

VACCINATION SCOLAIRE CONTRE LES VPH 2023

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

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 allongé contre les VPH**
 3. Répondre à certaines questions des parents sur ce programme

Origine de la question jusqu'à la recommandation

- De 2008 à 2014, quelques études avaient évalué des calendriers mixtes, 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 des 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 et mis en ligne en avril 2018
- Depuis 2020, calendrier mixte allongé (4^e année et secondaire 3)

Programmes à l'échelle mondiale des vaccins VPH (données de 2018)

- **En 2018, 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)

Mise à jour 2022 des programmes à l'échelle mondiale des vaccins VPH

- Maintenant, programmes VPH:
 - 125 pays (47 pays garçons et filles)
- >500 millions de doses administrées



Données disponibles de l'efficacité d'une seule dose
de vaccin

Les études de phase 4 ayant évalué 1 dose

- Études importantes pour voir l'impact réel sur le terrain:
 - Plusieurs de ces études ont montré une efficacité plus faible pour les personnes n'ayant qu'une dose
- Limites importantes de ces études pour mesurer l'efficacité selon le nombre de doses
- Les études plus récentes avec des analyses stratifiées par l'âge à la vaccination ou restreintes à des groupes plus jeunes ont trouvé des efficacités similaires entre les différents nombres de doses

Un exemple

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES: CERVIX AND HPV

The Impact of Varying Numbers of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Doses on Anogenital Warts in the United States: A Database Study

Zeybek, Burak MD¹; Lin, Yu-Li MS²; Kuo, Yong-Fang PhD²; Rodriguez, Ana M. MD, MPH¹

[Author Information](#) ☺

Journal of Lower Genital Tract Disease 22(3):p 189-194, July 2018. | DOI: 10.1097/LGT.0000000000000401

Objective

The aim of the study was to investigate the effects of 3 or less quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine doses on anogenital warts in both males and females in the United States.

Materials and Methods

We conducted a retrospective database study that included males and females aged 9 to 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- to 19-year-old adolescents, irrespective of sex.

Conclusions: « Our findings showed that 1, 2, and 3 doses of the quadrivalent HPV vaccine were similarly effective against anogenital warts in 15- to 19-year-old adolescents, irrespective of sex. »

Impact de la vaccination sur les lésions à haut grade (autre exemple)

