

Catherine Riva

Dr Jean-Pierre Spinosa

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

Lausanne/Winterthur, le 27 juillet 2013

Madame, Monsieur,

Nous constatons que nos analyses au sujet des études sur l'efficacité du Gardasil®, et donc de son service rendu et de la nécessité de son remboursement, se rejoignent sur certains points essentiels, mais divergent sur d'autres tout aussi essentiels.

Nous relevons trois points de convergence:

1. *Prescrire* considère, comme nous, que les autorités de régulation américaines (FDA) ont fait les mauvais choix, en matière de design des essais cliniques et de critère de jugement premier. Car comme l'écrit *Prescrire*: «L'évaluation aurait dû être conçue d'emblée pour étudier les dysplasies de haut grade liées à n'importe quel génotype».
2. *Prescrire* estime, comme nous, que «que les données sont fragiles», que «des données manquent aussi en termes d'efficacité à long terme sur les dysplasies de haut grade», de même que «sur le *remplacement* par d'autres génotypes».
3. *Prescrire* conclut, comme nous, que tous les essais cliniques de phase III (il y en a seulement trois, soit les études 007, 013 et 015) ont échoué à démontrer de manière prospective l'efficacité globale attendue de la vaccination sur l'ensemble des CIN 2/3+, que ce soit dans le groupe PP ou dans le groupe ITT et ses sous-groupes.

A partir de ce point, nos chemins divergent:

Puisque les critères d'Evidence Based Medicine (EBM) de preuve d'efficacité et d'intérêt de la vaccination ne sont pas remplis, nous posons la question de la pertinence de la décision des autorités de santé, qui recommandent et remboursent ce vaccin. Rappelons que par définition, celle-ci s'adresse à des personnes en bonne santé, qui plus est à des enfants et des adolescents. On accepte ainsi les risques inhérents à tout traitement, sans avoir de preuve établie scientifiquement de son efficacité.

Prescrire estime en revanche que l'étude de Munoz (2010) sur le groupe **RMITT-2** suffit à tenter un «**pari**». Cette prise de position peut surprendre pour plusieurs raisons:

1. Avant tout, car un pari, ce n'est pas de l'EBM. *Prescrire* nous a habitués à des prises de position bienvenues et tranchées basées sur des analyses EBM rigoureuses, en écartant

toute analyse frappées de doutes (les exemples foisonnent mais nous citerons les prises de positions sur les mammographies de dépistage, autre sujet qui nous préoccupe aussi). Ensuite, car la notion de «pari» doit être maniée avec beaucoup de circonspection en médecine. Un «pari» comporte des incertitudes, du hasard, et des spéculations faute de preuves.

2. Un pari sanitaire, avec un coût et des implications éthiques, humaines et financières élevées est inadéquat et n'est pas indiqué, surtout chez des gens en bonne santé, de surcroît chez des enfants et des adolescents, quand on dispose déjà d'un instrument qui est le frottis, et que l'on connaît mal la question des effets secondaires (immédiats et sur le long terme). Un pari peut se justifier en situation désespérée, sans alternative, et comme dernière tentative dans le cadre d'une pathologie grave...
3. *Prescrire* se base donc uniquement sur le groupe RMITT-2 qui, faut-il le rappeler, est le seul groupe dans lequel ressort une efficacité statistiquement significative sur les dysplasies de haut grade dues à tous les virus. RMITT-2 est un groupe de femmes non porteuses de 14 HPV (dont 2 à bas risque et 12 à haut risque) en début d'études. Le chiffre de 42.7% de diminution de CIN 2/3+ tous HPV confondus a été publié en 2010 par Munoz. Ce groupe (et ce résultat) pose plus de problèmes et de questions qu'il n'en résout.
 - D'abord, parce ce que force est d'admettre que le résultat de ce groupe enterre *de facto* les résultats des groupes ITT et PP des trois études randomisées prospectives en double aveugle. En clair, cela pourrait vouloir dire que la vaccination ne fonctionne pas sur les femmes déjà infectées par un HPV à haut risque, quel que soit son type, 16, 18 ou autre.
 - Ensuite, car même si ce chiffre est tiré d'études prospectives, le sous-groupe est issu d'une analyse *post hoc*, c'est-à-dire qu'il a été constitué après coup¹. Il ne s'agit donc pas du résultat d'une étude prospective. Il semble utile de rappeler que ces analyses en sous-groupes faites a posteriori revêtent un niveau de preuve très faible, voire, selon certains statisticiens, aucun niveau de preuve, juste une valeur indicative.
 - D'autre part, il faut rappeler que ce n'est pas à la demande de la FDA que l'analyse a été conduite dans ce sous-groupe RMITT-2, mais bel et bien sur initiative du fabricant. Nous disposons des documents («Data Analysis Plan» et échanges d'e-mails entre le CBER et Merck) qui établissent qu'en 2005, Merck a averti la FDA qu'il ne fournirait pas, comme cela avait été initialement convenu, l'analyse des CIN 2/3+ tous HPV confondus dans la population per protocole, mais dans un nouveau groupe (RMITT-2) censé «mieux correspondre à la vie réelle». La FDA n'a fait qu'entériner cette décision, alors qu'elle savait qu'elle renonçait de la sorte à la seule analyse prospective qui lui aurait permis de se faire une idée de l'efficacité globale de la vaccination – en échange d'une analyse post hoc d'un sous-groupe défini en cours d'étude, et donc d'un niveau de preuve beaucoup plus faible. Là encore, la FDA n'a pas fait le bon choix.
 - Il faut savoir aussi que le sous groupe RMITT-2, finalement publié avec 42.7% d'efficacité, a connu tout au long de son histoire, entre 2006 et 2010, de nombreux changements de définitions de population et de suivi. Rien ne permet de dire qu'il s'agit du même RMITT-2 auquel font référence la FDA et *Prescrire*.

