

Estimation du risque résiduel individuel de
cancer du col de l'utérus (CCU) après
vaccination par le vaccin PVH nonavalent (PVH9v)

11^{ème} journée de Vaccinologie Clinique

Vaccination de l'adolescent et du jeune adulte

13 avril 2018

B. Soubeyrand

Estimation du risque résiduel individuel de cancer du col de l'utérus après vaccination par le vaccin PVH nonavalent



Human Vaccines & Immunotherapeutics



ISSN: 2164-5515 (Print) 2164-554X (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/khvi20>

Estimation of the individual residual risk of cervical cancer after vaccination with the nonavalent HPV vaccine.

Karl-Ulrich Petry, Kaatje Bollaerts, Paolo Bonanni, Margaret Stanley, Rosybel Drury, Elmar Joura, Susanne K. Kjaer, Chris J.L.M. Meijer, Didier Riethmuller, Benoit Soubeyrand, Pierre Van Damme & Xavier Bosch

To cite this article: Karl-Ulrich Petry, Kaatje Bollaerts, Paolo Bonanni, Margaret Stanley, Rosybel Drury, Elmar Joura, Susanne K. Kjaer, Chris J.L.M. Meijer, Didier Riethmuller, Benoit Soubeyrand, Pierre Van Damme & Xavier Bosch (2018): Estimation of the individual residual risk of cervical cancer after vaccination with the nonavalent HPV vaccine., Human Vaccines & Immunotherapeutics, DOI: [10.1080/21645515.2018.1450125](https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1450125)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1450125>

- Travail financé par Sanofi Pasteur MSD

Objectifs

- Estimer le bénéfice *individuel* de la vaccination par PVH9v en terme de réduction du risque en prévention du CCU
- Générer des données probantes et utiles au processus de décision pour :
 - Les professionnels de santé amenés à proposer la vaccination
 - Les jeunes filles considérant la vaccination

Méthode [1/2]

- Estimation du risque *actuel* de développer un CCU au cours de la vie (≤ 75 ans) et le risque de décès par CCU, *en absence de toute mesure de prévention*, dans différents pays européens (approche contrefactuelle)
- Estimation du risque résiduel individuel de CCU pour une fille naïve au PVH, vaccinée par PVH9v à l'âge de 10 ans (c.-à-d. HPV naïve), en supposant une protection vaccinale à vie et en l'absence de dépistage
- Estimation des risques de CCU
 - A partir des données disponibles de l'incidence du CCU préexistantes au dépistage de 5 pays européens : Danemark, Finlande, Norvège, Suède et Royaume-Uni
 - Utilisation de la méthode de Monte-Carlo (incertitude des taux d'incidence, des estimations de l'efficacité vaccinale et des fractions de contribution du génotype)

Méthode [2/2]

- Au lieu d'utiliser le taux de mortalité historique, le ratio de mortalité a été calculé en utilisant les données les plus récentes sur l'incidence du CCU et le taux de mortalité associé
- Plusieurs analyses de sensibilité ont été conduites à partir
 - D'un modèle d'histoire naturelle
 - De l'incidence des lésions (CIN3) et leur risque de progression vers le CCU
 - Les incidences de CCU dérivées de modèles de cohorte « Age-Période »
- Comparaison des réductions du risque de CCU estimées après vaccination et observées après des décennies de dépistage répétitif dans les pays où le dépistage du cancer du col de l'utérus était organisé et élevé.
- Présentation des résultats sous une forme facilitant la communication et leur compréhension (1/n et palette de Paling)