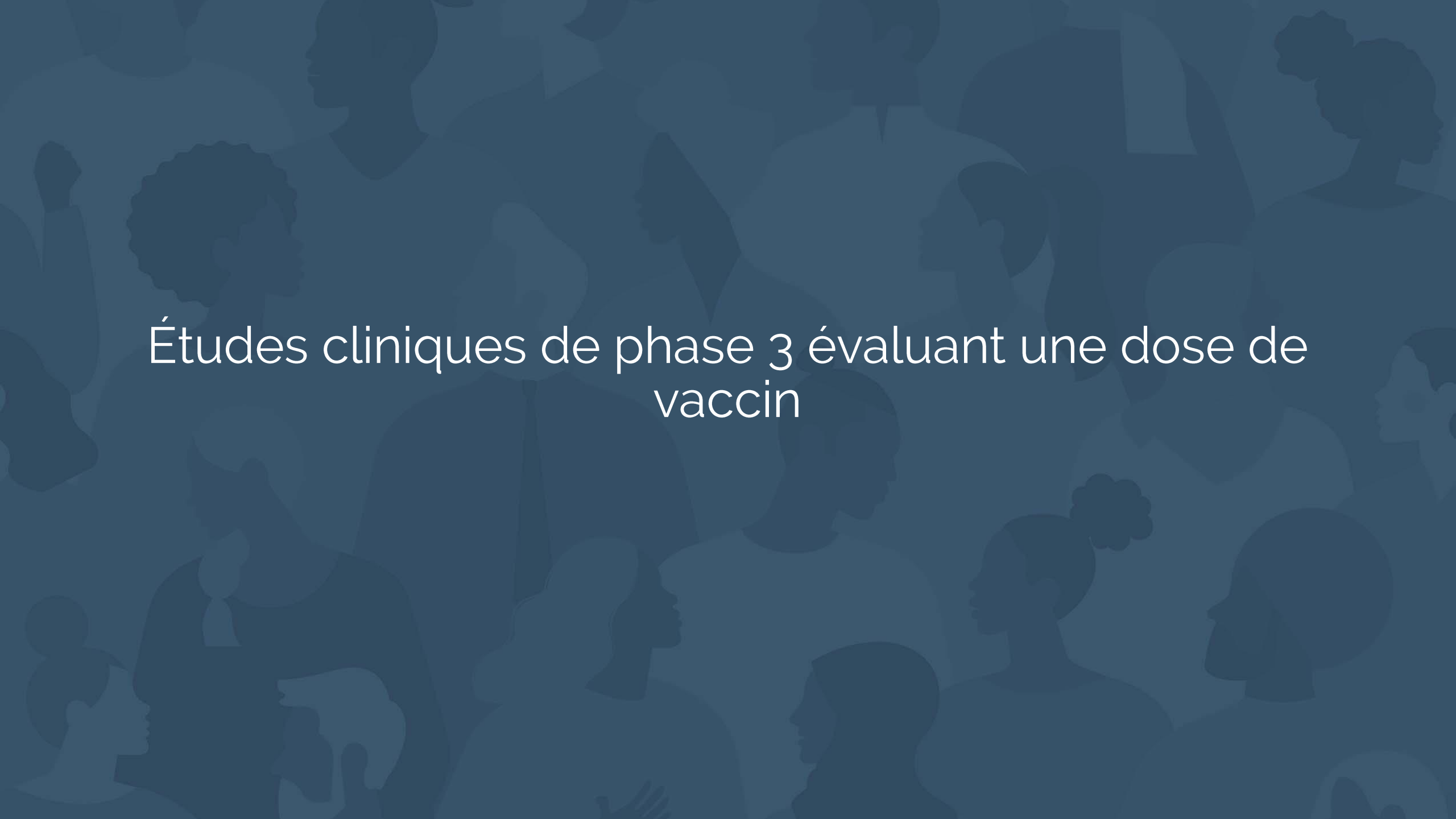
Dose-related effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine

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**



Études cliniques de phase 3 évaluant une dose de vaccin

Études clés ayant évalué des calendriers < 3 doses

Études

- Costa Rica, NCI: bivalent, 18-25 ans, 11 ans de suivi
- Inde: quadrivalent, 10-18 ans, 10 ans de suivi
- Kenya: nonavalent, 15-20 ans, 36 mois de suivi
- Tanzanie: Nonavalent et bivalent, 9-14 ans, 24 mois de suivi (prévu 60)

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00453-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00453-8/fulltext); <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29551226/>; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34634254/>; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204515004143>; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091594/>; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31870572/>; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X19316597?via%3Dihub>;

