

POINT PRESSE

**Prévention du cancer du col de l'utérus :
la place de la vaccination contre les
papillomavirus humains**

Mardi 14 février 2012

PREVENTION DU COL DE L'UTERUS

nouvel avis du HCSP du 21 octobre 2011*

- **La vaccination des jeunes filles contre les papillomavirus humains :**
 - poursuite de cette vaccination
 - amélioration de la couverture vaccinale

| Cohorte de naissance | Age | Couverture 1 dose | Couverture 3 doses |
|----------------------|-----------|-------------------|--------------------|
| 1993 | 17 | 52,6% | 36% |
| 1994 | 16 | 50,0% | 33,4% |
| 1995 | 15 | 38,7% | 20,3% |

L'analyse a été effectuée à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB – Cnam-TS et INVS). Cet échantillon est composé d'environ 500 000 personnes est représentatif au 1/97^{ème} des bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie (hors section locale mutualiste) - 31 décembre 2010

- **Le dépistage par le frottis cervico-utérin entre 25 et 65 ans :**
 - poursuite de l'amélioration
 - généralisation rapide du système de dépistage organisé

Que peut-on affirmer sur la tolérance ?

Un rapport bénéfice-risque favorable

LES ETAPES DE LA SURVEILLANCE

**Développement
clinique**

Avant commercialisation

Etudes, analyses poolées,
méta-analyses

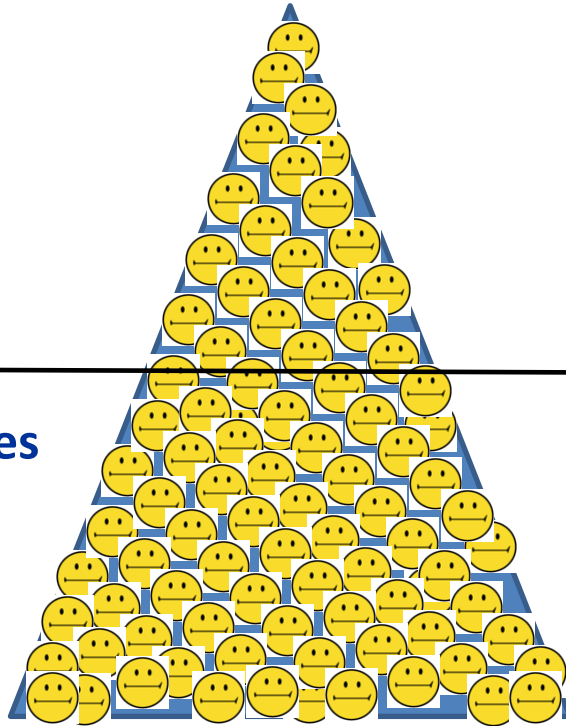
**Conditions réelles
d'utilisation**

Après commercialisation

Plan de gestion des risques

Européen

National



Établir un rapport bénéfice-risque



SURVEILLANCE DE CERVARIX®

après commercialisation

- Cervarix® enregistré dans plus de 114 pays
- Plus de 25 millions de doses distribuées dans le monde
- La grande majorité des **effets indésirables suspectés en liaison** avec le vaccin Cervarix® (*MHRA*- Royaume Uni*) :
 - bénins et transitoires - *listés dans l'information produit*
- Des événements indésirables graves rares sans lien avec le vaccin
après l'administration d'au moins 4,5 millions de doses

La balance bénéfiques/risques de Cervarix® est favorable.

*MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency –MHRA. 2010. Available at:

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Generalsafetyinformationandadvice/Productspecificinformationandadvice/HumanpapillomavirusHPVvaccine/index.htm> (accessed August 2011).



PLAN DE GESTION DES RISQUES NATIONAL

mesures de surveillance et de minimisation des risques

- **suivi renforcé** des événements post-vaccinaux (*CRPV Bordeaux*) pour Cervarix[®] :
 - Premier bilan du plan de gestion des risques européen et national - *Afssaps*, 12 juillet 2011
 - Suivi national des effets indésirables - Commission nationale de pharmacovigilance, 22 novembre 2011
- **registre** des grossesses (*CRPV Lyon*)
- analyse de **tout cas d'évènement indésirable inattendu** par un groupe national référent composé d'experts cliniciens et épidémiologistes (*Afssaps*)
- **étude de surveillance des maladies auto-immunes** chez 6 millions de jeunes filles vaccinées et non vaccinées (*Afssaps et CNAMTS*)



PLAN DE GESTION DES RISQUES NATIONAL

*étude de cohorte sur les données Sniiram**

- Évaluation du risque éventuel des **maladies auto-immunes** sujets exposés à un vaccin anti-HPV *versus* sujets non exposés
- 1 774 622 jeunes filles âgées de 11 à 15 ans à l'entrée dans la cohorte (constitution en 2007)
- 33,8% ont reçu au moins 1 dose de vaccin
- Après 3 ans de suivi : pas de différence entre les groupes