- Par exemple, la définition donnée aux autorités de régulation américaines en 2006 de Modified Intention-to-treat population 2 restricted (RMITT-2) comporte 5 critères :

1. *Received at least one vaccine,*
2. *Seronegative at day 1 and PCR-negative at day 1 to the appropriate HPV types,*
3. *Had any follow-up visit after one month following the first injection*
4. *Pap test results normal at day 1*
5. *Clinical endpoints were counted beginning one month after the first dose (month 1)*

Il y a 5638 vaccinées et 5701 contrôle (total = 11'339) avec 155 lésions identifiées.

- En 2008 dans le rapport rendu par le CBER et en 2010 dans l'article publié par Munoz et al, des faits troublants apparaissent: la définition intègre un 6^e critère et certains critères ont été modifiés. Les sujets :

1. *received at least one vaccination* -> ce critère est resté identique
2. *were seronegative and PCR negative at day 1 to the vaccine HPV types (ie, HPV6, 11, 16, and 18)* -> ce critère est resté identique
3. *were PCR negative at day 1 to the nonvaccine high-risk HPV types that had available PCR assays (ie, HPV31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, and 59)* -> il s'agit d'un nouveau critère
4. *and had a negative day 1 Pap test result* -> ce critère est resté identique
5. *had any follow-up visit* -> ce critère a changé
6. *Endpoint counting began after day 1* -> ce critère a changé

Ces modifications expliquent probablement les faits suivants: il y a moins de patientes, soit 4616 vaccinées et 4680 contrôle (total = 9296) mais plus de lésions (213). Ces chiffres ont été également publiés par Munoz en 2010. Où sont passées les 2043 (1022 et 1021) patientes manquantes?

En conclusion, se référer à ce seul sous groupe RMITT-2 pour décider qu'un «pari» est raisonnable, semble extrêmement discutable. Ce qui est certain, en revanche, c'est que la vaccination anti-HPV n'est jamais présentée en ces termes à la population: il est dit qu'elle a prouvé son efficacité dans la diminution des lésions cervicales de haut grade, qu'elle est donc remboursée, et qu'elle est sûre. Il est permis de douter que cette population serait d'accord d'y soumettre ses jeunes filles (et ses jeunes garçons) avec la même confiance, les mêmes espoirs et les mêmes coûts financiers, si elle connaissait la fragilité réelle de la base scientifique sur laquelle s'appuient médecins et autorités de santé pour recommander la vaccination.

En conséquence, nous ne pouvons pas partager pour des raisons scientifiques et éthiques, la prise de position de *Prescrire*. Ce qui nous amène à deux derniers commentaires:

1. Les résultats obtenus pour le sous-groupe RMITT-2 méritent une nouvelle analyse, et nous nous préparons à demander à des épidémiologistes et des statisticiens spécialisés de la conduire avec nous. Nous ne manquerons pas de vous tenir informés des résultats.
2. Il serait intéressant de comprendre ce qui, une fois n'est pas coutume, amène *Prescrire* à persister dans sa position, sur la base de données, dont la revue reconnaît elle-même le caractère fragile et discutable. La quasi absence de base scientifique pour étayer cette

position pose notamment la question de la proximité passée du responsable de la rédaction, Jérôme Sclafer, avec le Comité technique des vaccinations, où il a siégé jusqu'en 2011ⁱⁱ. La nécessité invoquée par *Prescrire* de recommander une vaccination sur la base de données de très faible niveau de preuve n'est en effet pas sans rappeler la déclaration faite par J. Sclafer le 12 mai 2010 devant le Sénat sur la vaccination anti-H1N1: «*De manière générale, la revue «Prescrire» essaie de se fonder sur des niveaux de preuves élevés. Mais on ne peut écarter les autres données. En effet, dans certains cas, il convient de «faire avec» les informations dont on dispose et agir sans attendre de preuves tangibles.*»ⁱⁱⁱ Nous rappelons que le lectorat attend de *Prescrire* des évaluations solides, mais aussi indépendantes – indépendante de l'industrie pharmaceutique comme des autorités sanitaires. En ce sens, nous demandons que *Prescrire* confirme qu'aucun membre de la rédaction et/ou du comité de lecture n'a actuellement, ou n'a eu au cours de dernières années, de lien d'intérêts, direct ou indirect, avec le fabricant du vaccin ou une quelconque autorité de surveillance ou de régulation. Si tel n'est pas le cas, la revue se doit de le signaler explicitement.

En vous remerciant de votre lecture attentive, nous vous adressons, Madame, Monsieur, nos salutations distinguées.

Catherine Riva, journaliste

Jean-Pierre Spinosa, gynécologue-obstétricien

ⁱ *RMITT2 population (new definition following a-posteriori retesting of samples): naïve to 14 HPV types, PAP negative at baseline, at least one vaccine dose, cases counted from mo 1.* Tiré par exemple de la référence 69, qui n'est plus disponible en ligne, de <https://kce.fgov.be/sites/default/files/page.../d20041027341.pdf>.

ⁱⁱ http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Annexes.pdf

ⁱⁱⁱ <http://www.senat.fr/rap/r09-685-2/r09-685-226.htm>