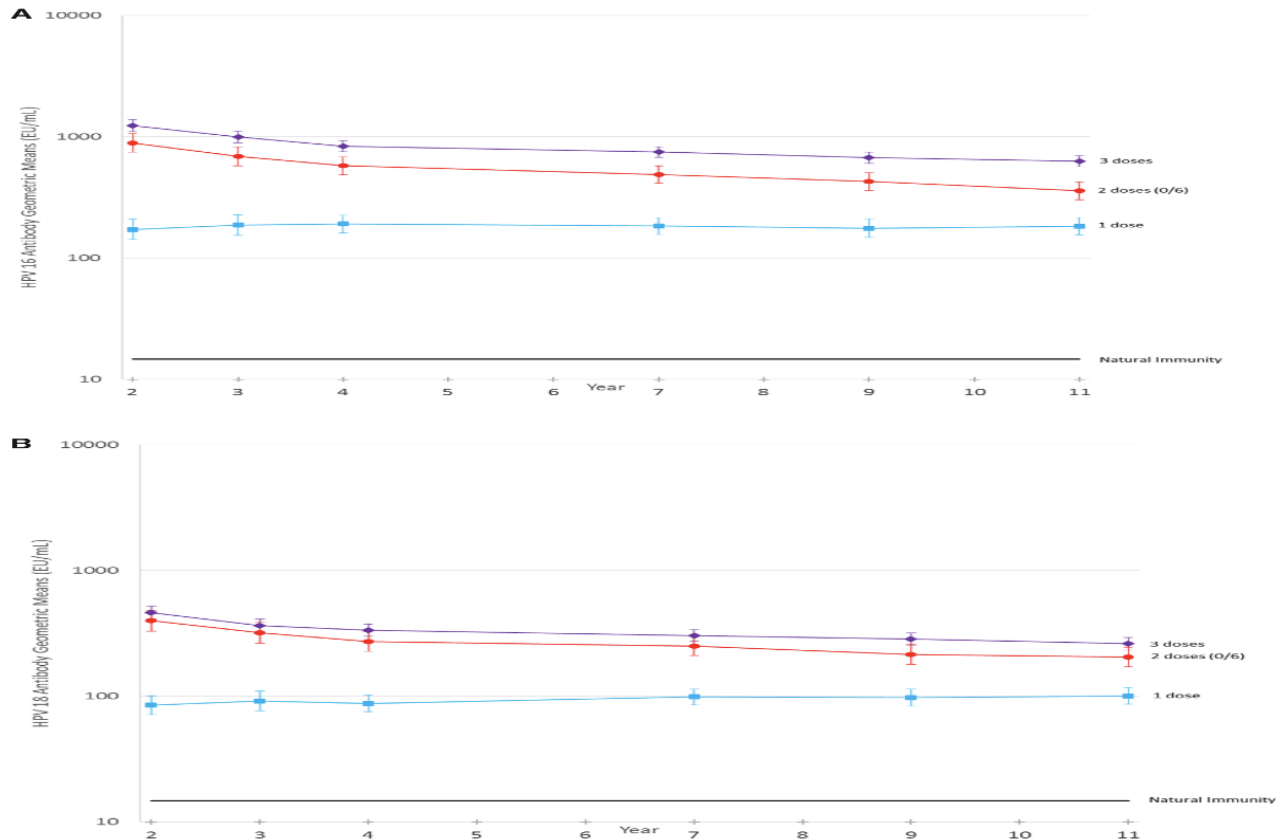
Analyses post hoc d'essais cliniques randomisés

Constats

- Anticorps plus bas après 1 dose ou 2 doses espacées d'1 ou 2 mois
- Avidité des anticorps similaire après 1, 2 ou 3 doses
- Efficacité similaire après 1, 2 ou 3 doses
- Évalué chez jeunes femmes en bonne santé

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00453-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00453-8/fulltext); <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29551226/>; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34634254/>; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204515004143>; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091594/>; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31870572/>; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X19316597?via%3Dihub>;

