



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

**Gardasil® 9**  
**(vaccin papillomavirus 9-valent)**  
MSD Vaccins

**Date de validation par la CEESP : 12 septembre 2017**

*Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle*

Ce document a été validé par la Commission évaluation économique et de santé publique en septembre 2017  
© Haute Autorité de santé – 2017

# Sommaire

Liste des tableaux.....	4
Liste des figures .....	5
Liste des abréviations .....	6
<b>1. Avis de la CEESP .....</b>	<b>7</b>
1.1 Objectif et contexte de l'étude .....	7
1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS.....	8
1.2.1.1. Analyse coût-résultat.....	8
1.2.2 Analyse d'impact budgétaire .....	8
1.3 Conclusion de la CEESP .....	8
1.3.1 Analyse coût-résultat de Gardasil® 9 .....	8
1.3.2 Analyse d'impact budgétaire de Gardasil® 9 .....	9
1.3.3 Analyse coût-résultat de Gardasil® .....	11
<b>2. Synthèse de l'analyse critique .....</b>	<b>12</b>
<b>3. Annexe 1 – Contexte de la demande .....</b>	<b>13</b>
3.1 Objet de la demande .....	13
3.2 Produit et indication concernés par la demande .....	14
3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché et du remboursement .....	16
3.4 Documents support de l'analyse critique .....	17
<b>4. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique .....</b>	<b>18</b>
4.1 Objectifs de l'étude d'efficience.....	18
4.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique .....	18
4.3 La modélisation .....	20
4.4 Données d'entrée de la modélisation (hors qualité de vie et coût).....	25
4.5 Mesure et valorisation des états de santé.....	40
4.6 Mesure et valorisation des coûts.....	42
4.7 Validation et calibration .....	47
4.8 Présentation des résultats et analyses de sensibilité .....	49
<b>5. Annexe 3 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire .....</b>	<b>59</b>
5.1 Objectif de l'analyse proposée .....	59
5.2 Choix structurant .....	59
5.3 Hypothèses et données d'entrée.....	61
5.4 Résultats.....	63
5.5 Commentaires généraux .....	64
<b>6. Annexe 5 – Echange avec l'industriel .....</b>	<b>66</b>
Bibliographie .....	79

## Liste des tableaux

Tableau 1. Synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique .....	12
Tableau 2. Statut du vaccin Gardasil® 9 dans les pays européens (Source : Dossier de l'industriel : Rapport technique – 04/2017) .....	17
Tableau 3. Paramètres d'efficacité vaccinale .....	25
Tableau 4. Paramètres de l'histoire naturelle de la maladie .....	27
Tableau 5. Données épidémiologiques .....	29
Tableau 6. Pourcentage des maladies dues aux HPV .....	30
Tableau 7. Cible de l'incidence et de la mortalité globale .....	31
Tableau 8. Paramètre du modèle épidémiologique .....	32
Tableau 9. Mortalité annuelle spécifique, par site, âge et stade (Source : Rapport technique MSD Vaccins – Juin 2017) .....	37
Tableau 10. Utilités spécifiques à l'âge dans la population française en bonne santé .....	40
Tableau 11. Utilités dans la population souffrant de maladies liées aux HPV .....	41
Tableau 12. Coûts des consultations chez les médecins prescripteurs de vaccin HPV .....	43
Tableau 13. Coûts unitaires des vaccins et de l'administration.....	43
Tableau 14. Coûts par épisode des soins : les coûts de diagnostic et de traitement des maladies causées par l'infection du papillomavirus (Source : Dossier de l'industriel : rapport technique – 06/2017) ....	44
Tableau 15. Coûts des tests de dépistage et de diagnostic pour les cancers du col de l'utérus et du vagin (Source : Dossier de l'industriel : rapport technique – 06/2017).....	45
Tableau 16. Nombre de maladies liées aux HPV évitées sur un horizon temporel à vie entière (100 ans) selon les stratégies avec un taux de couverture supposé à 20,4% (Source : Dossier de l'industriel : Rapport technique - 04/2017).....	50
Tableau 17. Nombre de décès évités sur un horizon temporel à vie entière (100 ans) selon les stratégies avec un taux de couverture supposé à 20,4% (Source : Dossier de l'industriel : Rapport technique -04/2017).....	50
Tableau 18. Coûts liés aux maladies évitées associées à l'infection HPV sur un horizon temporel à vie entière (100 ans) selon les stratégies avec un taux de couverture supposé à 20,4% - Durée de protection de la vaccination à vie entière (Source : Dossier de l'industriel : Rapport technique -04/2017) .....	51
Tableau 19. Coûts liés aux maladies évitées associées à l'infection HPV sur un horizon temporel à vie entière (100 ans) selon les stratégies avec un taux de couverture supposé à 20,4% - Durée de protection de la vaccination à 20 ans (Source : Dossier de l'industriel : Rapport technique -04/2017) .....	52
Tableau 20. Résultats de l'efficience sur un horizon temporel à vie entière (100 ans) actualisé à 4% selon les stratégies vaccinales avec un taux de couverture supposé à 20,4% .....	52
Tableau 21. Analyses en scénario .....	54
Tableau 22. Analyses de sensibilité déterministes univariées et multivariées.....	55
Tableau 23. Parts de marché selon le scénario avec Gardasil® 9 (Source : Dossier de l'industriel : Rapport technique – 05/2017) .....	61
Tableau 24. Parts de marché selon le scénario sans Gardasil® 9 - dans ce scénario, les parts de marché de Gardasil® 9 ont été attribuées à Gardasil® (Source : Dossier de l'industriel : Rapport technique – 05/2017) .....	61
Tableau 25. Résultats des coûts selon les 2 scénarios .....	63
Tableau 26. Tableau récapitulatif des impacts budgétaire fournis en analyse de sensibilité (vs [REDACTED] en AR).....	64
Tableau 27. Validation de la survie globale du modèle médico-économique .....	70
Tableau 28. Exemple format présentation des coûts par poste de coût .....	75

## Liste des figures

Figure 1. Structure simplifiée du modèle pour les individus non vaccinées, incluant l'infection à HPV et les passages à l'état pathologique (Source : Dossier de l'industriel : Rapport technique – 04/2017) .....	22
Figure 2. Frontière d'efficience de l'analyse de référence.....	53
Figure 3. Diagramme de tornado : Gardasil® 9 Vs. Gardasil® (RDCR en €/QALY) (Source : Rapport technique MSD Vaccins – Juin 2017).....	56
Figure 4. Diagramme de tornado : Gardasil® 9 Vs. Cervarix® (RDCR en €/QALY).....	56
Figure 5. Diagramme de tornado : Gardasil® 9 Vs. aucune vaccination (RDCR en €/QALY).....	57
Figure 6. Analyse du seuil de prix du vaccin Gardasil® 9 par rapport aux vaccins Gardasil® (qHPV) et Cervarix® (2vHPV), et par rapport à la non vaccination (Source : Dossier de l'industriel : Rapport technique – 04/2017) .....	57
Figure 7. Etapes permettant d'estimer les volumes de ventes par vaccin (Source : Dossier de l'industriel : Rapport technique – 05/2017) .....	62
Figure 8. Incidence et mortalité par âge en 2012 du cancer du col de l'utérus – Source : Rapport - Le cancer du col de l'utérus : état des connaissances en 2014 .....	67
Figure 9. Calibration de l'incidence des condylomes génitaux dû aux génotypes vaccinaux 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 chez les femmes (Source : industriel : rapport technique – Annexe 1 – 05/2017) .....	68
Figure 10. Exemple : Répartition de la population de femmes en France prédite par le modèle démographique (en bleu) comparée à la répartition observée en France (en rouge) (INSEE). .....	69
Figure 11. Prévalence de l'infection HPV par classe d'âge et résultat de frottis dans Heard et al. 2014 .....	69
Figure 12. Proportion de protection en fonction du nombre d'année après la vaccination – Source Fraser et al.....	71