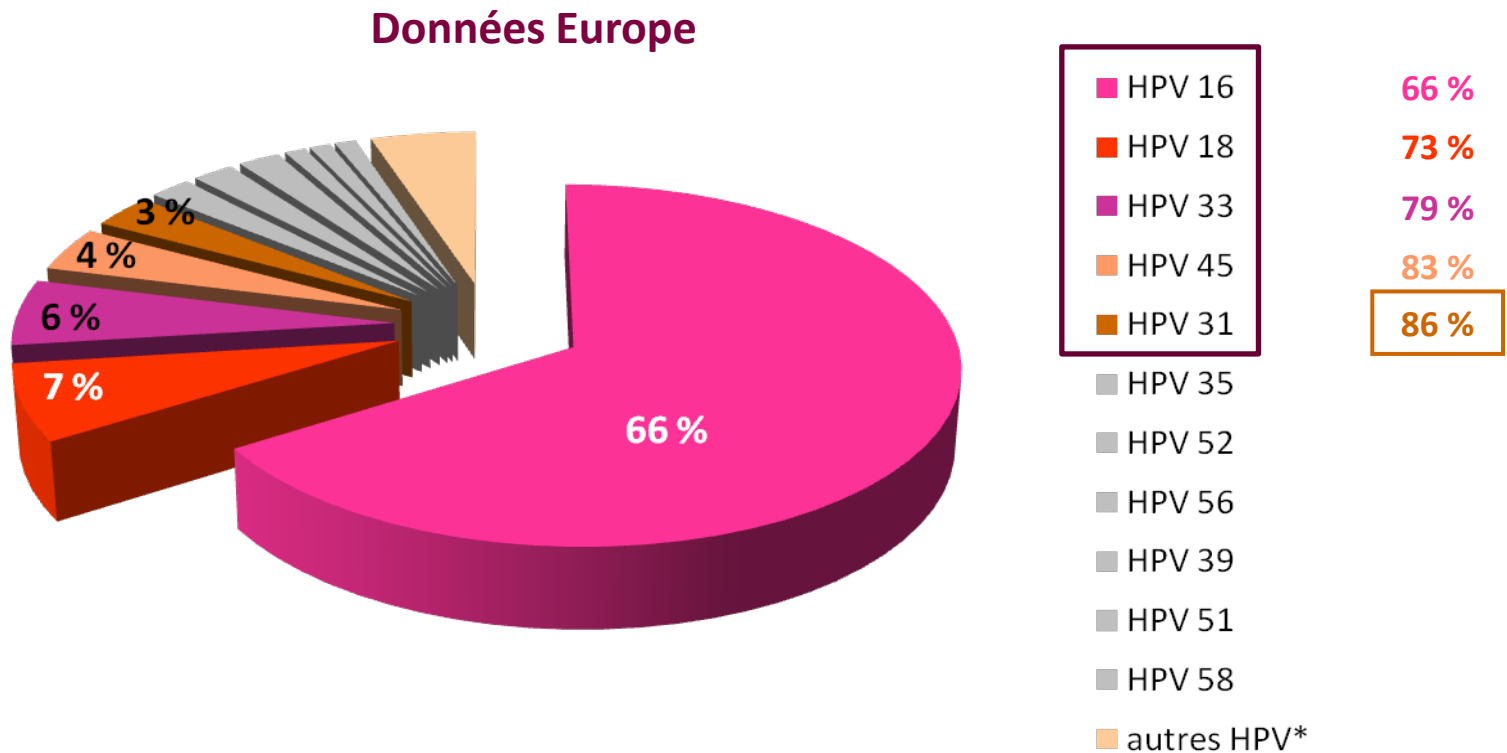
| | Groupe vaccinées | Groupe non vaccinées |
|--|-------------------------|-----------------------------|
| Taux d'incidence (10 000 personnes /année) | 2,14 | 2,06 |

Quelle efficacité peut-on
attendre ?