Niveaux d'anticorps VPH16 et VPH18 au fil du temps par nombre de doses



- Costa Rica
- Vaccin bivalent
- 11 ans de suivi et ça se poursuit

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

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

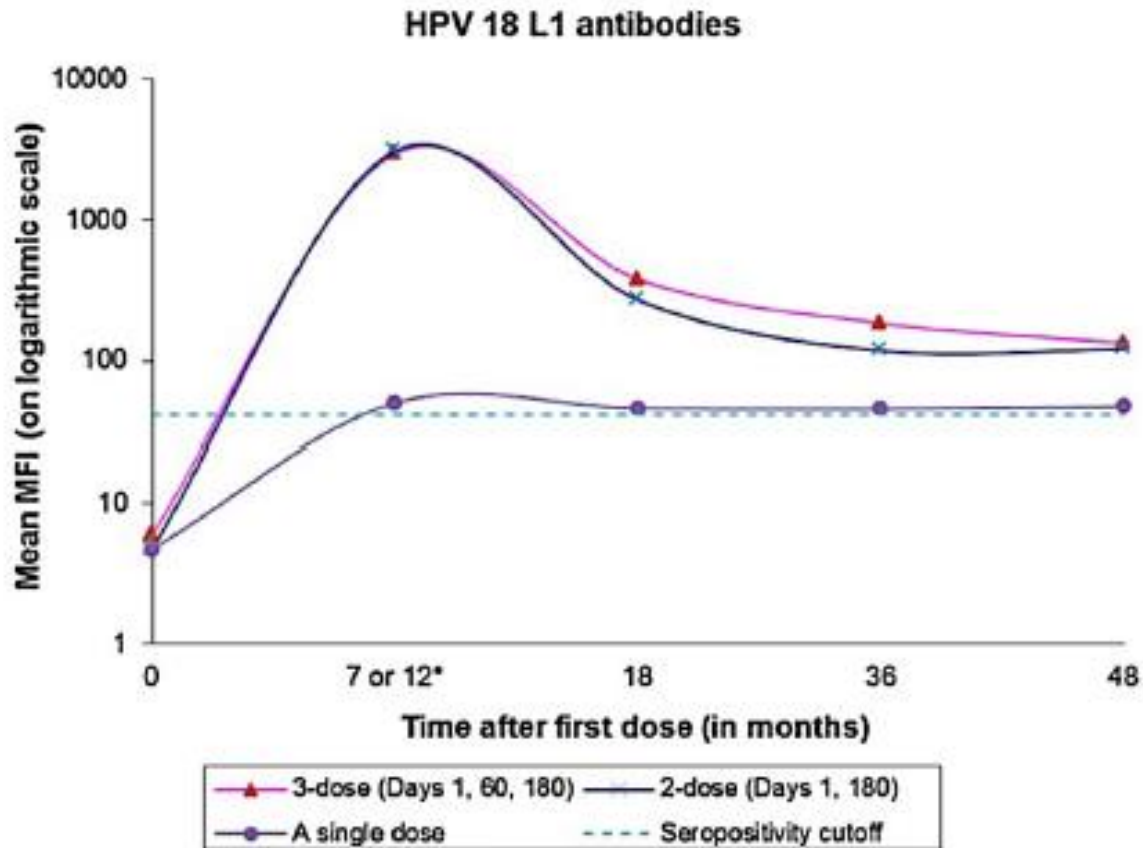
# de Doses	Groupe	# Femmes 18-25 ans	VPH16/18 6+ mois Persistence N (%)	VPH16/18 EV (95%IC)
3	Témoin	3010	229 (8%)	84% (77% à 89%)
	VPH	2957	37 (1%)	
2	Témoin	380	24 (6%)	81% (53% à 94%)
	VPH	422	5 (1%)	
1	Témoin	188	15 (8%)	100% (79% à 100%)
	VPH	196	0 (0%)	

Evaluation of Durability of a Single Dose of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial

Aimée R. Kreimer, PhD,^{1,*,#} Joshua N. Sampson, PhD,^{1,#} Carolina Porras, MSc,² John T. Schiller, PhD,¹

dose women, using a virus-like particle-based enzyme-linked immunosorbent assay (n = 448). **Results:** Median follow-up for the HPV-vaccinated group was 11.3 years (interquartile range = 10.9–11.7 years) and did not vary by dose group. VE against prevalent HPV16 or 18 infection was 80.2% (95% CI = 70.7% to 87.0%) among three-dose, 83.8% (95% CI = 19.5% to 99.2%) among two-dose, and 82.1% (95% CI = 40.2% to 97.0%) among single-dose women. HPV16 or 18 antibody levels did not qualitatively decline between years four and 11 regardless of the number of doses given, although one-dose titers continue to be statistically significantly lower compared with two- and three-dose titers. **Conclusion:** More than a decade after HPV vaccination, single-dose VE against HPV16 or 18 infection remained high and HPV16 or 18 antibodies remained stable. A single dose of bivalent HPV vaccine may induce sufficiently durable protection that obviates the need for more doses.