## Liste des abréviations

2vHPV : Vaccin HPV bivalent  
AdV : Année de vie  
AIB : Analyse d'impact budgétaire  
AIN : Néoplasie intra-épithéliale anale  
AM : Assurance maladie  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé  
ASMR : Amélioration du service médical rendu  
CCU : Cancer du col de l'utérus  
CEESP : Commission évaluation économique et de santé publique  
CEPS : Comité économique des produits de santé  
CIN : Néoplasie intra-épithéliale cervicale (Cervical Intraepithelial Neoplasia)  
CT : Commission de la transparence  
EI : Evénement indésirable  
EGB : Echantillon généraliste des bénéficiaires  
EMA : Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)  
ENCC : Echelle nationale des coûts à méthodologie commune  
EQ-5D : EuroQol cinq dimensions  
FCU : Frottis cervico-utérin  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HCSP : Haut conseil de la santé publique  
HPV : Papillomavirus humain (human papillomavirus)  
HSH : Hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes  
HT : Hors taxe  
INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques  
InVS : Institut de veille sanitaire  
MIB : Modèle d'impact budgétaire  
PFHT : Prix fabricant hors taxes  
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information  
PP : *Per protocol*  
PPTTC : Prix public toutes taxes comprises  
PRR : Papillomatose respiratoire récurrente  
QALY : Année de vie ajustée par la qualité de vie (quality-adjusted life year)  
qHPV : Vaccin HPV quadrivalent  
RCP : Résumé des caractéristiques du produit  
RDCR : Ratio différentiel coût-résultat  
SEESP : Service d'évaluation économique et de santé publique  
SMR : Service médical rendu  
TTC : Toutes taxes comprises  
VaIN : Néoplasie intra-épithéliale vaginale (Vaginal intraepithelial neoplasia)  
VIN : Néoplasie intra-épithéliale vulvaire (Vulvar intraepithelial neoplasia)

# 1. Avis de la CEESP

## 1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'examen de l'évaluation économique relative à **GARDASIL® 9 (suspension injectable en seringue préremplie – 0,5 ml)** s'inscrit dans le cadre du décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012.

GARDASIL® 9 est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV suivantes :

- lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin ;
- verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques.

GARDASIL® 9 doit être utilisé selon les recommandations officielles.

D'après le calendrier vaccinal 2017<sup>1</sup>, la vaccination contre les infections à papillomavirus est recommandée en population générale chez les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans et dans le cadre du rattrapage vaccinal chez les jeunes filles et jeunes femmes entre 15 et 19 ans révolus, ainsi que dans des populations particulières : chez les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans et chez les personnes immunodéprimées jusqu'à l'âge de 19 ans.

Dans son avis de février 2017<sup>2</sup>, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) considère que la stratégie vaccinale de prévention des infections et des maladies liées aux HPV n'a pas lieu d'être modifiée par la mise à disposition du vaccin GARDASIL® 9 et recommande qu'il soit utilisé pour initier la vaccination :

- chez les jeunes filles non vaccinées antérieurement, selon le schéma à 2 doses chez celles âgées de 11 à 14 ans révolus ou à 3 doses chez celles âgées de 15 à 19 ans révolus ;
- chez les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH) jusqu'à l'âge de 26 ans selon le schéma à 3 doses ;
- chez les personnes immunodéprimées selon le schéma à 3 doses jusqu'à l'âge de 19 ans.

Cette évaluation soutient une demande d'inscription du laboratoire **MSD Vaccins** sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue le 10/06/2015 selon une procédure centralisée.<sup>3</sup>

L'industriel revendique un **service médical rendu (SMR) important** et une **amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans l'ensemble de ces indications**.

Au prix revendiqué de ████████ € TTC (██████ € HT) par dose, le montant remboursable attendu sur 5 ans est de ████████ € TTC.

<sup>1</sup> Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017. Avril 2017. Lien internet : [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2017.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2017.pdf), consulté le 16/05/2017

<sup>2</sup> Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Prévention des infections à HPV : place du vaccin Gardasil 9. Février 2017. Lien internet : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=602>

<sup>3</sup> European Medicines Agency (EMA). Gardasil 9 - Human papillomavirus 9 - valent vaccine (recombinant, adsorbed) – Authorisation details – Product details. Lien internet : [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003852/human\\_med\\_001863.jsp&mid=WCOB01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003852/human_med_001863.jsp&mid=WCOB01ac058001d124)

**NB :**

- L'industriel prévoit de substituer à terme GARDASIL® 9 à GARDASIL®, après une période de transition d'environ un an.
- Le prix revendiqué pour GARDASIL® 9 correspond environ au prix octroyé à GARDASIL® lors de sa mise sur le marché en France en 2007 (██████ € au lieu de ██████ € TTC aujourd'hui).
- Par ailleurs, MSD Vaccins a déposé auprès de la HAS un dossier de renouvellement d'inscription de GARDASIL® sur la liste des spécialités remboursables et agréées aux collectivités, et bien qu'éligible au décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012, aucune évaluation économique n'a été déposée dans ce cadre. Cet avis intègre donc la question de l'efficience de GARDASIL® dans ses conclusions.

## 1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

### 1.2.1 Analyse coût-résultat

La méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique de GARDASIL® 9 soulève **plusieurs réserves importantes**. Ces réserves ne compromettent pas la validité de l'étude, mais elles augmentent l'incertitude attachée aux résultats. Ces réserves portent sur :

- la durée de protection supposée à vie entière en analyse de référence qui favorise la vaccination ;
- l'impact des choix faits lors de la calibration : surestimation de l'incidence du cancer du col de l'utérus (CCU) après 55 ans et sous-estimation jusqu'à 54 ans ;
- la présentation des résultats : absence de frontière d'efficience, absence de coûts par poste de coûts ;
- l'exploration insuffisante de l'incertitude et non réalisée sur l'ensemble des paramètres : absence d'analyse de sensibilité sur l'histoire naturelle de la maladie et sur la transmission de l'infection compte tenu de la calibration, absence d'analyse de sensibilité sur les paramètres d'efficacité, absence de scénario pessimiste, absence d'analyse de sensibilité probabiliste associée à l'analyse de référence.

L'ensemble des réserves est détaillé dans le tableau des réserves.

### 1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

La méthodologie de l'analyse d'impact budgétaire (AIB) est acceptable au regard des recommandations du guide sur les choix méthodologiques pour l'AIB de la HAS.

## 1.3 Conclusion de la CEESP

### 1.3.1 Analyse coût-résultat de Gardasil® 9

L'étude proposée par l'industriel évalue l'efficience de la vaccination par Gardasil® 9 chez les jeunes filles de 11 à 14 ans dans la prévention des infections et maladies associées aux HPV, à partir d'un modèle de transmission dynamique déterministe permettant de mesurer les effets direct et indirect de la vaccination.

Les résultats du modèle indiquent qu'à un taux de couverture vaccinale actuel de 20,4% et pour une durée de protection à vie entière, la substitution de Gardasil® par Gardasil® 9 permettrait, sur 100 ans, **d'éviter 8 622 cancers du col de l'utérus supplémentaires et 2 753 décès associés**

(soit 86,2 CCU et 27,5 décès en moyenne par an), ainsi que **479 cancers de l'anus supplémentaires et 79 décès associés** (soit 4,8 cancers de l'anus et 0,8 décès en moyenne par an).

Ainsi, par rapport au dépistage seul, la vaccination par Gardasil® 9 permettrait de réduire sur 100 ans de 15,6% les cancers du col de l'utérus et de 13,9% les décès associés au taux de couverture actuel tandis que la vaccination par Gardasil® les réduirait respectivement de 12,5% et de 11,1%.

