

Catherine Riva -

Dr Jean-Pierre Spinosa

Prescrire
à l'att. de la rédaction
83 bd Voltaire - 75558 Paris Cedex 11 - France

Lausanne/Winterthur, le 28 mars 2012

Madame, Monsieur,

Nous avons pris connaissance avec intérêt de votre article «Vaccins papillomavirus et grossesse: la situation début 2012» [1], notamment de l'encadré intitulé «Effets indésirables des vaccins papillomavirus: bilan 2011», dans lequel figure en intertitre du dernier paragraphe: *«En pratique, le pari de la vaccination reste raisonnable.»*

Nous comprenons par là que *La Revue Prescrire* estime que la balance bénéfico-risque de cette vaccination reste favorable. De manière générale, nous constatons que cette position est celle de la revue depuis sa première publication en 2007 sur le vaccin anti-HPV Gardasil® (SPMSD) [2]. Elle appelle à notre avis les commentaires suivants.

Efficacité

Gardasil® a démontré dans les essais de phase III une efficacité de presque 100% dans la prévention des CIN 2/3 associées aux HPV à haut risque oncogène qu'il cible (16 et 18) [3]. La question est de savoir si cette efficacité se traduit par une réduction de l'ensemble des CIN 2/3: seul ce résultat permettrait de conclure à un bénéfice de la vaccination, à savoir sa capacité à diminuer l'incidence des CIN 2/3 dans les proportions attendues – entre 68% et 70% selon les estimations mêmes du fabricant, lors de la procédure d'homologation aux Etats-Unis [4].

1) Dans l'article de 2007 «Vaccin papillomavirus 6, 11, 16, 18 (Gardasil®). Cancer du col : un espoir à confirmer», on pouvait lire: *«chez les jeunes femmes non infectées (...) il y a eu statistiquement moins de dysplasies de haut grade dues à n'importe quel génotype après vaccin (...) qu'après placebo (...) ce qui correspond à une réduction du risque de dysplasie de 38% (avec un intervalle de confiance à 95% allant de 13% à 56%)»*. Le fait que vous analysiez les résultats en termes de *«dues à n'importe quel génotype »* confirme d'ailleurs qu'*in fine*, seule la réduction globale de l'incidence des CIN 2/3 compte.

Ce taux d'efficacité est tiré du document qui a été remis en mai 2006 au VRBPAC de la FDA [5]. Il s'agissait d'un document de travail des autorités de régulation américaines, contenant des résultats

fournis par le fabricant, et non d'un article publié. Le tableau correspondant (tableau 13, p. 11) montre que ce calcul a été obtenu dans une population appelée RMITT-2 (*Retricted Modified Intention To Treat -2*).

2) La population RMITT-2 est un sous-groupe, qui n'était pas prévu initialement dans le protocole des essais de phase III, et dont la constitution a été décidée au cours de la procédure d'homologation aux Etats-Unis, non à la demande des autorités américaines, mais sur initiative du fabricant [6]. Il a donc été constitué après coup; de plus, sa définition a changé à plusieurs reprises entre les mois qui ont précédé cette même homologation et mars 2010 [7], date où les chiffres d'efficacité pour ce sous-groupe, rebaptisé entre temps «négatives à 14 HPV à haut risque» ont été publiés [8]. Il s'agit donc d'une analyse post hoc, dont les résultats permettent tout au plus d'émettre des hypothèses, mais ne sauraient être considérés comme des preuves [9].

3) Au vu de ces éléments, il nous paraît imprudent et hâtif d'utiliser ces chiffres pour parler d'efficacité du vaccin sur l'ensemble des CIN 2/3. Pourtant, ce résultat a été à nouveau mentionné dans l'article que *La Revue Prescrire* a consacré au Cervarix® de GlaxoSmithKline en 2008 [10]: «*Le vaccin papillomavirus 6, 11, 16, 18 Gardasil® diminue l'incidence des dysplasies de haut grade (auxquelles les génotypes 16 et 18 sont le plus souvent associés (...) tous génotypes confondus (...)) (cette baisse) n'est que de 40% au bout de 4 ans.*»

Méthodologiquement, il aurait été préférable, nous semble-t-il, de se référer aux résultats obtenus dans la population *per protocole*, puisqu'il s'agit véritablement de résultats prospectifs; or, dans le document de travail du VRBPAC de mai 2006 [5], dans la population *per protocole*, Gardasil® n'avait pas démontré d'efficacité dans la prévention des CIN 2/3 associées à tous les HPV: le score obtenu de 16,9% (tableau 25, p. 17) n'atteignait même pas la significativité statistique. A noter que ce résultat n'a jamais été publié.