Anti-VP1 4 ans après la vaccination avec le vaccin quadrivalent – *India HPV Vaccine Trial*



Effacité 1, 2 ou 3 doses de vaccin VPH

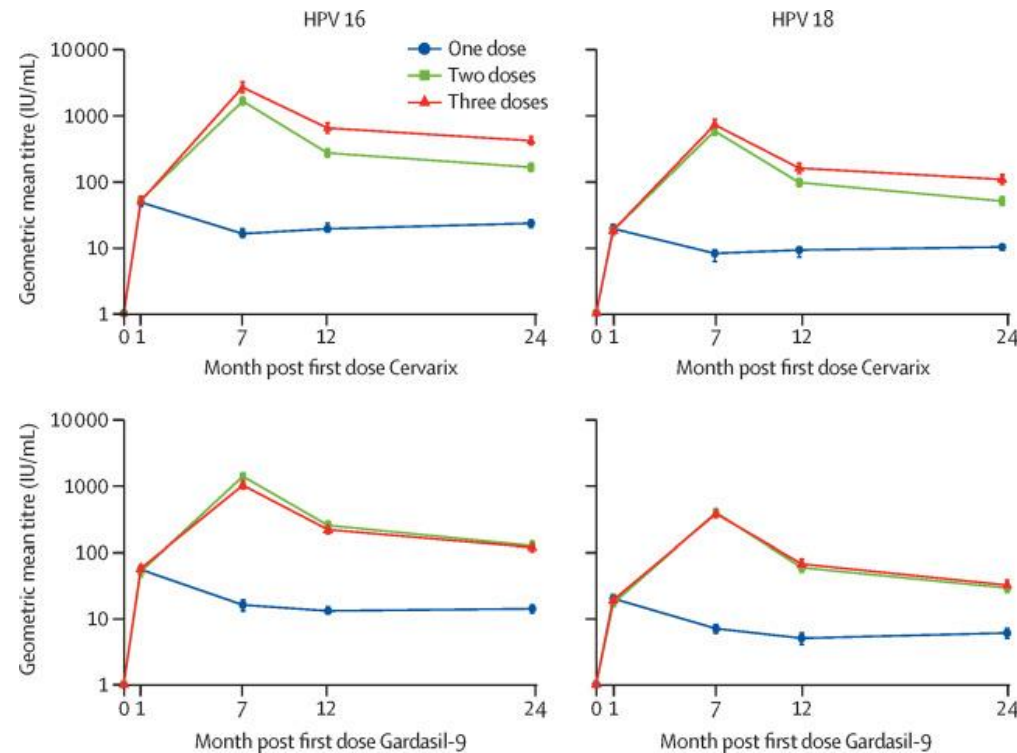
Étude indienne, 16 000 vaccinées entre 10 et 18 ans

Suivi à 10 ans

	Unvaccinated cohort	Single-dose default cohort	Two-dose cohort	Three-dose cohort
Persistent HPV				
Women assessed	1260	2135	1452	1460
Persistent HPV 16 and 18 infections				
Observed events	32	1	1	1
Crude attack rates	2.54%	0.05%	0.07%	0.07%
Adjusted vaccine efficacy* (95% CI)	..	95.4% (85.0 to 99.9)	93.1% (77.3 to 99.8)	93.3% (77.5 to 99.7)
Difference in vaccine efficacy† (95% CI)	-2.0% (-20.2 to 11.3)	-1.9% (-19.4 to 12.4)
Persistent HPV 16, 18, 6, and 11 infections				
Observed events	35	2	1	2
Crude attack rates	2.78%	0.09%	0.07%	0.14%
Adjusted vaccine efficacy* (95% CI)	..	93.4% (81.1 to 99.1)	93.7% (79.8 to 99.8)	90.3% (71.9 to 98.5)
Difference in vaccine efficacy† (95% CI)	0.3% (-16.6 to 14.5)	-2.8% (-21.6 to 12.6)