CANCER DU COL : LES HPV 16 et 18

les types les plus fréquents

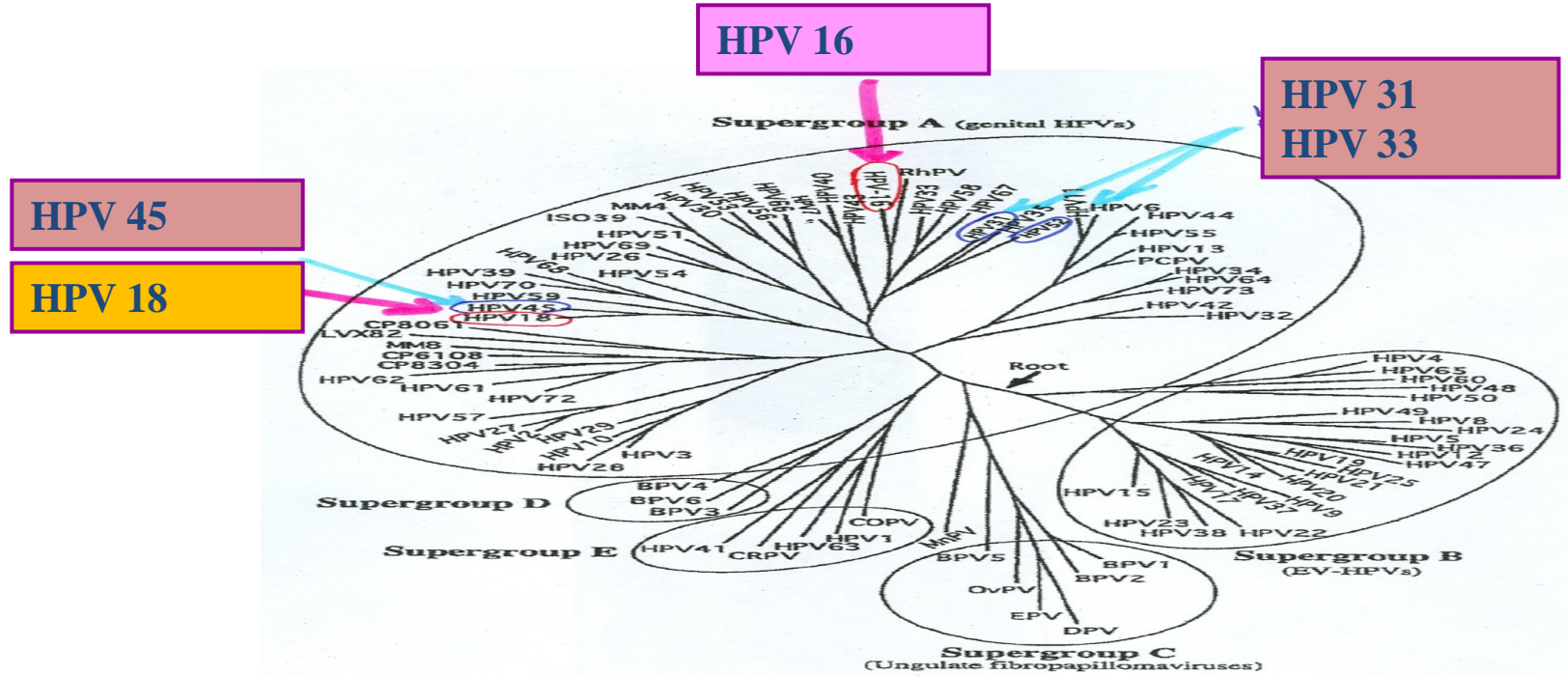
Distribution des génotypes d'HPV dans les cancers invasifs du col



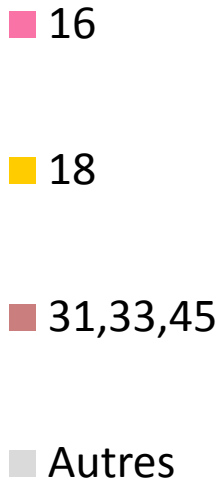
Méta-analyse réalisée dans 38 pays à partir de prélèvements effectués sur 8 977 femmes atteintes d'un cancer invasif du col utérin entre 1949 et 2009. Le nombre de femmes concernées en Europe était de 2 058.

De Sanjose S et al. Lancet Oncol 2010

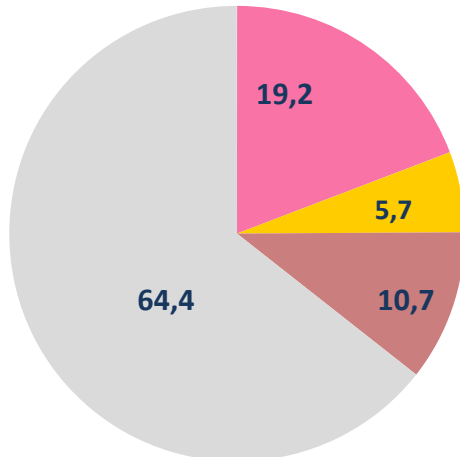
QUELS HPV'S DANS LES LESIONS DU COL?



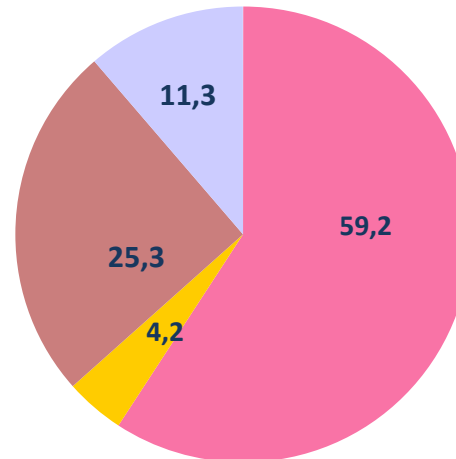
France



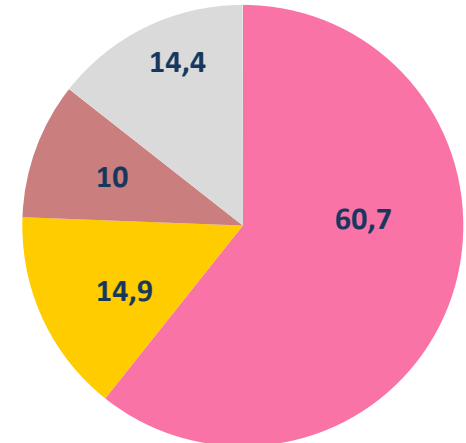
CIN1



CIN2-3



Cancer du col



Adapted from: <http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/SummaryReportsSelect.cfm>

Who /ICO HPV information centre Third edition 2010/ HPV and related cancers summary report update June 22, 2010, France