Considérant le caractère important des réserves énoncées, la CEESP estime que le **RDCR de 6 111 €/QALY de Gardasil® 9 par rapport à la vaccination par Gardasil®** dans la prévention des infections et maladies associées aux HPV dans la perspective collective, avec un prix revendiqué par l'industriel pour Gardasil® 9 de [REDACTED] € par schéma vaccinal et à un taux de couverture de 20,4% sur 100 ans, **est associé à une forte incertitude**. Cette incertitude provient essentiellement des hypothèses faites sur le modèle et dont l'impact cumulé n'a pas été évalué par l'industriel.

Seuls certains paramètres ont été testés par l'industriel en analyse de sensibilité déterministe. Parmi ceux-ci, seuls la durée de protection, le prix revendiqué, l'horizon temporel et le taux d'actualisation influencent le RDCR. En particulier, une durée de protection conférée par Gardasil® 9 limitée à 20 ans conduit à une augmentation de 129% du RDCR (soit de 6 111 € par QALY à 14 000 € par QALY). Ce paramètre modifie également les conclusions vis-à-vis de la vaccination par le vaccin bivalent. Ainsi, le RDCR de Gardasil® 9 par rapport à Cervarix® est de 1 000 € / QALY alors que dans toutes les autres analyses, Gardasil® 9 domine Cervarix®.

Pour un prix de Gardasil® 9 de [REDACTED] € TTC ([REDACTED]), Gardasil® 9 devient dominant par rapport à la vaccination par Gardasil® (voir figure 7 dans l'annexe de l'avis).

Dans l'hypothèse où une réévaluation de Gardasil® conduirait à une baisse de son prix, de sorte que le prix de Gardasil® soit celui estimé à partir du prix [REDACTED] ou soit au prix [REDACTED] les RDCR de Gardasil® 9 vs Gardasil® seraient alors, respectivement, de 22 222 € et de 13 444 € par /QALY (analyse HAS).

Afin d'estimer l'impact cumulé des choix faits par l'industriel, la HAS a mené une analyse en scénario en considérant des hypothèses moins favorables à la vaccination sur les seuls paramètres d'intérêt qui ont pu être techniquement modifiés (durée de protection, coûts associés aux cancers par stade et valorisation des utilités liées aux lésions précancéreuses). Dans ce scénario décrit dans l'annexe de l'avis (section 4.8), le RDCR de Gardasil® 9 vs la non vaccination est de 16 523 € / QALY (Gardasil® étant dominé par extension).

De plus, la CEESP note qu'aucune analyse n'a exploré l'impact de l'hypothèse d'une corrélation positive entre adhésion au dépistage du cancer du col de l'utérus et recours à la vaccination.

**En conclusion, la valeur du RCDR associée à l'analyse de référence (6 111 €/QALY) présentée par l'industriel est sous-estimée. En effet, les analyses de sensibilité conduites selon des hypothèses conservatrices situent le RDCR entre 13 000 et 22 000 € / QALY. L'absence d'exploration de l'incertitude sur la structure du modèle et les paramètres caractérisant la transmission de l'infection par l'industriel et qui n'ont pu être modifiés par la HAS, ne permettent pas à la CEESP d'apprécier totalement l'incertitude sur le RDCR. L'impact de la calibration n'a pu être apprécié et l'absence d'analyse de sensibilité probabiliste associée à l'analyse de référence rend insuffisante l'exploration de l'incertitude des résultats.**

### 1.3.2 Analyse d'impact budgétaire de Gardasil® 9

L'introduction de Gardasil® 9 dans la stratégie de prévention des infections et maladies associées aux HPV engendre un coût de [REDACTED] euros supplémentaires sur 3 ans (soit [REDACTED]; [REDACTED] et [REDACTED], respectivement en 2018, 2019 et 2020), sous l'hypothèse de l'industriel d'une substitution de Gardasil® par Gardasil® 9 dès la deuxième année de commercia-

lisation. Ceci correspond à une augmentation d'environ [REDACTED] des dépenses déjà consenties pour la vaccination HPV estimées [REDACTED] sur 3 ans.

Une diminution du prix d'acquisition de Gardasil® 9 de [REDACTED] par rapport à celui revendiqué diminuerait l'impact budgétaire à [REDACTED] ou [REDACTED] respectivement.

**Au prix revendiqué de [REDACTED] € TTC par dose, et sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel, le RDCR à 100 ans de Gardasil® 9 versus Gardasil® est estimé à 6 111 €/QALY dans la prévention des infections et maladies associées aux HPV.**

**Bien que la structure du modèle soit acceptable, les résultats présentés par l'industriel sont sous-estimés, puisque des hypothèses plus conservatrices augmentent le RDCR entre 13 000 et 22 000 € / QALY. L'exploration lacunaire de l'incertitude ne permet pas d'apprécier de façon robuste l'efficience de Gardasil® 9. L'impact de la calibration n'a pu être apprécié et l'absence d'analyse de sensibilité probabiliste associée à l'analyse de référence rend insuffisante l'exploration de l'incertitude des résultats.**

**Sous l'hypothèse de l'industriel d'une substitution de Gardasil® par Gardasil® 9 dès la 2<sup>ème</sup> année de commercialisation, l'introduction de Gardasil® 9 dans la stratégie de prévention des infections et maladies associées aux HPV serait accompagnée d'une augmentation des dépenses estimée à [REDACTED] € sur 3 ans, soit une augmentation d'environ [REDACTED] des dépenses qui seraient déjà consenties pour la vaccination HPV sur 3 ans (c.à.d. [REDACTED] €).**

**Considérant la prévention des cancers du col de l'utérus qui repose sur la combinaison d'outils de prévention complémentaires : la prophylaxie, le dépistage<sup>5</sup> et la vaccination<sup>6</sup>.**

**Considérant que leur efficience à l'échelle collective dépend de leur mise en œuvre effective et notamment de leur niveau de couverture.**

**Considérant que l'implémentation sur le territoire national d'un dépistage organisé en 2018 devrait permettre d'améliorer l'efficience du dépistage par un meilleur ciblage des femmes dépistées dans l'intervalle recommandé et réduire les conséquences négatives associées au dépistage spontané.**

**Considérant les conséquences individuelles et collectives de la vaccination par Gardasil® 9 :**

- la réduction de 15,6% des cancers du col de l'utérus et de 13,9% des décès associés grâce à la vaccination par Gardasil® 9 par rapport au dépistage seul sur 100 ans (versus 12,5% et de 11,1% grâce à la vaccination par Gardasil®) ;**
- la faible protection indirecte de la vaccination observée au taux de couverture actuel ;**
- le RDCR acceptable malgré l'incertitude associée ;**
- le profil de tolérance similaire à celui de Gardasil®, avec toutefois de plus nombreuses réactions locales bénignes et transitoires ;**
- le prix actuel de Gardasil® ;**

<sup>5</sup> Le dépistage individuel du cancer du col de l'utérus existe depuis de nombreuses années en France, et a déjà permis une diminution importante du nombre de cas de cancers et de la mortalité associée. Cependant, il persiste 3 000 nouveaux cas annuels de cancer du col et 1 000 décès annuels en raison notamment d'une couverture sous-optimale avec plus de 50 % des femmes pas ou trop peu souvent dépistées, et environ 40 % des femmes dépistées trop fréquemment. Seulement 10 % des femmes bénéficient d'un dépistage selon la fréquence recommandée.

<sup>6</sup> La vaccination par Gardasil 9 devrait permettre de réduire les infections dues aux principaux génotypes de papillomavirus humains, impliqués dans 90 % des cancers du col de l'utérus HPV et de prévenir l'apparition de lésions précancéreuses ne se limitant pas aux lésions du col de l'utérus.