Études < 3 doses avec nonavalent DoRiS: Tanzanie, 930 filles, 9-14 ans, 1, 2 (0 - 6 mois) et 3 doses

HPV 16 specific and HPV 18 specific antibody geometric means by number of HPV vaccine doses



- Similaire aux observations d'autres études
- Courbes 2 doses et 3 doses se superposent
- Niveau d'anticorps plus bas après une dose
- Plateau après le mois 12
- Suivi prévu jusqu'au mois 60 prévu

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X22003060>;
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9638030/#!po=1.16279>

Prof Deborah Watson-Jones PhD et al., The Lancet Global Health, 2022

Étude KEN SHE

Études < 3 doses avec nonavalent

- Essai clinique randomisé 1 vs 0 dose (VPH ou méningo)
- 2 250 femmes africaines de 15 à 20 ans
- EV de 97,5 % contre types 16 et 18 au suivi de 18 mois

Efficacy of Single-Dose Human Papillomavirus Vaccination among Young African Women

Ruanne V. Barnabas, M.B.Ch.B., D.Phil.^{1,2}, Elizabeth R. Brown, Ph.D.^{3,4,5}, Maricianah A. Onono, M.B.Ch.B., Ph.D.⁶, Elizabeth A. Bukusi, M.B.Ch.B., Ph.D.^{6,7,8}, Betty Njoroge, M.B.Ch.B.⁹, Rachel L. Winer, Ph.D.¹⁰, Denise A. Galloway, Ph.D.^{4,11}, Leeya F. Pinder, M.D., M.P.H.^{8,11}, Deborah Donnell, Ph.D.^{5,7}, Imelda Wakhungu⁶, ... , for the KEN SHE Study Team*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9172784/>

A RANDOMIZED TRIAL OF SINGLE-DOSE HPV VACCINATION EFFICACY AMONG YOUNG WOMEN: **FINAL** EFFICACY RESULTS (#1879)

Authors

Onono M.A.¹, Mugo N.R.^{2,3}, Brown E.^{4,3}, Bukusi E.^{3,1}, Njoroge B.^{2,1}, Winer R.L.³, Galloway D.A.⁵, Pinder L.F.⁶, Donnell D.^{4,3}, Wakhungu I.¹, Biwott C.^{2,1}, Kimanthi S.^{2,1}, Heller K.B.⁷, Kanjilal D.⁷, Pacella D.⁷, Morrison S.³, Rechkina E.³, Cherne S.³, Schaafsma T.T.³, Celum C.³, Baeten J.^{8,3}, Barnabas R.^{7,8,9}, Team F.T.¹⁰

Results

Between December 2018 and November 2019, we recruited and randomly assigned 2,275 participants to receive bivalent (n=760), nonavalent (n=758), or control (n=757) vaccine. From enrollment to January 2023, 2,061/2,275 (90.7%) randomized participants provided at least five swabs for HPV DNA testing before cross-over vaccination. The median follow-up up to cross-over was **35 months**. Seventy-five incident persistent infections were detected in the HPV **16/18 mITT** cohort: two in the bivalent group, one in the nonavalent group, and 72 in the control group; nonavalent VE was **98.8%** (95%CI 91.3-99.8%, p=<0.0001); bivalent VE was 97.5% (95%CI 90.0-99.4%, p=<0.0001). Eighty-nine persistent infections were detected in the HPV **16/18/31/33/45/52/58 mITT** cohort: five in the nonavalent group and 84 in the control group; nonavalent VE was **95.5%** (95%CI 89.0-98.2%, p<0.0001). The rate of SAEs was 7.8-9.5% by group; none were vaccine-related.