4) Si l'on s'en tient aux données disponibles à ce jour, Gardasil® n'a donc pas démontré d'efficacité globale dans les RCT sur la population *per protocole*, et démontré une efficacité nettement moins importante qu'attendue dans une analyse post hoc en sous-groupe dont la valeur doit être appréciée avec beaucoup de précaution. De fait, il nous semble que le bénéfice de la vaccination n'est pas démontré.

Effets indésirables

5) Nous nous étonnons de ne pas trouver pour le bilan 2011 de mention dans votre bibliographie du récent article de Shaw et Tomljenovic [11], qui est l'une des synthèses les plus rigoureuses et les plus détaillées menées à ce jour sur les effets secondaires de la vaccination anti-HPV. Nous rappelons que ces auteurs concluent notamment: «*vaccine risks remain to be fully evaluated. (...) Cumulatively, the list of serious adverse reactions related to HPV vaccination worldwide includes deaths, convulsions, paraesthesia, paralysis, Guillain–Barré syndrome (GBS), transverse myelitis, facial palsy, chronic fatigue syndrome, anaphylaxis, autoimmune disorders, deep vein thrombosis, pulmonary embolisms, and cervical cancers*».

La Revue Prescrire vs Arznei-Telegramm

3) La position de *La Revue Prescrire* favorable à la vaccination, bien que retenue, tranche avec celles d'une autre revue médicale indépendante, *Arznei-Telegramm*, membre également de l'ISDB, dont *La Revue Prescrire* cite parfois les parutions. Les articles publiés dans *Arznei-Telegramm* sur la vaccination anti-HPV ont toujours remis en question l'utilité de la vaccination, même chez les jeunes filles, insisté sur l'absence de résultats dans la population *per protocole* pour le Gardasil®, sur l'inadéquation entre résultats publiés et protocole enregistré sur clinicaltrials.gov pour les essais PATRICIA de Cervarix®, mais aussi le fait qu'une analyse post hoc en sous-groupe ne saurait être utilisée comme preuve d'efficacité [12].

A la lumière de ces éléments, il apparaît souhaitable et important que *La Revue Prescrire* réexamine les données existantes, et les apprécie en fonction de leur véritable niveau de preuve.

Catherine Riva, journaliste, Winterthur, Suisse

Dr Jean-Pierre Spinosa, gynécologue-obstétricien, Lausanne, Suisse

Déclaration d'intérêts: nous n'avons aucun conflit d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique et nous sommes les auteurs de l'ouvrage d'investigation sur la vaccination anti-HPV *La piqûre de trop? pourquoi vaccine-t-on les jeunes filles contre le cancer du col de l'utérus?* Ed. Xenia, Vevey, mars 2010 <http://www.editions-xenia.com/pdf/arg/090hvpArg.pdf>

Références:

[1] *La Revue Prescrire* mars 2012, Tome 32, numéro 341

[2] Vaccin papillomavirus 6, 11, 16, 18 (Gardasil®). Cancer du col : un espoir à confirmer, *La Revue Prescrire* février 2007/ Tome 27, No 280

[3] Garland SM et al, Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases, *N Engl J Med*, 2007 May 10;356(19):1928-43.

Ault KA, The Future II Study Group, Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials, *Lancet*, 2007 Jun 2;369(9576):1861-8.