STRATEGIE DE DEVELOPPEMENT D'UN VACCIN *contre le cancer du col*

Cibler les types HPV 16/18 et élargir la protection grâce au système adjuvant

Cibler les types HPV 16/18 et des HPV non oncogènes avec un adjuvant classique

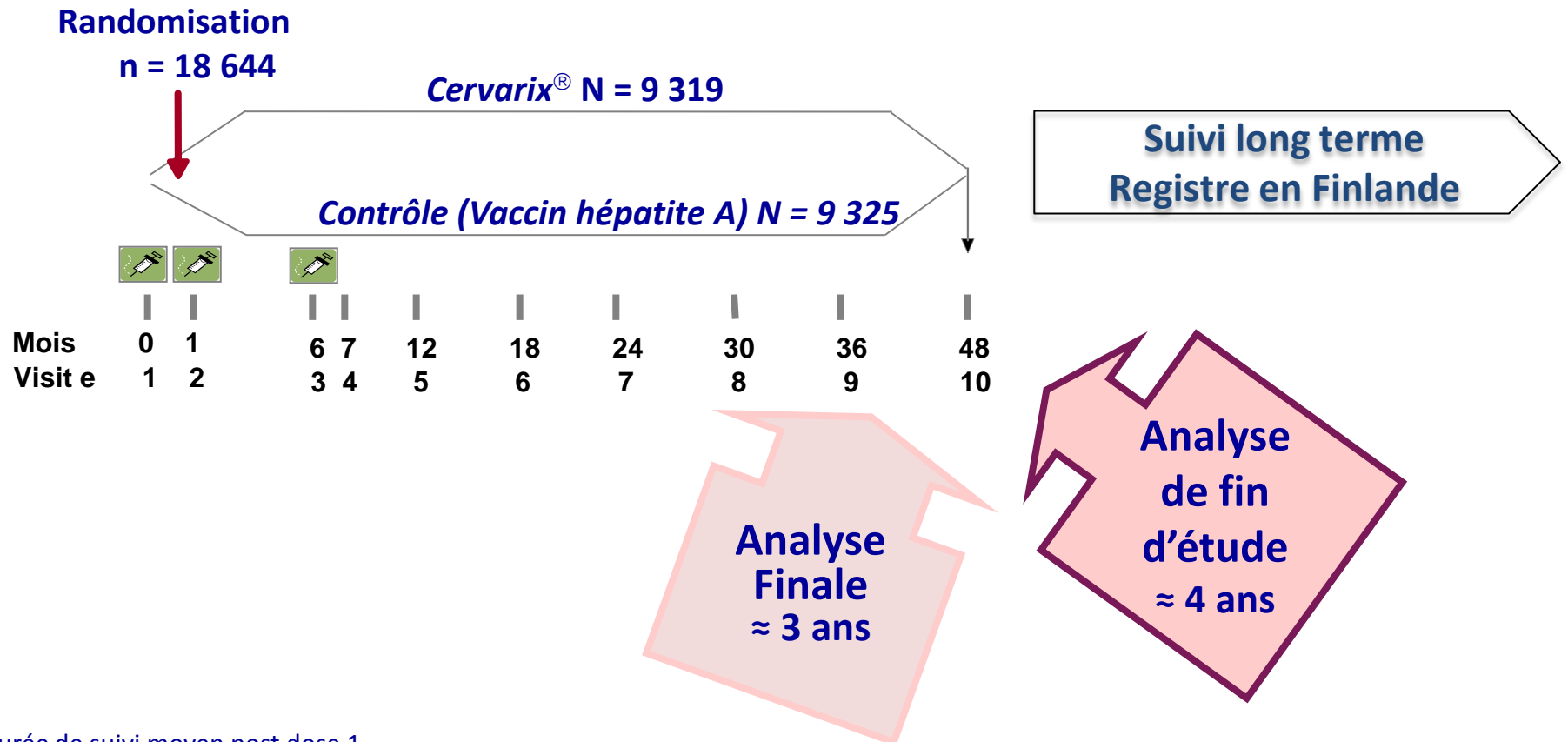


- **Pas de compromis sur l'efficacité des HPV 16/18**
- Une protection **au-delà** des HPV **16/18**
- **Des taux d'anticorps importants** qui se maintiennent dans le temps
- Une **combinaison** optimale antigène/adjuvant

HPV 008 - Etude PATRICIA

Méthodologie

- Étude de phase III, internationale, multicentrique
- Randomisée 1:1, en double aveugle, contrôlée (vaccin Hépatite A)
- **N = 18 644** jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans



*Durée de suivi moyen post dose 1

Cohortes d'études



Efficacité

Cohorte ATP (selon le protocole) N = 16 162

- 3 doses (vaccin ou contrôle),
- Cytologie normale ou de bas grade à M0,
- Sérologie négative pour HPV 16 et 18 à M0
- DNA négative à M0 et M6 pour le type d'HPV considéré



Tolérance

Cohorte TVC (Total Vaccinated Cohort) N = 18 644

- ≥ 1 dose (vaccin ou contrôle),
- Infections et lésions préexistantes possibles à l'inclusion



Recommandations

Cohorte Population naïve (TVC-naïve) N = 11 641

- ≥ 1 dose (vaccin ou contrôle),
- pas d'infection HPV et pas de lésions à l'inclusion