- et l'impact budgétaire estimé de la substitution de Gardasil® par Gardasil® 9 (■■■■■ euros supplémentaires sur 3 ans).

**Dans une perspective de politique publique, la CEESP s'interroge sur l'opportunité de consacrer des dépenses supplémentaires par rapport à la situation actuelle à un prix unitaire de vaccination plus élevé. Ces dépenses pourraient être allouées à renforcer globalement la place de la vaccination anti-HPV, en association avec le dépistage, dans la stratégie de prévention des cancers du col utérin en augmentant la couverture vaccinale.**

### 1.3.3 Analyse coût-résultat de Gardasil® (quadrivalent)

Comme précédemment mentionné, dans le cadre du renouvellement de Gardasil®, l'industriel n'a pas déposé d'évaluation économique spécifique à Gardasil® considérant qu'il ne dispose pas à ce jour de nouveaux éléments concernant l'efficacité du vaccin, depuis l'inscription en 2007, bien que ce vaccin soit éligible au décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012. Considérant que Gardasil® est disponible depuis plus de 10 ans et que la renégociation de son prix apparaît justifiée, la CEESP a donc évalué la question de l'efficience de Gardasil® par rapport à l'absence de vaccination et au vaccin bivalent Cervarix®, à partir du modèle déposé dans le cadre de l'inscription de Gardasil® 9.

Ainsi, les résultats du modèle indiquent qu'au taux de couverture vaccinal actuel de 20,4% et pour une durée de protection à vie entière, la vaccination par Gardasil® versus l'absence de vaccination permettrait d'éviter 34 912 cancers du col de l'utérus et 11 169 décès associés sur 100 ans, soit une réduction de 12,5% des cancers du col de l'utérus et de 11,1% des décès associés; ainsi que d'éviter 11 383 cancers de l'anus et 1852 cas de décès associés sur la même période.

La vaccination par Gardasil® versus le vaccin bivalent permettrait, sur 100 ans, d'éviter 129 cancers du col de l'utérus et 41 décès associés, sans impact sur le cancer de l'anus et les décès associés.

Le RDCR de Gardasil® par rapport à l'absence de vaccination dans la prévention des infections et maladies associées aux HPV dans la perspective collective, avec un prix de ■■■■■ € par schéma vaccinal et à un taux de couverture de 20,4% sur 100 ans, est de 5 907 €/QALY. Cervarix® est dominé.

Pour une durée de protection limitée à 20 ans, le RDCR est augmenté de 162% passant de 5 907 €/QALY à 15 500 € par QALY.

En considérant un prix de Gardasil® de ■■■■■<sup>7)</sup>, le RDCR est de 3 973 € par QALY vs. la non vaccination (Cervarix® étant dominé).

En considérant un prix équivalent de ■■■■■, le RDCR est de 5 027 € par QALY vs. la non vaccination (Cervarix® étant dominé).

**La CEESP alerte le CEPS sur l'absence de modélisation médico-économique pour Gardasil® qui aurait dû être déposée dans le cadre de son renouvellement, intégrant notamment les données acquises depuis l'introduction de la vaccination en France en 2007 et, l'estimation de l'impact en santé publique de la vaccination contre les papillomavirus.**

7

## 2. Synthèse de l'analyse critique

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

**Tableau 1. Synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique**

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Choix structurants</b>			
Actualisation : Constant sur tout l'horizon temporel	-		
Population d'analyse : N'inclus pas les HSH, ID et population de rattrapage	-		
<b>Données d'entrée de la modélisation (hors qualité de vie et coût)</b>			
Données épidémiologiques : nombres de rapports sexuels chez les filles de moins de 18 ans	-		
Données d'efficacité : durée de protection à vie entière (Vs. 20 ans)		+	
Données d'efficacité : difficulté de conversion des efficacités vaccinales mesurées dans les études cliniques en paramètres directement utilisés dans le modèle	-		
<b>Mesure et valorisation de la qualité de vie</b>			
Valorisation de l'utilité des lésions précancéreuses du col/vagin favorable à la vaccination	-		
Absence de prise en compte des EI	-		
<b>Mesure et valorisation des coûts</b>			
Non prise en compte des stades de cancers dans la valorisation des coûts	-		
<b>Validation et calibration du modèle</b>			
Calibration : surestimation de l'incidence du CCU après 55 ans et sous-estimation jusqu'à 54 ans		+	
<b>Présentation des résultats et analyses de sensibilité</b>			
Présentation des résultats : absence de frontière d'efficacité, absence de coûts par poste de coûts		+	
Exploration de l'incertitude insuffisante : absence d'analyse de sensibilité sur l'histoire naturelle de la maladie et sur la transmission de l'infection compte tenu de la calibration, absence d'analyse de sensibilité sur les paramètres d'efficacité, absence de scénario pessimiste, absence d'analyse de sensibilité probabiliste associée à l'analyse de référence		+	

### 3. Annexe 1 – Contexte de la demande

#### 3.1 Objet de la demande

Objet	Description
Traitement	Gardasil® 9 (Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant), suspension injectable en seringue préremplie – 0,5 ml
Laboratoire	MSD Vaccins
Domaine thérapeutique	Classification octroyée par l'OMS en 2016 : J07BM03 Immunisation Anti-infectieux/Vaccins viraux/Vaccins contre les papillomavirus humains de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication concernée	GARDASIL® 9 est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin.</li> <li>• Verrues génitales (Condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques.</li> </ul> GARDASIL® 9 doit être utilisé selon les recommandations officielles.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
AMM	10 juin 2015 : obtention de l'AMM (procédure centralisée) selon un schéma vaccinal à 3 doses. Un rectificatif d'AMM du 4 avril 2016 a introduit la possibilité d'utiliser un schéma vaccinal à 2 doses chez les 9-14 ans.
Prix revendiqué	██████ TTC (██████ HT)
Population estimée de l'indication	Estimée à 420 000 femmes entre 11 et 14 ans par an, en 2017
Chiffre d'affaire	Après 2 années de commercialisation : ██████ /an
Revendication d'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie	Incidence sur l'organisation des soins : par une réduction de la prise en charge des lésions précancéreuses et notamment des actes de conisations. Incidence sur les pratiques professionnelles : liées aux évolutions des modalités de dépistage du cancer du col de l'utérus, notamment pour les femmes vaccinées.
Population rejointe et montant remboursable annuel attendu à 5 ans	Population rejointe à 5 ans : estimée à 560 000 filles, pour un cumul après 5 ans d'environ 2 197 000 femmes. Montant remboursable à 5 ans : Environ ██████ € (65% de prise en charge par l'AMO, au prix TTC sollicité selon une hypothèse de couverture vaccinale cumulé à 15 ans de 30%).