Conclusions

In a randomized trial among young women with HPV exposure, single-dose HPV vaccination was highly efficacious (>95%) over three years.



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

Plusieurs résultats sur le calendrier mixte

Au moins 5 études répertoriées

Merck, Fiji, Québec

- 1 étude:
 - Nonavalent+Bivalent (1+1 dose)
 - Bivalent+Nonavalent (1+1 dose)
- 2 études-analyse : Quadrivalent + Nonavalent (1+1 et 3+1 et 3+3 doses)
- 2 études : Quadrivalent + Bivalent (doses 1+1 et 2+1 et 3+1) – calendriers non pris en compte par le CIQ

Toh et al., 2017, CID
Gilca et al., 2015, Hum Vaccin Immunother
Gilca et al., 2018, Vaccine
Gilca et al., 2018, Hum Vaccin Immunother

Constats à la suite des résultats sur les calendriers mixtes

- Les 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
- Homologation pour le vaccin nonavalent chez les jeunes garçons sur la base d'une étude d'immunogénicité ; n=600 garçons (Van Damme, Pediatrics, 2015)

Études québécoises avec des calendriers mixtes

- **Nonavalent & Bivalent (randomisé; n=371, garçons et filles)**
 - Publié dans *Vaccine*, septembre 2018 (Gilca et al.)
 - **Quadrivalent & Nonavalent (un groupe exploratoire; n=31 filles)**
 - Publié dans *Hum Vaccin Immunother*, septembre 2019 (Gilca et al.)
 - **Quadrivalent & Twinrix & Bivalent ou Quadrivalent (randomisé; n=360)**
 - Publié dans *Hum Vaccin Immunother*, en 2015 (Gilca et al.)
- Tests sérologiques réalisés au laboratoire de référence des CDC à Atlanta

Financement:

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

Séropositivité pour les 9 types de VPH du Nonavalent post 2^e dose

- Nonavalent+Nonavalent 100%
- Nonavalent+Bivalent 100%
- Bivalent+Nonavalent 100%
- Quadrivalent+Nonavalent 100%

Taux d'Ac plus élevé pour les 7 autres types

Taux d'Ac plus élevé pour les VPH 16 et 18

Seuil de protection selon niveaux d'anticorps

- **Seuil d'anticorps** anti-VPH définissant la protection reste inconnu, mais pourrait être très faible, voire **en dessous** du seuil de détection des **tests actuellement utilisés**
- Hypothèse soutenue par études montrant absence de lésions associées aux types inclus dans le vaccin même si les anticorps ne sont plus détectables 10 ans après la vaccination
- Expérience semblable avec autres vaccins recombinants montrant une protection à long terme malgré une perte des anticorps mesurables (ex.: vaccin contre l'hépatite B)

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 ajout des garçons (ajout en 3^e secondaire) et ensuite des immunosupprimés jusqu'à l'âge de 45 ans

- **Conformité:**

- Pas avec les manufacturiers, mais,
 - 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)

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 possible à vaccination et peut mettre en péril des programmes en cas de problème d'approvisionnement (**pénuries**)

Conclusions et recommandations du CIQ sur le calendrier de vaccination contre les VPH, 2018

- Les données existantes suggèrent que même une seule dose de vaccin assure une très 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
- La dose du vaccin bivalent considérée comme **un filet de sécurité**, puisqu'une dose semble déjà procurer des bénéfices importants

Calendrier vaccinal allongé depuis 2020

Milieu scolaire

- Arrivée de la COVID-19 et suspension des activités scolaires au **printemps 2020**
- Adoption d'un **calendrier mixte allongé 0-60 mois** basé sur:
 - Données d'**immunogénicité** démontrant résultats équivalents ou supérieurs avec calendrier 0-60 mois que 0-6 mois
 - Données d'**efficacité** démontrant une très bonne protection avec une dose unique du vaccin contre les VPH et VHB
 - **Immunité de groupe** bien en place au Québec