Efficacité vaccinale contre les lésions CIN2+ associées aux HPV 16/18 - Suivi de 4 ans

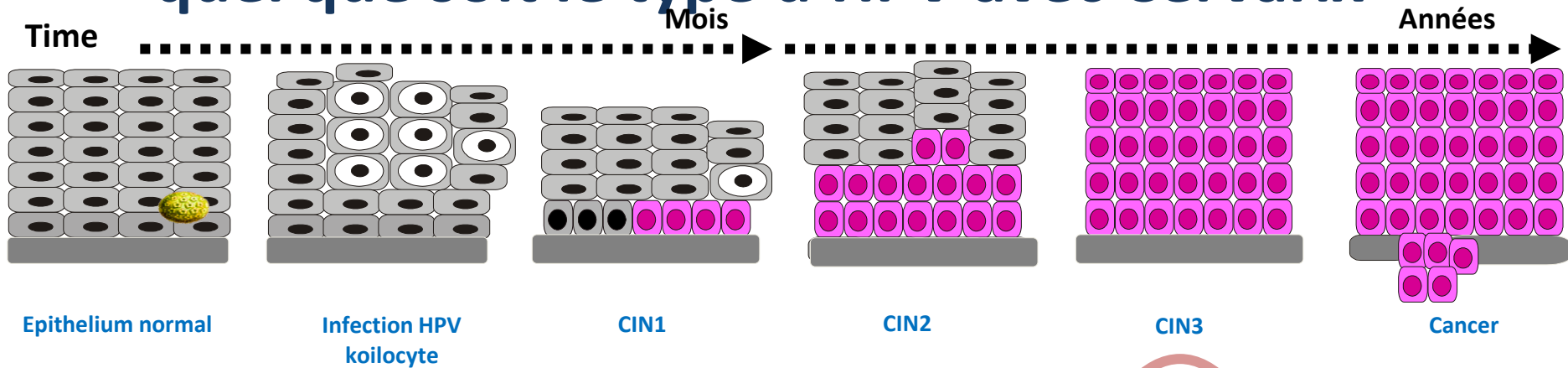
Cohorte ATP¹

| Critère CIN2+ | Cervarix® N = 7 338 | Contrôle N = 7 305 | Efficacité ¹ | | |
|---------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------|----------|
| | | | % | IC à 95% | p-value |
| HPV-16/18 | 5 | 97 | 94,9 | 87,7–98,4 | < 0,0001 |

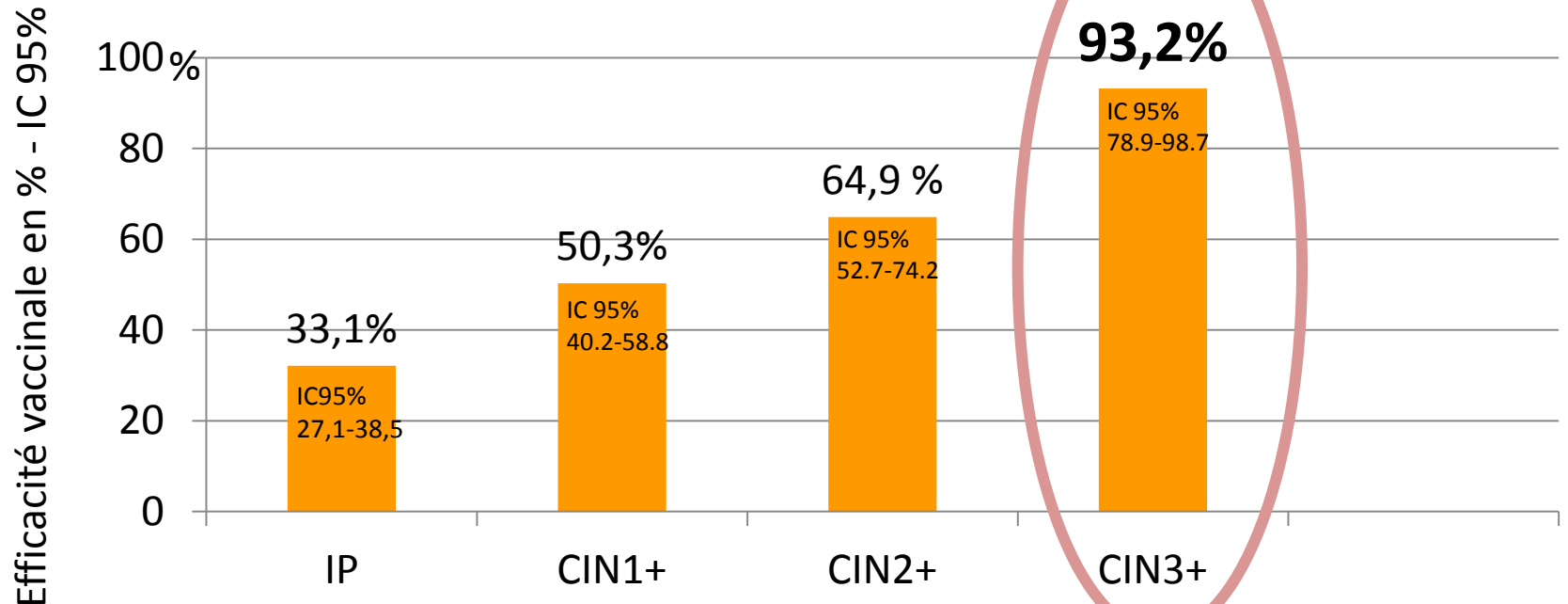
Cohorte TVC Naïve²

| Critère CIN2+ | Cervarix® N = 5 466 | Contrôle N = 5 452 | Efficacité ¹ | | |
|---------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|------------|----------|
| | | | % | IC à 95% | p-value |
| HPV-16/18 | 1 | 97 | 99,0 | 94,2–100,0 | < 0,0001 |

