement*

Luxembourg, HPV 2014, Seattle, poster PP.PP06.37
Garland et al., 2015, Vaccine
Toh et al., 2017, CID
Gilca et al., 2015, Hum Vaccin Immunother
Gilca et al., 2018, Vaccine
Gilca et al., 2018, Hum Vaccin Immunother

Résultats disponibles avec les **calendriers mixtes**: Au moins 5 études répertoriées (suite)

- Les 5 études sur les calendriers VPH mixtes aident à comprendre le « pattern » de réponse des vaccins VPH, après 1, 2 ou 3 doses et en combinaison de plus d'un type de vaccin
- Pour les préadolescents, homologation des vaccins contre les VPH basée exclusivement sur des études d'immunogénicité
- UNE étude d'immunogénicité auprès de 450 garçons pour le calendrier de deux doses du vaccin nonavalent (Iversen et al., 2016, JAMA)

Luxembourg, HPV 2014, Seattle, poster PP.PP06.37
Garland et al., 2015, Vaccine
Toh et al., 2017, CID
Gilca et al., 2015, Hum Vaccin Immunother
Gilca et al., 2018, Vaccine
Gilca et al., 2018, Hum Vaccin Immunother

Études du Québec ayant évalué les calendriers mixtes

1. **Nonavalent & Bivalent (randomisé; n=371, garçons et filles)**
   - Publié dans Vaccine, septembre 2018 (Gilca et al.)
2. Quadrivalent & Nonavalent (un groupe exploratoire; n=31 filles)
   - Publié dans Hum Vaccin Immunother, septembre 2019 (Gilca et al.)
3. Quadrivalent & Twinrix & Bivalent ou Quadrivalent (randomisé; n=360)
   - Publié dans Hum Vaccin Immunother, en 2015 (Gilca et al.)

Financement:
- Ministère de la santé et des services sociaux du Québec
- Bill & Melinda Gates Foundation

Tests sérologiques réalisés au Laboratoire de référence du CDC à Atlanta

CHU de Québec Université Laval

Institut national de santé publique Québec

Résultats séropositivité **études québécoises** après la 1ère dose (ELISA-CDC)

Après la 1ère dose : **99,6-100% séropositifs** pour les types de **VPH inclus** dans les 3 vaccins respectifs

(mesuré après 1 mois, 6 mois ou 65 mois)

Tous les sujets avaient des anticorps, sauf un séronégatif au type 45 après la première dose du vaccin Nonavalent

CHU de Québec Université Laval

Avis du CIQ, INSPQ, 2018:
https://www.inspq.qc.ca/publications/2368
Gilca et al., 2018, Vaccine

Institut national de santé publique Québec

Séropositivité **pour les 9 types** de VPH inclus dans le Nonavalent un mois après la 2e dose de vaccin

- Nonavalent+Nonavalent: 100%
- Nonavalent+Bivalent: 100%
- Bivalent+Nonavalent: 100%

Anticorps plus élevés pour les 7 autres types

Anticorps plus élevés pour les types 16/18

Étude exploratoire (n = 31)

Quadrivalent+Nonavalent: 100%

Avis du CIQ, INSPQ, 2018: https://www.inspq.qc.ca/publications/2368
Gilca et al., 2018, Vaccine
Gilca et al., 2019, Hum Vaccin Immunother

Interprétation des niveaux d'anticorps

- L'importance clinique des différents titres d'anticorps n'est pas connue
- Des données suggèrent que des titres très bas sont suffisants pour assurer la protection
- Des personnes vaccinées demeurent protégées même en l'absence de titres détectables d'anticorps
- Expérience semblable avec autres vaccins recombinants montrant une protection à long terme malgré une perte des anticorps mesurables (ex.: vaccin contre l'hépatite B)

CHU de Québec Université Laval

Institut national de santé publique Québec

Dilner et al., 2010, BMJ
Haghshena et al., 2017, Int J Prev Med
Stanley et al., 2012, Vaccine
Gilca et al., 2018, Vaccine

Autres considérations incluses dans l'avis du CIQ

Économique:

- Avec un calendrier mixte, économie ≈ 3 000 000$ par cohorte
- $$$ pour vacciner plus de gens? Oui, a aidé à élargir l'offre de vaccination aux garçons (ajout en 3e secondaire)

Conformité:

- Le calendrier mixte VPH n'est pas en conformité avec les recommandations des manufacturiers
  - Le vaccin bivalent n'est pas homologué chez les garçons en Amérique du Nord, mais homologué en Europe par l'EMA. Données existantes indiquent que ce vaccin a le même profil de sécurité et d'immunogénicité chez les filles et les garçons (Petäjä et al., 2009, J Adolesc Health, 2009 (n=181 garçons); Faust et al., 2016, Vaccine; Gilca et al., 2018, Vaccine)

CHU de Québec Université Laval

Avis du CIQ, INSPQ, 2018: https://www.inspq.qc.ca/publications/2368

Institut national de santé publique Québec

Autres considérations incluses dans l'avis du CIQ

Acceptabilité:

- **Promotion agressive** faite par certains représentants de **compagnies contre le calendrier mixte** peut nuire à l'acceptabilité et à l'atteinte de hautes couvertures vaccinales
- **Monopole** d'une seule compagnie a ses limites: prix élevés limitant le nombre de cohortes possibles à vaccination et peut mettre en péril des programmes en cas de problème d'approvisionnement (**pénuries**)

CHU de Québec Université Laval

Avis du CIQ, INSPQ, 2018: https://www.inspq.qc.ca/publications/2368

Institut national de santé publique Québec

Question #2

S'agit-il d'une erreur si une fille de 4e année reçoit le bivalent en premier, suivi du Nonavalent?

Oui ou Non

Institut national de santé publique Québec

Ordre d'administration

- L'administration de l'un ou l'autre vaccin en premier **ne devrait pas être considéré comme une erreur** nécessitant des interventions
- L'ordre d'administration des vaccins Nonavalent et bivalent ne semble pas avoir d'impact sur la séroconversion mesurée un mois après les deux doses
- Toutefois, il est **préférable d'administrer le nonavalent en premier** afin d'offrir une dose incluant les neuf types de VPH aux jeunes qui pourraient ne pas se présenter pour recevoir la deuxième dose.
  - ≈4-7% des jeunes ayant reçu la 1ère dose ne reçoivent pas la 2e dose

CHU de Québec Université Laval

Institut national de santé publique Québec

Conclusions et recommandations du CIQ sur le calendrier de vaccination contre les VPH

- Les données existantes suggèrent que même une seule dose de vaccin assure une bonne protection contre les maladies reliées aux VPH. Par contre, le CIQ considère que les données disponibles ne sont pas assez robustes pour recommander un calendrier à une seule dose, à ce moment-ci
- Les membres du CIQ estiment qu'un calendrier mixte maximise la réponse immunitaire contre les VPH de type 16 et 18 tout en assurant une bonne immunité contre les 7 types de VPH inclus au vaccin nonavalent
- Le calendrier mixte est l'option la plus efficiente dans l'hypothèse d'un prix unitaire inférieur du Bivalent à celui du Nonavalent

CHU de Québec Université Laval

Avis du CIQ, INSPQ, 2018: https://www.inspq.qc.ca/publications/2368

Institut national de santé publique Québec

Conclusions et recommandations du CIQ sur le calendrier de vaccination contre les VPH

- La surveillance de l'épidémiologie des infections et maladies associées aux VPH se poursuit. Advenant des modifications dans l'épidémiologie de la maladie, l'avis du CIQ sera revu et le programme adapté en conséquence
  - La dose du vaccin bivalent considérée comme un filet de sécurité, puisqu'une dose semble déjà procurer des bénéfices importants
  - Une vaccination scolaire a lieu en secondaire 3 (rappels dcaT et méningo C); une dose de vaccin VPH supplémentaire pourrait y être ajoutée si le calendrier mixte ne donnait pas les résultats attendus (2e filet de sécurité)

CHU de Québec Université Laval

Institut national de santé publique Québec