AMM : autorisation de mise sur le marché ; HT : hors taxe; TTC : toutes taxes comprises

### 3.2 Produit et indication concernés par la demande

Demande	Description
<b>Pathologie concernée</b>	<p>En France, le cancer de l'utérus représente la 11<sup>ème</sup> cause de cancer chez la femme avec une incidence estimée à près de 2 800 nouveaux cas et près de 1 100 décès en 2015.</p> <p>Les cancers de l'anus, de la vulve et du vagin sont plus rares. Selon les données issues de registres ou du PMSI, leur incidence serait d'environ 500 cas pour les cancers de la vulve, 300 cas pour les cancers du vagin et 1 100 cas pour les cancers de l'anus.</p> <p>Les HPV 16 et 18 seraient en cause dans environ 50% des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSIL)<sup>8</sup> du col de l'utérus, 70% des cancers du col de l'utérus et 80% des cancers anaux. Les HPV 31, 33, 45, 52 et 58 (génotypes additionnels de GARDASIL® 9), seraient responsables d'environ 30 à 40% des HSIL, 15 à 20% des cancers du col, 18% des cancers du vagin, 10 à 14% des cancers de la vulve, 9% des cancers du pénis et 4 à 11% des cancers anaux.</p> <p>La prévalence et l'incidence des verrues génitales sont difficiles à apprécier. Selon les estimations, en France l'incidence annuelle des condylomes serait de 107 nouveaux cas pour 1000 habitants<sup>9</sup>. Ces lésions, bien que ne mettant pas en jeu le pronostic vital des patients, ont une répercussion importante sur la qualité de vie.</p>
<b>Population concernée</b>	<p>En France, la stratégie vaccinale de prévention des infections et des maladies liées aux HPV défini par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) repose sur la vaccination :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chez les filles âgées de 11 à 14 ans, et en rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus<sup>10</sup> ;</li> <li>- chez les hommes ayant des rapports avec les hommes jusqu'à l'âge de 26 ans (HSH)<sup>11</sup> ;</li> <li>- chez les personnes immunodéprimées jusqu'à l'âge de 19 ans<sup>12</sup>.</li> </ul> <p>Dans son avis de février 2017, le HCSP considère que la stratégie vaccinale de prévention des infections et des maladies liées aux HPV n'a pas lieu d'être modifiée par la mise à disposition du vaccin GARDASIL® 9 et recommande qu'il soit utilisé pour initier la vaccination :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chez les jeunes filles non vaccinées antérieurement, selon le schéma à 2 doses chez celles âgées de 11 à 14 ans révolus ou à 3 doses chez celles âgées de 15 à 19 ans révolus ;</li> <li>- chez les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans selon le schéma à 3 doses ;</li> <li>- chez les personnes immunodéprimées selon le schéma à 3 doses jusqu'à l'âge de 19 ans.</li> </ul>

<sup>8</sup> Anciennement nommées lésions précancéreuses CIN2 et CIN3.

<sup>9</sup> Lukasiewicz E. et al., « Incidence et prise en charge des condylomes acuminés externes en médecine générale », Ann Dermatol Venereol 2002 ; 129 : 991-6

<sup>10</sup> Haut Conseil de la santé publique. Avis du 28/09/2012 relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>

<sup>11</sup> Haut Conseil de la santé publique. Avis du 19/02/2016 relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=553>

<sup>12</sup> Haut Conseil de la santé publique. Rapport de décembre 2014 relatif à la vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>

<p><b>Stratégie de prévention des infections liées aux papillomavirus</b></p>	<p>En France, la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus liées à l'infection HPV repose sur la combinaison de deux outils de prévention complémentaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la vaccination chez les filles âgées de 11 à 14 ans avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus, les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans et les personnes immunodéprimées jusqu'à l'âge de 19 ans ;</li> <li>- le dépistage par la réalisation d'un frottis cervico-utérin (FCU) pour toutes les femmes asymptomatiques âgées de 25 à 65 ans, qu'elles soient vaccinées ou non, au rythme d'un frottis tous les 3 ans, après deux frottis consécutifs normaux à 1 an d'intervalle<sup>13</sup>.</li> </ul> <p>Pour rappel, deux autres vaccins recombinants contre les infections à HPV ont obtenu une AMM européenne en 2006 et 2007 : le vaccin quadrivalent (HPV 6, 11, 16, 18) GARDASIL® et le vaccin bivalent (HPV 16, 18) CERVARIX®.</p> <p>Tous ces vaccins sont indiqués à partir de l'âge de 9 ans pour prévenir les lésions précancéreuses et/ou cancéreuses du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dues à certains types de HPV oncogènes. Outre cette indication commune, GARDASIL et GARDASIL 9 sont indiqués dans la prévention des verrues génitales (<i>condylomes acuminés</i>) dues à des types HPV spécifiques.</p> <p>Par ailleurs, il n'existe aucun dépistage des autres cancers liés à HPV.</p>
<p><b>Produit évalué</b></p>	<p>Le Gardasil® 9 est un vaccin recombinant nonavalent contenant les protéines de la capside de 9 génotypes d'HPV dont 7 types d'oncogènes (16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58) et de 2 types non onco-gènes (6,11).</p> <p>Ce vaccin diffère du vaccin Gardasil® de même nature (quadrivalent) par l'adjonction de 5 types d'HPV oncogéniques additionnels. Gardasil® 9, contient le même adjuvant que Gardasil® à savoir le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium à dose double (dose présente dans d'autres vaccins commercialisés). Il est destiné à remplacer le vaccin papillomavirus quadrivalent Gardasil®.</p> <p>Il est indiqué « pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin.</li> <li>• Verrues génitales (Condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques.</li> </ul> <p>Gardasil® 9 doit être utilisé selon les recommandations officielles. »</p> <p>Gardasil® 9 s'administre par voie intramusculaire selon un schéma à 2 doses (M0 -M6 ou M12) ou à 3 doses (M0, M2, M6) chez les moins de 14 ans et selon un schéma à 3 doses chez les plus de 14 ans.</p> <p>Il est soumis à prescription médicale.</p> <p>Gardasil® 9 est disponible en conditionnement unitaire (seringue pré-remplie ou flacon) ou par boîte de 10 seringues à l'attention des collectivités uniquement.</p> <p>Il est destiné à remplacer le vaccin papillomavirus quadrivalent GARDASIL® disponible en France depuis 2007.</p>

<sup>13</sup> Anaes. Evaluation de l'intérêt de la recherche de papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. 2004.

### 3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché et du remboursement

Le produit a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 10 juin 2015 dans le cadre d'une procédure centralisée et selon un schéma vaccinal à 3 doses. Un rectificatif d'AMM du 4 avril 2016 a introduit la possibilité d'utiliser un schéma vaccinal en 2 doses chez les 9-14 ans.

Il est à noter que Gardasil® 9 est destiné à remplacer le vaccin papillomavirus quadrivalent Gardasil®.

Pour rappel, Gardasil® (recombinant quadrivalent) est inscrit sur la liste des médicaments agréés aux services publics et à l'usage des collectivités depuis le 11/07/2007.

Lors de son inscription (avis Commission de la Transparence (CT) du 18/04/2007), la CT lui avait octroyé un SMR important dans les populations recommandées par le HCSP et une ASMR III dans la stratégie de prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve et des verrues génitales externes.

Lors de la réévaluation et des modifications des conditions d'inscription (avis CT 01/01/2012 et du 20/03/2013), la CT avait conservé le SMR important et le niveau d'ASMR III dans la stratégie de prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) dues à certains types oncogènes de HPV et dans la prévention des verrues génitales dues à des types HPV spécifiques. En parallèle, la Commission avait demandé à ce que des données épidémiologiques actualisées et d'utilisation en vie réelle soient intégrées dans une modélisation de qualité adaptée au contexte français, afin de répondre aux questions sur l'impact économique et populationnel du programme de vaccination contre les HPV.

L'AMM pour Gardasil® 9 a été accordée aux Etats-Unis le 10 décembre 2014 (où le vaccin Gardasil® n'est déjà plus disponible) et en Australie le 22 juin 2015 ainsi qu'au Canada le 05 février 2015. Dans ces pays, les AMM précisent distinctement l'indication du vaccin chez les garçons de 9 à 26 ans pour la prévention des cancers de l'anus, des lésions précancéreuses ou dysplasiques anales (AIN 1/2/3) et des verrues génitales.