Réduction de l'ensemble des lésions, quel que soit le type d'HPV avec Cervarix®



Cohorte TVC-naïve, analyse après un suivi de 4 ans



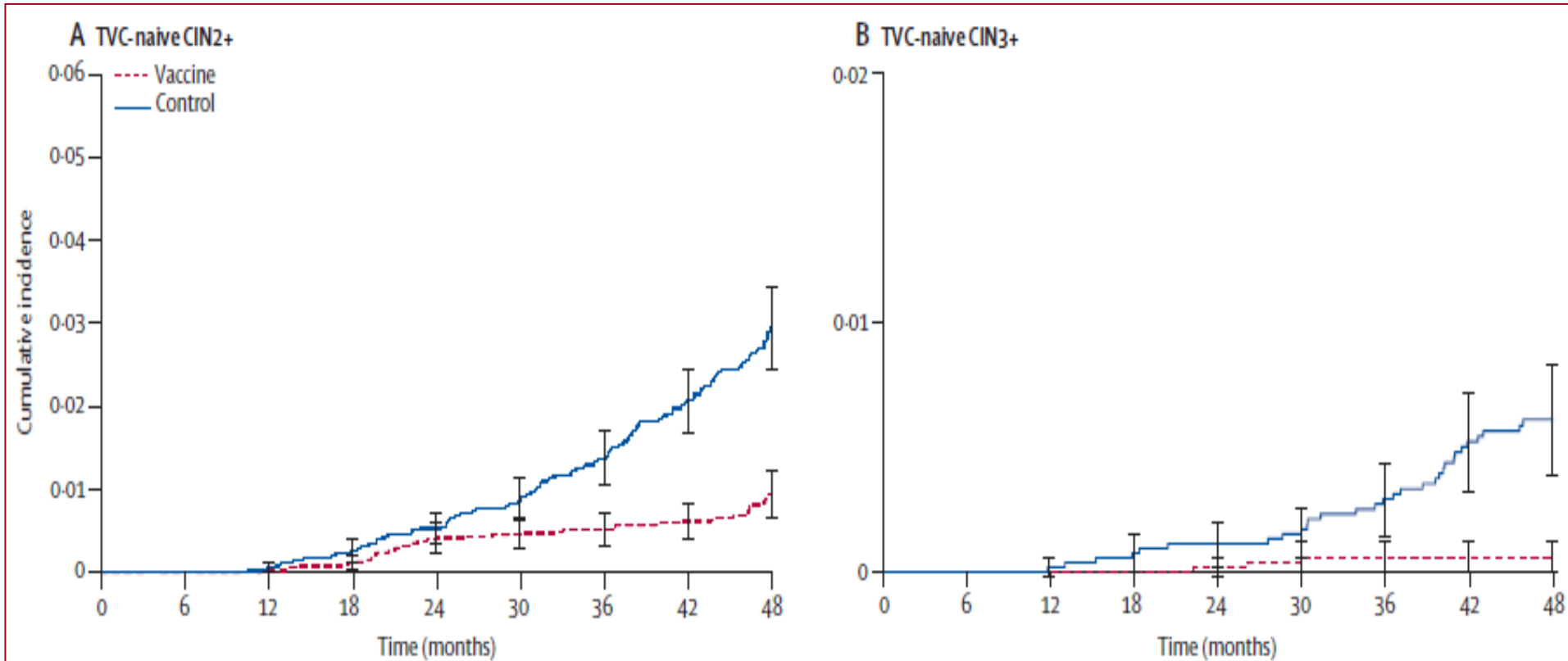
Effacité vaccinale contre les lésions CIN2+ associées aux à d'autres types HPV à haut risque

Cohorte TVC-naïve, analyse après un suivi de 4 ans

| Type HPV | CIN2+ | | |
|----------|------------------------|----------------------|------------------------------------|
| | Cervarix® N = 5 456 | Contrôle N= 5 452 | % Efficacité |
| HPV 31 | 3 | 28 | 89.4 IC à 95%: 65,5–97,9 |
| HPV 33 | 5 | 28 | 82.3 IC à 95%: 53,4–94,7 |
| HPV 45 | 0 | 8 | 100 IC à 95%: 41,7–100 |

L'étude n'était pas assez puissante pour évaluer l'efficacité contre les maladies dues à un type d'HPV donné