[4] GARDASIL® (Human Papillomavirus [Types 6, 11, 16, 18] Recombinant Vaccine) Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Briefing Document Presented to VRBPAC on 18-May-2006. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B1.pdf>

[5] VRBPAC Background Document Gardasil™ HPV Quadrivalent Vaccine May 18, 2006 VRBPAC Meeting. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf>

[6] Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine (*S. cerevisiae*) (STN 125126 GARDASIL), manufactured by Merck, Inc., Appendice, June 8, 2006,
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm111293.pdf>

Appendix 4 Protocol 015, Efficacy Population Definitions, p. ix :

An additional population, labeled the "**Restricted MITT-2**" population (**RMITT-2**), was used for the evaluation of endpoints due to any HPV type. This population includes all subjects who were seronegative and PCR negative at Day 1 to all vaccine HPV types **AND** had a normal Pap test result at Day 1. As per the sponsor, the analyses performed in the restricted MITT-2 population are intended provide a "real world" estimate of the impact of the vaccine with regard to infection and clinical disease caused by vaccine HPV types among baseline HPV-naïve women.

APPENDIX 5: Protocol 015, Changes in Protocol and Changes in Statistical Analyses, p. xiii :

- For the endpoints of CIN due to any HPV type and any HPV-related lesion, the DAP specified that the analyses would be performed using a per-protocol approach (...). The analyses of these 2 endpoints were performed in the restricted MITT-2 population and the MITT-3 population rather than the population specified in the DAP because: (1) the assay data for the non-vaccine HPV types were not available at the time of the preparation of this CSR, and (2) it is of interest to estimate the population benefit of these endpoints.
- The sponsor indicated that the **restricted MITT-2** analysis allows an estimate of the impact of the vaccine on all CIN and all HPV-related disease in the target population for the vaccine (baseline HPV-naïve women).

[7] Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine (*S. cerevisiae*) (STN 125126 GARDASIL), manufactured by Merck, Inc., June 8, 2006
<http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm111287.pdf>

p. 77 : Restricted MITT-2 population: Subjects were seronegative and PCR negative to all 4 vaccine HPV types and had a negative Pap test at Day 1. Cases were counted starting 30 days after dose 1.

Clinical Review of Biologics License Application Supplement for Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine, Recombinant (Gardasil®) to extend indication for prevention of vaginal and vulvar cancers related to HPV types 16 and 18, September 11, 2008.
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm111274.pdf>

p. 51 The analysis shown includes another modified intent-to-treat population, the **Restricted MITT-2 (RMITT-2 population)**, in which subjects were naïve for all 14 HPV types tested and had negative Pap tests at baseline. Cases were counted starting 1 day after Day 30.

[8] Munoz N et al, Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women, *J Natl Cancer Inst*, 2010 Mar 3;102(5):325-39. Epub 2010 Feb 5
Table 1 : Negative to 14 HPV types Subjects 1) received at least one vaccination; 2) were seronegative and PCR negative at day 1 to the vaccine HPV types (ie, HPV6, 11, 16, and 18), were PCR negative at day 1 to the nonvaccine high-risk HPV types that had available PCR assays (ie, HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, and 59), and had a negative day 1 Pap test result; and 3) had any follow-up visit.
Endpoint counting began after day 1.

[9] Michel Cucherat, Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale, Faculté de médecine Lyon – Laennec <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/>

Ces analyses [en sous groupe] (...) ne permettent pas de conclure. En effet, leurs résultats sont de nature exploratoire et sont exposés aux risques des comparaisons statistiques multiples. Ainsi, les analyses en sous-groupes ne génèrent que des nouvelles hypothèses qui devront être confirmées par de nouveaux essais. (...)

Un résultat de sous-groupe significatif est toujours suspect car il est impossible de savoir si ce test révèle l'effet réel ou s'il s'agit simplement d'un artefact lié à la répétition des tests.

[10] Vaccin papillomavirus 16, 18 (Cervarix[®]) Cancer du col de l'utérus. 2^e vaccin, sans plus, *La Revue Prescrire*, février 2008/Tome 28 No 292)

[11] Tomljenovic L, Shaw CA, Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: Are they at odds?, *Annals of Medicine*, 2011; Early Online, 1–12

[12] *a-t* 2006; **37**: 117-9 / *a-t* 2007; **38**: 33-4 ; *a-t* 2007; **38**: 57-9 / *a-t* 2007; **38**: 101-3 / *blitz-a-t* 6. Februar 2008 / *a-t* 2009; **40**: 15 / *a-t* 2009; **40**: 17 / *a-t* 2009; **40**: 31 / *a-t* 2009; **40**: 59 / *a-t* 2009; **40**: 61-2 / *a-t* 2009; **40**:71-3 / *a-t* 2011; **42**: 95-7