D'après le dossier fourni par l'industriel, les conditions de prise en charge de Gardasil® 9® à l'étranger sont décrites ci-dessous :

- aux Etats-Unis, Gardasil® 9 est pris en charge dans le cadre d'une vaccination universelle : vaccination des filles âgées de 11 à 26 ans et des garçons âgés de 11 à 21 ans (selon un schéma à 2 doses pour les 11-14 ans et 3 doses pour les 15-26 ans) ;
- au Royaume-Uni et aux Pays-Bas, les évaluations sont en cours.
- en Belgique, l'évaluation du remboursement du vaccin est également en cours pour la vaccination des filles et des garçons âgés de 12 à 18 ans (2 doses de 12 à 14 ans et 3 doses de 15 à 18 ans) ;
- en Allemagne, le vaccin est pris en charge pour la vaccination des filles âgées de 9 à 17 ans et l'évaluation est en cours chez les garçons ;
- en Autriche, seul le vaccin Gardasil® 9 est pris en charge pour la vaccination des filles et des garçons âgés de 9 à 12 ans (2 doses) dans les centres de vaccination (avec un rattrapage jusqu'à 15 ans selon un schéma à 3 doses). Un programme de vaccination universelle des filles et garçons de 9 ans a été mis en place en milieu scolaire depuis septembre 2016 ;
- au Portugal, le calendrier vaccinal 2017 préconise l'utilisation exclusive de Gardasil® 9 chez les filles de 10 ans (2 doses) ;
- l'évaluation du vaccin pour l'établissement de marchés publics est en cours en Espagne et en Italie pour la vaccination des filles et des garçons de 11-12 ans (2 doses).

Les conditions de commercialisation, de remboursement et de coût en Europe dans l'indication concernée par la demande sont décrites dans le Tableau 2 :

**Tableau 2. Statut du vaccin Gardasil® 9 dans les pays européens (Source : Dossier de l'industriel : Rapport technique – 04/2017)**

Pays	Commercialisation	Remboursement	PFHT par dose
France	-	-	██████ €
Italie	non	Non (évaluation en cours)	-
Royaume-Uni	non	Non (évaluation en cours)	123,39 €
Espagne	non	Non (évaluation en cours)	-
Allemagne	oui	oui (100%)	120,00 €

### 3.4 Documents support de l'analyse critique

L'analyse critique est fondée sur trois documents transmis par l'industriel à la HAS :

- rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt avril 2017, mise à jour suite à l'échange technique juin 2017) ;
- rapports techniques d'analyse de l'efficience et de l'impact budgétaire rédigés en français (dépôt avril 2017, mise à jour suite à l'échange technique juin 2017) ;
- accès à la version web du modèle développé par Merck ;
- version électronique d'un modèle de l'impact budgétaire au format Excel (dépôt mai 2017, mise à jour suite à l'échange technique juin 2017).

Des documents complémentaires ont également été fournis :

- le dossier soumis à la Commission de la transparence, avril 2017 ;
- la note d'intérêt économique soumis au CEPS, avril 2017 ;
- une annexe bibliographique contenant les sources citées par les auteurs.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel le 6/06/2017. Une réponse écrite a été fournie le 23/06/2017. L'analyse critique tient compte de ces réponses. L'industriel n'a pas sollicité d'échange technique avec la HAS.

L'analyse critique détaillée est jointe en annexe (annexe 1 : contexte de l'analyse, annexe 2 : évaluation coût-efficacité, annexe 3 : analyse d'impact budgétaire).

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

## 4. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique

### 4.1 Objectifs de l'étude d'efficacité

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la vaccination par Gardasil® 9, vaccin recombinant nonavalent, dans l'immunisation active pour la prévention des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus et des verrues génitales dues aux types d'HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 chez les **filles âgées de 11 à 14 ans** éligibles en France à une vaccination contre le papillomavirus selon les recommandations définies par le Haut Conseil de Santé publique (avis du 10 février 2017).

L'objectif secondaire était d'évaluer l'impact additionnel en termes de santé publique de la vaccination par Gardasil® 9 contre le papillomavirus en France par rapport aux stratégies de prévention existantes.

#### Analyse critique – Objectifs :

L'objectif tel que proposé par les auteurs d'estimer l'impact économique et populationnel du programme de vaccination contre les HPV est conforme au guide méthodologique de la HAS.

### 4.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

Choix structurant	Analyse de référence	Analyses complémentaires
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (QALY)	NP
Perspective	Collective (AM, établissements de soins et patients)	AMO
Horizon temporel	Vie entière (100 ans)	20, 40, 50 et 70 ans
Actualisation	4% constant sur 100 ans	0%, 2,5% et 6%
Population d'analyse	Jeunes filles de 11 à 14 ans dans la population française non précédemment vaccinées par un vaccin HPV	NP
Interventions comparées	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gardasil® 9</li> <li>• Gardasil® (vaccin qHPV)</li> <li>• Cervarix® (vaccin 2vHPV)</li> <li>• Aucune vaccination (Dépistage du CCU)</li> </ul>	NP

2vHPV : Vaccin HPV bivalent AM : Assurance Maladie ; AMO : Assurance Maladie obligatoire ; NP : Non proposée ; QALY : Quality-adjusted life year ; qHPV : vaccin HPV quadrivalent

### **Analyse critique – Choix structurants :**

Le type d'analyse, le choix des critères de résultat, la perspective, l'horizon temporel et les stratégies comparées sont conformes aux recommandations méthodologiques de la HAS.

Il est à noter que :

- la population d'analyse n'est pas superposable à l'ensemble des indications de l'AMM et ne comprend pas l'ensemble des populations pour lesquelles la vaccination est actuellement recommandée en France. En effet, la population d'analyse est limitée aux jeunes filles de 11 à 14 ans et n'inclue pas les autres populations à savoir la population de rattrapage (jeunes filles de 15 à 19 ans concernées par un schéma vaccinal à 3 doses<sup>14</sup>), les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans selon un schéma à 3 doses et les personnes immunodéprimées jusqu'à l'âge de 19 ans. La population de rattrapage n'ayant pas vocation à être pérennisée, et les populations HSH et des personnes immunodéprimés étant plus limitées et ayant des caractéristiques très particulières, le choix de ne retenir que les jeunes filles de 11 à 14 ans apparaît acceptable. Toutefois, une analyse complémentaire dans ces populations aurait pu être conduite. Une demande d'analyse complémentaire chez les jeunes filles de la cohorte de rattrapage pour lesquelles un schéma à 3 doses est recommandé avait été formulée par la CEESP dans son avis du 15 octobre 2013 dans le cadre de l'examen du protocole d'étude de modélisation de Gardasil®.

- le taux d'actualisation utilisé au-delà de 30 ans n'est pas conforme aux recommandations de la HAS (4% au lieu de 2% recommandé) préconisant une décroissance du taux d'actualisation à partir de 30 ans pour les stratégies de prévention. Les auteurs précisent que le modèle utilisé ne permet pas de faire varier le taux d'actualisation au cours du temps. Ce choix est toutefois conservateur.

La définition de la population d'analyse et le taux d'actualisation utilisé, bien que non conformes aux recommandations du guide méthodologique de la HAS, apparaissent acceptables.