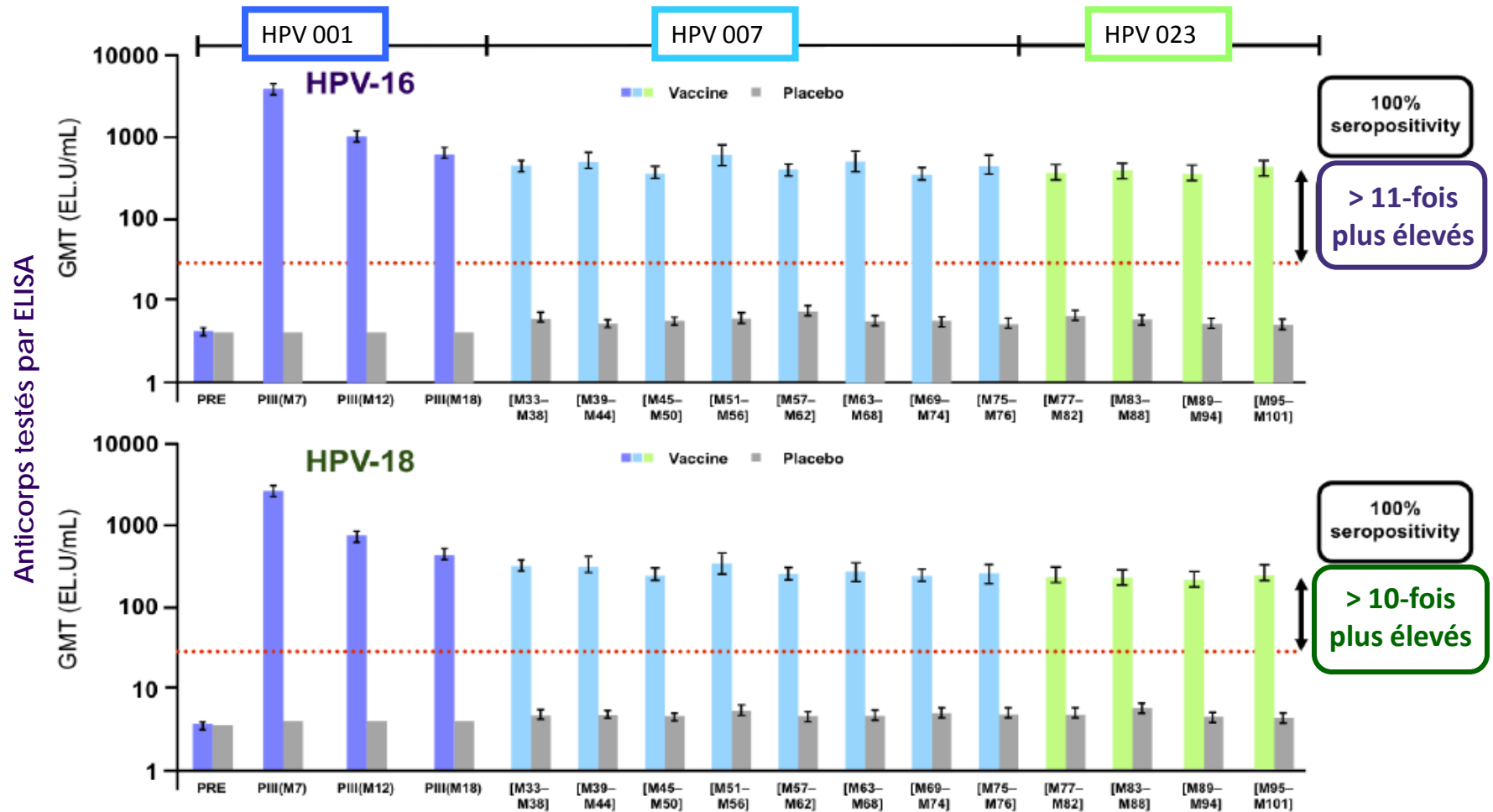
Efficacité de Cervarix[®] sur les lésions de haut grade pendant 4 ans



Incidences cumulées des CIN2+ et CIN3+ quel que soit le type d'HPV dans la lésion – population TVC- naïve (analyse à 4 ans)

Faudra-t'il un rappel ?

Immunogénicité après vaccination par Cervarix® maintenue dans le temps jusqu'à 8,4 ans*