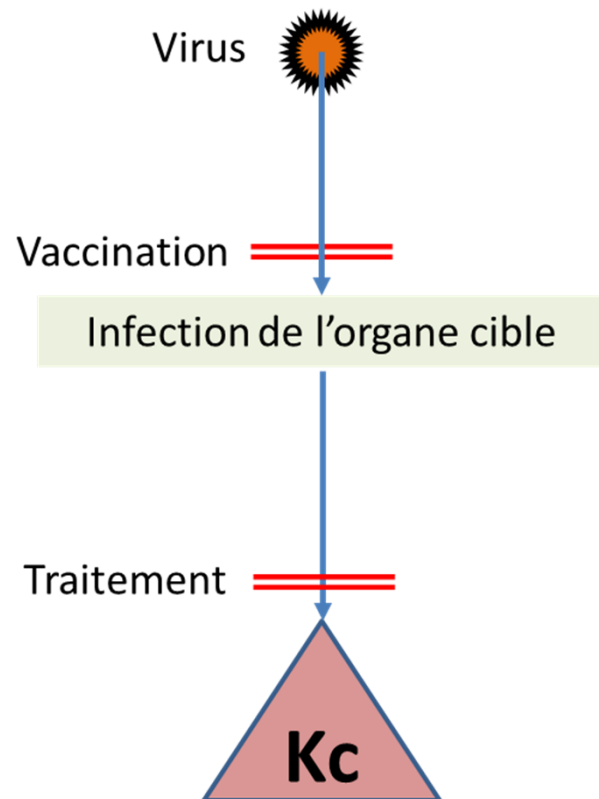
Données

- Le vaccin PVH9v (Gardasil9[®], Merck/MSD), a une AMM en Europe depuis juin 2015. Il couvre les sept types de PVH oncogènes les plus courants (16/18/31/33/45/52/58) associés au CCU (plus les types à faible risque 6 et 11 responsables de 90% des verrues génitales)
- Attribution des CCU au PVH : 100%
- Contribution des génotypes (Europe)
 - HPV HR types 16-18 détectés dans 71% des cas
 - HPV HR 31, 33, 45, 52 et 58 détectés 16% des cas
- Efficacité vaccinale pour CIN2 + (substitut du cancer du col de l'utérus)
 - 98,2% [IC 95%: 93,5-99,8] pour les génotypes 16 et 18
 - 97,1% [IC 95%: 83,5 -99,9] pour les génotypes 31, 33, 45, 52 et 58

Approche individuelle, pourquoi ?

- Le bénéfice/risque de la vaccination est d'abord individuel
- Possible (\neq autres vaccins) parce que, à ce jour :
 - EV \sim 100% \Rightarrow absence d'échec primaire, donc pas de nécessité de pallier une EV $<$ 100% par une CV élevée
 - Absence d'effets populationnels adverses d'une CV faible et/ou hétérogène
 - Absence d'échecs secondaires
- N'a jamais été fait vs. de nombreuses modélisations publiées de l'impact des programmes (vaccination \pm dépistage)
- Motivation de vaccination

Approche contrefactuelle, pourquoi ?



- L'objectif de la prévention du CCU est sa disparition
- Valeur du dépistage :
 - Réduit l'incidence du CCU
 - Absence d'effet sur la persistance du risque, l'infection au PVH
- Vaccin PVH, premier et seul vaccin introduit dans un contexte existant de prévention secondaire
- La vaccination est pratiquée *avant* le dépistage
- La valeur réelle de la vaccination, en prévention du CCU, doit être évaluée
 - Non pas vs. l'incidence actuelle du CCU, reflet de l'efficacité du dépistage et du traitement des lésions précancéreuses
 - Mais vs. ce que serait l'incidence actuelle estimée du CCU en absence de dépistage

Résultats : Risques cumulés de CCU \leq 75 ans (1/n)

| Pays | Aucune | | Vaccination à l'âge de 12 ans | |
|----------|--------|-------------|-------------------------------|---------------|
| | Median | IC à 95% | Median | IC à 95% |
| Danemark | 1/31 | [1/29;1/34] | 1/228 | [1/176;1/300] |
| Finlande | 1/63 | [1/56;1/72] | 1/457 | [1/232;1/332] |
| Norvège | 1/61 | [1/54;1/69] | 1/441 | [1/334;1/589] |
| Suède | 1/61 | [1/57;1/67] | 1/445 | [1/342;1/584] |
| RU | 1/76 | [1/73;1/78] | 1/548 | [1/425;1/713] |

Résultats

Risques cumulés de décès par CCU ≤ 75 ans (1/n)

| Prevention | Aucune | | Vaccination à l'âge de 12 ans | |
|------------|--------|----------------|-------------------------------|-----------------|
| Pays | Median | IC à 95% | Median | IC à 95% |
| Danemark | 1/117 | [1/93;1/149] | 1/851 | [1/602;1/1211] |
| Finlande | 1/169 | [1/121;1/239] | 1/1226 | [1/807;1/1890] |
| Norvège | 1/176 | [1/137;1/230] | 1/1279 | [1/895;1/1845] |
| Suède | 1/148 | [1/123;1/178] | 1/1072 | [1/785;1/1477] |
| RU | 1/205 | [1/189;1/223] | 1/1488 | [1/1143;1/1954] |