<sup>14</sup> 43,3% des filles ont initié la vaccination HPV entre 15 et 19 ans en 2015 et 46,1% en 2016. De plus, entre 21 et 30% des filles ayant initié la vaccination entre 15 et 19 ans en 2015 ont reçu une 3<sup>ème</sup> dose en 2016 [Rapport technique – Données de vente GERS de Gardasil entre 2013 et 2016 – Données d'observance IMS HEALTH - Suivi Longitudinal Patients LTD]

### 4.3 La modélisation

Modélisation	Analyse de référence	Analyses complémentaires
<b>Structure du modèle</b>	<i>Cf. Structure du modèle ci-dessous</i>	<i>NP</i>
<b>Prise en compte de la dimension temporelle</b>	Modèle dynamique à temps continu	<i>NP</i>
<b>Hypothèses de modélisation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bénéfices incrémentaux sur les lésions précancéreuses et cancéreuses de la vulve et du vagin dues aux génotypes 31, 33, 45, 52 et 58 ne sont pas modélisés</li> <li>• Durée de protection à vie contre les génotypes 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58</li> <li>• Absence de prise en compte des infections multiples (co-infections par plus d'un génotype oncogène) : simulation de la transmission des virus à HPV est modélisée pour chacun des génotypes 6, 11, 16, 18, ou par un « super-génotype » 31, 33, 45, 52 et 58. Il est supposé que : <ul style="list-style-type: none"> <li>- « toutes les lésions avec présence de HPV 16 sont attribuées à HPV 16 ;</li> <li>- toutes les lésions avec présence de HPV 18 et pas d'HPV 16 sont attribuées à HPV 18 ;</li> <li>- et toutes les lésions avec présence de HPV 31/33/45/52/58 sont attribuées à ces types »</li> </ul> </li> <li>• Prise en compte de la clairance virale sans séroconversion : réinfection possible par le même type d'HPV</li> <li>• Prise en compte des infections transitoires, persistantes et maladies associées aux HPV</li> <li>• Absence de contacts sexuels entre individu du même sexe : populations homosexuelles et bisexuelles ne sont pas simulées</li> <li>• Absence de prise en compte du lien éventuel entre le comportement vis-à-vis du dépistage du CCU et le statut vaccinal</li> <li>• Absence de modification de l'écologie virale des HPV à haut risque oncogène.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>NP</i></li> <li>• <i>20 ans</i></li> <li>• <i>NP</i></li> <li>• <i>NP</i></li> <li>• <i>NP</i></li> <li>• <i>NP</i></li> <li>• <i>NP</i></li> <li>• <i>NP</i></li> </ul>

*CIN : Néoplasie intra-épithéliale cervicale (Cervical Intraepithelial Neoplasia) ; HPV : papillomavirus humain (human papillomavirus) ; PRR : papillomatose respiratoire récurrente ; NP : Non proposée ;*

#### ► La structure du modèle

Le modèle présenté est un modèle déterministe de transmission dynamique de type SIRS (Susceptible-Infecté-Rétabli-Susceptible) décrivant l'évolution de la population et la transmission des infections à HPV (génotypes 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58) et leurs progressions vers les différentes pathologies associées à ces infections. Le modèle est défini à partir de systèmes d'équations différentielles et a été développé sous le logiciel Mathematica.

Il permet de prendre en compte l'immunité de groupe qui correspond à la protection indirecte de certains individus non vaccinés grâce à la vaccination d'autres individus.

Ce modèle a été développé initialement pour une analyse médico-économique de la vaccination aux Etats-Unis en 2007 et publié par Elbasha et al.<sup>15,16,17</sup>, puis a été adapté dans le contexte britannique et norvégien en 2008<sup>18,19</sup>. En 2010, la structure du modèle a été redéfinie pour intégrer toutes les pathologies liées aux infections par HPV et la possibilité de vacciner les garçons<sup>20</sup>. Cette version du modèle avait été évaluée par la CEESP en octobre 2013. En 2014, le modèle a été complété afin d'intégrer les 5 génotypes additionnels de Gardasil® 9 et adapté à la situation française. Il a également été adapté dans le contexte autrichien<sup>21</sup> et allemand<sup>22</sup>.

Le modèle est divisé en plusieurs sous-modèles:

- le modèle démographique : définissant les caractéristiques démographiques de la population simulée et décrivant la façon dont les individus entrent et sortent du modèle, ou changent de classe d'âge ;
- Les modèles épidémiologiques (16 modèles) : décrivant la transmission des infections à HPV, leur progression vers les pathologies associées aux HPV et évaluant l'impact épidémiologique de la vaccination au niveau de la population. Ces modèles sont exclusifs : ils sont distincts par type de génotype HPV et pour chacune des pathologies considérées :
  - ▶ 1 modèle pour le génotype HPV 6 : verrue génitale, papillomatose respiratoire récurrente (PRR) et néoplasie intra-épithéliale cervicale 1 (CIN 1) ;
  - ▶ 1 modèle pour le génotype HPV 11 : PRR et verrue génitale ;
  - ▶ 6 modèles pour les génotypes HPV 16 et 18 à haut risque oncogène :
    - cancer du col de l'utérus et néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN)
    - cancer de la vulve et néoplasie intra-épithéliale vulvaire (VIN)
    - cancer du vagin et néoplasie intra-épithéliale vaginale (VAIN)
    - cancer anal et néoplasie intra-épithéliale anale (AIN)
    - cancer du pénis et néoplasie intra-épithéliale pénienne (PIN)
    - cancer oto-rhino-laryngologiques (ORL) ;
  - ▶ 8 modèles pour les 5 génotypes additionnels HPV 31, 33, 45, 52 et 58, pris en compte comme un seul « super-type » (afin de prendre en compte les résultats combinés de l'essai pivot): 1 modèle pour chaque type de maladies mais restreintes aux maladies cervicales et anales uniquement.

La population est divisée en compartiments épidémiologiques distincts selon la sensibilité de l'hôte à l'infection ou son statut vis-à-vis de l'infection, l'immunité naturelle, la maladie, le dépistage et le traitement. Chaque compartiment est stratifié selon le genre, l'âge (23 groupes d'âges de 0 à 85 ans ou plus), l'activité sexuelle (3 groupes), et permet de prendre en compte les différents schémas de transmission de l'HPV, à savoir :

- entre les groupes sexuellement actifs, via une matrice de contact sexuel limitée aux contacts hétérosexuels (l'âge minimum de début de l'activité sexuelle a été défini 13 ans) ;
- la transmission verticale de la mère à l'enfant et les maladies qui surviennent à un stade précoce de la vie (les enfants dès la naissance ont été inclus) ;

<sup>15</sup> Elbasha, E.H., E.J. Dasbach, and R.P. Insinga, Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis*, 2007. **13**(1): p. 28-41.

<sup>16</sup> Elbasha, E.H., E.J. Dasbach, and R.P. Insinga, *A multi-type HPV transmission model*. *Bull Math Biol*, 2008. **70**(8): p. 2126-76.

<sup>17</sup> Elbasha, E.H., E.J. Dasbach, R.P. Insinga, et al., *Age-based programs for vaccination against HPV*. *Value Health*, 2009. **12**(5): p. 697-707.

<sup>18</sup> Dasbach, E.J., R.P. Insinga, and E.H. Elbasha, *The epidemiological and economic impact of a quadrivalent human papillomavirus vaccine (6/11/16/18) in the UK*. *BJOG.*, 2008. **115**(8): p. 947-956.

<sup>19</sup> Dasbach, E.J., N. Largeron, and E.H. Elbasha, *Assessment of the cost-effectiveness of a quadrivalent HPV vaccine in Norway using a dynamic transmission model*. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2008. **8**(5): p. 491-500.

<sup>20</sup> Elbasha, E.H. and E.J. Dasbach, *Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States*. *Vaccine*, 2010. **28**(42): p. 6858-67.

<sup>21</sup> Boiron, L., E. Joura, N. Largeron, et al., *Estimating the cost-effectiveness profile of a universal vaccination programme with a nine-valent HPV vaccine in Austria*. *BMC Infect Dis*, 2016. **16**: p. 153.

<sup>22</sup> Largeron, N., K.U. Petry, J. Jacob, et al., *An estimate of the public health impact and cost-effectiveness of universal vaccination with a 9-valent HPV vaccine in Germany*. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2016: p. 1-14.

- le risque de contracter les maladies à la fois chez l'homme et la femme.