Des données à 9,4 ans montrent le maintien de ces taux d'anticorps

Le taux minimum d'anticorps protecteur n'a pas été défini pour les vaccins HPV

*Durée de protection et nécessité de dose(s) de rappel non établies

Bénéfice clinique



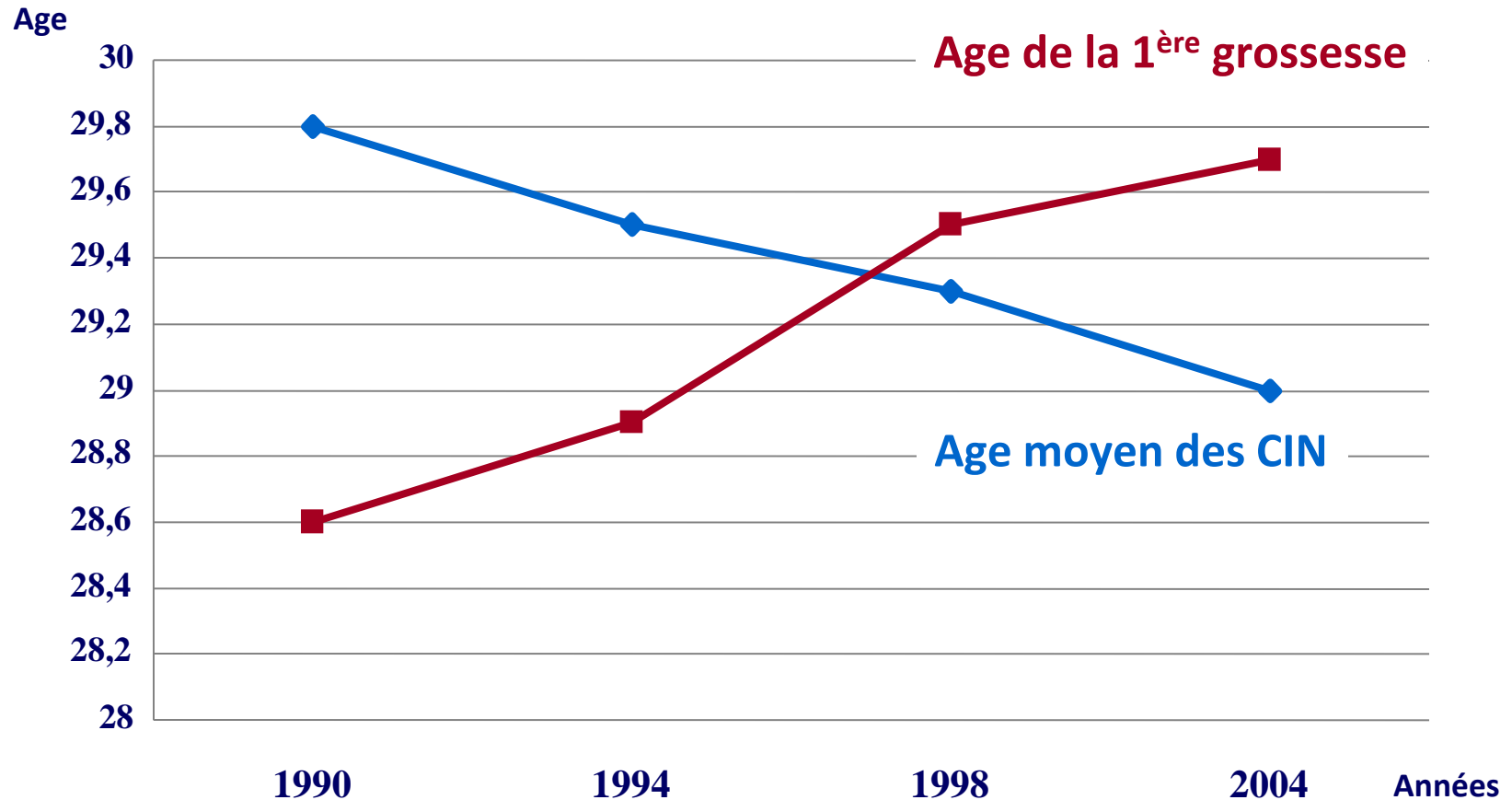
RISQUES ET CONSEQUENCES

des conisations

- **Impact psychologique** : anxiété, dépression, symptômes somatiques...comme à l'annonce d'un frottis anormal
- **Risque de cancer** après traitement local par conisation : x 5 par rapport à la population générale
- **Sténose cervicale** : la plus fréquente - (3 à 17%)
- **Complications obstétricales** : accouchement prématuré, faible poids de naissance, rupture prématurée des membranes, mortalité périnatale, avortement tardif, césarienne

LE RETENTISSEMENT OBSTETRICAL

des traitements du col utérin



car 1 femme cônisée sur 4 en âge de procréer

Les risques et conséquences de la conisation



Accouchement prématuré

Conisations à l'anse

- pour **106** → 1 enfant ayant un poids < 2000 g
- Pour **143** → 1 naissance < 32-34 SA
- Pour **500** → 1 décès péri-natal

Réduction du nombre de conisations avec Cervarix®

Etude HPV-008 – PATRICIA

Cohorte TVC-Naïve, analyse après un suivi moyen de 4 ans

| | Cervarix® N = 5 466 | Contrôle N = 5 452 | % Réduction |
|-------------------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| Procédures d'excision cervicales | 43 | 143 | 70,2% IC (95%) 53,8-79,3 |
| Colposcopie | 672 | 933 | 29,0% IC (95%) 53,8-79,3 |

*nombre de sujet reportant ≥ 1 événement dans chaque groupe

3 387
cas de cancer ¹

≈ 17 700
Lésions de haut grade^{2,3*}

≈ 67 200
Lésions de bas grade ^{2,3*}

≈ 85 200 ASC US/ASC H ^{2,3*}

≈ 6 000 000 frottis ³

1004 décès ¹

- 93%

≈ 30 000 conisations

- 70,2%

≈ 100 000 colposcopies

- 29%

150 000
Résultats interprétables

4%
pathologiques

240 000
reconvocations

EN CONCLUSION

prévention du cancer du col de l'utérus avec Cervarix[®]

- **Deux moyens** existent dans la prévention du cancer du col
- Un **rapport bénéfices/risques** toujours favorable
- Une **efficacité de 93%** sur la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus
- Un maintien des taux d'anticorps **jusqu'à près de 10 ans**
- Une **réduction de 70%** des conisations

Pourquoi ne pas poursuivre cette vaccination ?