Déjà proposé par OMS depuis 2019:

« Les pays pourraient adopter un **intervalle plus long entre les 2 doses**, de 3 à 5 ans, la première dose étant administrée aux filles plus jeunes, par exemple âgées de 9 ou 10 ans et la seconde dose aux filles de 13-14 ans. »

- 2^e dose prévue en secondaire 3 sera donnée si nécessaire (autres études en cours avec 1 dose)

Études avec **nonavalent**: calendrier allongé

SHORT REPORT



Long intervals between two doses of HPV vaccines and magnitude of the immune response: a *post hoc* analysis of two clinical trials

Vladimir Gilca^{a,b}, Chantal Sauvageau^{a,b}, Gitika Panicker^c, Gaston De Serres^{a,b}, John Schiller^d, Manale Ouakki^a, and Elisabeth R. Unger^c

^aDivision of Biological Risks, Quebec Public Health Institute, Quebec, Canada; ^bDivision of Infectious Disease and Immunity, Laval University Research Hospital Center, Quebec, Canada; ^cDivision of High-Consequence Pathogens and Pathology, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA; ^dLaboratory of Cellular Oncology, National Cancer Institute, Bethesda, USA

Study protocol | [Open Access](#) | [Published: 01 April 2019](#)

A prospective, single-arm, open-label, non-randomized, phase IIa trial of a nonavalent prophylactic HPV vaccine to assess immunogenicity of a prime and deferred-booster dosing schedule among 9–11 year-old girls and boys – clinical protocol

[Yi Zeng](#), [Anna-Barbara Moscicki](#), [Vikrant V. Sahasrabudhe](#), [Francisco Garcia](#), [Heide Woo](#), [Chiu-Hsieh Hsu](#), [Eva Szabo](#), [Eileen Dimond](#), [Susan Vanzzini](#), [Angelica Mondragon](#), [Valerie Butler](#), [Hillary DeRose](#) & [H.-H. Sherry Chow](#)

[BMC Cancer](#) 19, Article number: 290 (2019) | [Cite this article](#)

2079 Accesses | 7 Citations | 18 Altmetric | [Metrics](#)

Zeng, Yi et al. "A prospective, single-arm, open-label, non-randomized, phase IIa trial of a nonavalent prophylactic HPV vaccine to assess immunogenicity of a prime and deferred-booster dosing schedule among 9-11 year-old girls and boys - clinical protocol." *BMC cancer* vol. 19,1 290. 1 Apr. 2019,

N = 204 filles et garçons de 9-18 ans, QC

Même réponse immunitaire 2^e dose après 3-8 ans qu'après 6 mois

N = 200 filles et garçons de 9 à 11 ans, Arizona, ÉU

Analyses préliminaires ont montré que les TMG anti-VPH16 et anti-VPH18 **restés stables et persistants** entre intervalles de 12, 18 et 24 mois

Gilca, Vladimir et al. "Long intervals between two doses of HPV vaccines and magnitude of the immune response: a *post hoc* analysis of two clinical trials." *Human vaccines & immunotherapeutics* vol. 15,7-8 (2019): 1980-1985.

Immunité de groupe au Québec

Étude ICI-VPH

N = 3 356 filles âgées de 14-15 ans, au recrutement

Suivies jusqu'à 13 ans (médiane 11 ans) après leur première dose de vaccin

40 % des filles ont au moins une infection aux VPH (tous types de VPH)

1 infection persistante aux types vaccinaux a été identifiée, qui a été suivie de prélèvements négatifs

The background of the image is a solid dark blue color, overlaid with a repeating pattern of lighter blue silhouettes of diverse human figures. These silhouettes represent various ethnicities, ages, and genders, shown in profile or three-quarter views, creating a sense of a multicultural crowd. The silhouettes are semi-transparent, allowing the darker blue background to show through.

Merci pour votre attention!