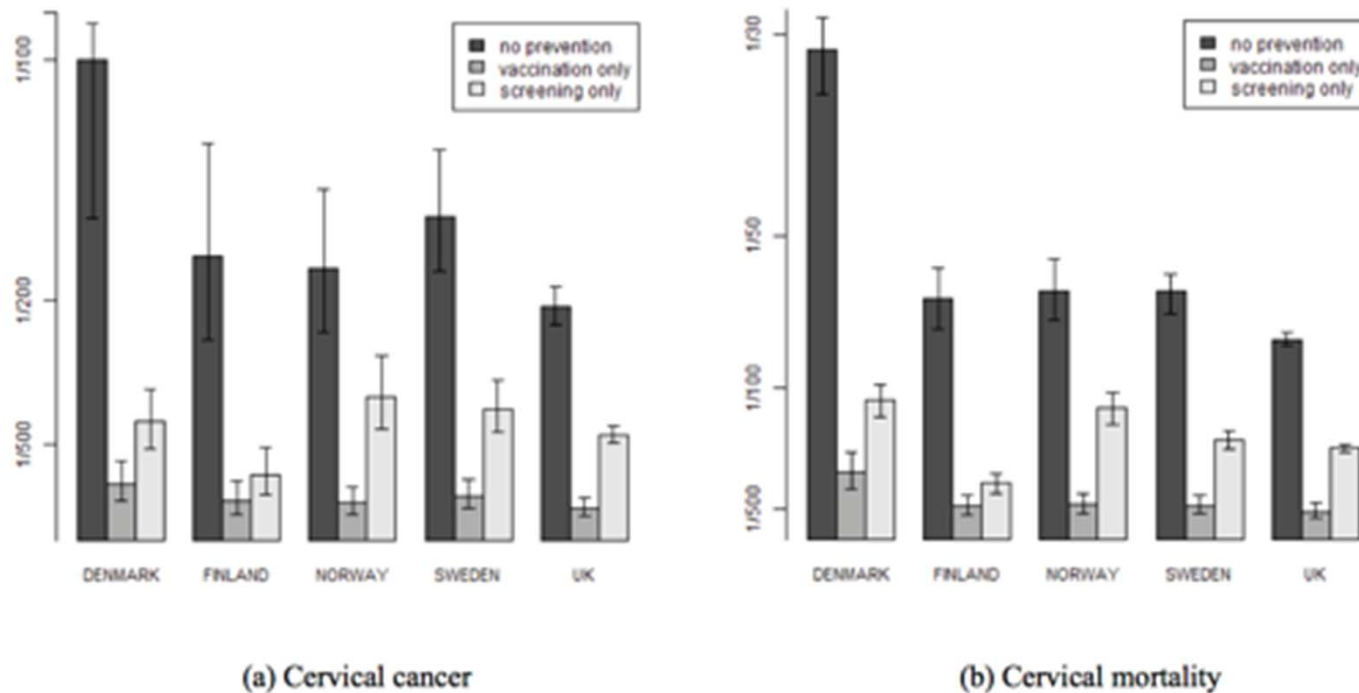
Résultats : Risques résiduels comparés de CCU et de décès par CCU, absence de prévention vs. vaccination PVH9, vie entière, Danemark

| | Absence de prévention | | Dépistage | | Vaccination à 12 ans | |
|-----|-----------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------|-----------|
| | CCU | Décès CCU | CCU | Décès CCU | CCU | Décès CCU |
| % | 3,18 | 0,85 | 0,92 | 0,25 | 0,42 | 0,11 |
| 1/n | 1/31 | 1/117 | 1/109 | 1/406 | 1/228 | 1/851 |

Communication sur le risque, au cours de sa vie, c'est-à-dire avant l'âge de 75 ans, au Danemark

- « la probabilité d'avoir un cancer du col est de 3% en absence de prévention, 1% grâce au dépistage et de 0,5% si elle s'est fait vacciner »...ou « 1 femme sur 30 aura un cancer du col, 1 sur 100 grâce au dépistage et moins d'une sur 200 si elle s'est fait vacciner »
- « la probabilité de décéder d'un cancer du col est de 1% en absence de prévention, 0,25% avec le dépistage et de 0,1% si elle s'est fait vacciner »...ou « 1 femme sur 100 décèdera d'un cancer du col en absence de prévention, 1 sur 400 avec le dépistage et moins d'une sur 800 si elle s'est fait vacciner »

Résultats : Risques résiduels comparés de CCU et de décès par CCU vie entière en absence prévention, grâce au dépistage ou à la vaccination

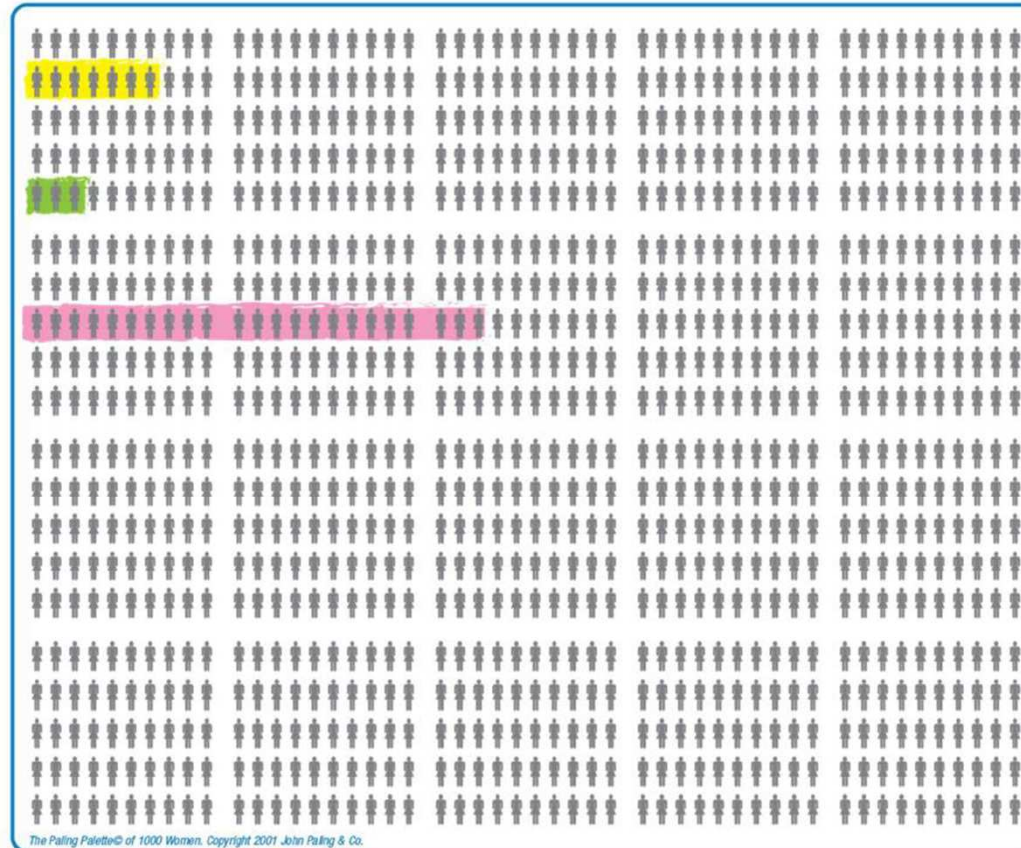


Réduction des risques de CCU et de décès par CCU vie entière :

- Vaccination : divisés par 7
- Dépistage : divisés entre 2 et 4 (fonction des pays)

Expliquer efficacement et comprendre les risques et les bénéfices est essentiel pour une décision « éclairée »

Palette de Paling - *BMJ* 2003;327:745–8



Odds for a girl of 9-12 year of age for developing cervical cancer (average of the 5 countries considered) by the age of 75, after screening (pap smears), after vaccination with HPV9 and in absence of prevention.

Adapted from John Paling, *BMJ* 2003;327:745-8

Discussion

- Protection vaccinale à vie (rappels si nécessaire => pas d'échec secondaire)
- Protection directe uniquement (« herd protection »)
- Calcul du ratio de mortalité en utilisant les données actuelles au lieu de données historiques : risque de sous-estimation par diagnostic tardif ?
- L'utilisation des données historiques de pré-dépistage du CCU : facteur de sous estimation du risque actuel en raison de l'augmentation de la fréquence des infections au PVH (analyses de sensibilité) ?
- Les estimations de dépistage se réfèrent au dépistage en population *en moyenne* et non pas à une attitude individuelle simple comme la vaccination
- Les pratiques et l'observance du dépistage évoluent au fil du temps, ce qui implique que les risques résiduels futurs de CCU et de mortalité associée après le dépistage seront différents de ceux estimés aujourd'hui.
- La même approche pourrait être utilisée pour quantifier les risques d'effets indésirables des différentes mesures de prévention

Conclusion

- Notre simulation montre que la vaccination par PVH9 divise le risque de CCU et de la mortalité associé d'un facteur 7 contre 2 à 4 après des décennies de dépistage, une réduction stable depuis plusieurs années.
- Bien que les incidences n'aient été obtenues que pour cinq pays, les réductions du risque après la vaccination généralisables semblent généralisables à d'autres zones à épidémiologie PVH comparable.
- L'approche individuelle du bénéfice de la vaccination, la présentation des résultats sous forme de risques résiduels comparés et leur représentation sous forme graphique devraient être utiles aux professionnels de santé pour expliquer et faire comprendre des concepts difficiles comme l'efficacité d'un vaccin, la contribution de différents génotypes ou les bénéfices respectifs de moyens de prévention différents.

Merci de votre attention