Le modèle prend en compte les causes de décès :

- non associées aux HPV, dépendant du sexe et de l'âge de l'individu ;
- associées aux pathologies liées aux HPV via une surmortalité pour les PRR (aucune surmortalité n'est supposée pour les CIN et les condylomes génitaux).

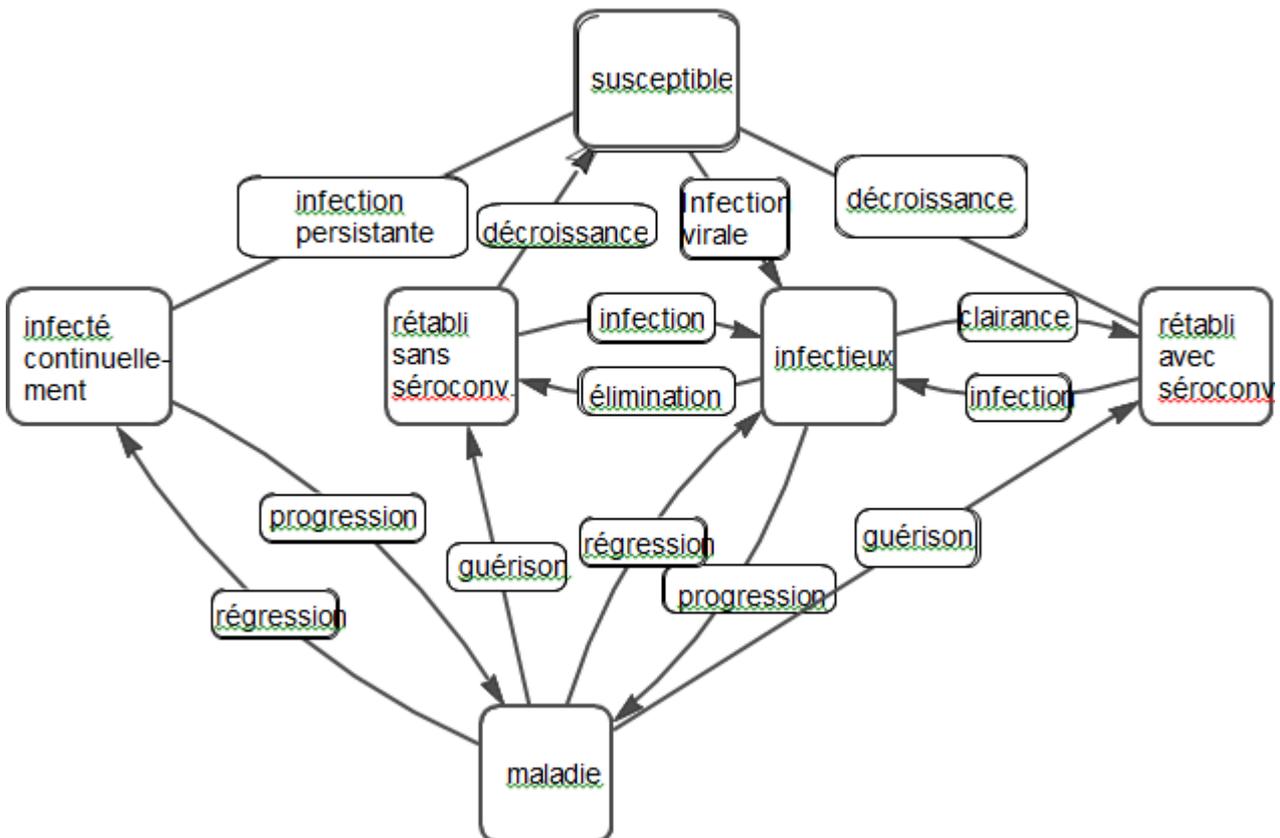
La Figure 1 présente la structure simplifiée du modèle pour les patients non vaccinés incluant :

- l'acquisition de l'infection ;
- l'évolution vers la maladie.

Le modèle a été adapté du modèle global développé pour les Etats-Unis au contexte français, ce qui inclut :

- l'utilisation de données démographiques, épidémiologiques et économiques française ;
- l'intégration d'une matrice de contact sexuel française et récente (données comportementales).

**Figure 1. Structure simplifiée du modèle pour les individus non vaccinés, incluant l'infection à HPV et les passages à l'état pathologique (Source : Dossier de l'industriel : Rapport technique – 04/2017)**



**NB :** « Cet ensemble d'états est reproduit pour chaque type de papillomavirus contre lesquels GARDASIL® 9 est efficace, et pour chaque site de la maladie. »

**Analyse critique – Modélisation :**

Le choix des modèles, les états de santé modélisés, et des événements semblent justifiés compte tenu de l'évolution de la pathologie.

Toutefois, le choix de modéliser la transmission des infections par géotypes dans des compartiments distincts et de façon exclusive interroge sur la prise en compte des infections multiples dont on sait qu'elles sont fréquentes puisqu'elles représentent 49,1% dans les lésions intraépithéliales de bas grade et 39,9% des lésions intraépithéliales de haut grade selon les résultats cytologiques de frottis<sup>23</sup>. Des hypothèses d'attributions des infections en fonction des géotypes d'HPV sont formulées. Dans les modèles, il est supposé que toutes les lésions avec présence d'un HPV 16 sont attribuées à l'HPV 16, puis de la même façon pour les HPV 18 et pour les HPV 31/33/45/52/58 qui sont attribuées à ces types.

Ce choix de structure expose à des risques de double comptage. Les individus infectés par plusieurs géotypes incluant un HPV 16 ou 18 et développant naturellement une immunité vis-à-vis ceux-ci sont considérés dans le modèle comme protégés uniquement vis-à-vis du géotype vaccinal incriminé et sont susceptibles d'être de nouveau contaminés par les autres géotypes.

L'impact de ces hypothèses ne peut être évalué.

Par ailleurs, le compartiment « rétabli avec séroconversion » et « rétabli sans séroconversion » interroge également dans la mesure où aucun corrélat de protection n'est établi pour les infections à papillomavirus. L'impact de paramètres associés à ces compartiments ne peut être évalué.

Ainsi, d'une manière générale, l'impact de nombreux choix associés à la structure du modèle développé par Merck ne peuvent être évalués. Le laboratoire indique cependant que le modèle a fait l'objet de comparaison avec d'autres modèles publiés et notamment ceux développés par des équipes académiques aux Etats-Unis<sup>24</sup>. Les différents modèles testés, quel que soit leur structure, conduisent à des résultats généralement cohérents entre eux.

Il est aussi noté que, bien que faisant partie des indications de l'AMM, les lésions précancéreuses et les cancers de la vulve et du vagin dû aux géotypes additionnels (31, 33, 45, 52 et 58) n'ont pas été intégrés dans le modèle en raison de l'insuffisance de données. Ce choix est conservateur.

Par ailleurs, le modèle n'intègre pas de modification de l'écologie virale des HPV à haut risque. Toutefois, à ce jour, les données disponibles avec Gardasil® et Cervarix® ne montrent pas de remplacement de géotypes vaccinaux par des géotypes non vaccinaux.

Enfin, le modèle ne considère pas non plus un lien éventuel entre le comportement vis-à-vis du dépistage du CCU et le statut vaccinal. Des données récentes au Royaume-Uni<sup>25</sup> et en Suède<sup>26</sup> indiquent que, contrairement à l'hypothèse selon laquelle les femmes vaccinées se soumettraient moins au dépistage, la vaccination s'est accompagnée d'un meilleur recours au dépistage. En France, de telles données ne sont pas encore disponibles. Toutefois, l'enquête santé protection sociale de 2012 a montré que l'absence de dépistage par frottis chez la mère était associée à une moindre vaccination HPV chez la fille. Ainsi, il existe un risque que les femmes qui échappent au

<sup>23</sup> Heard I, Tondeur L, Arowas L, Falguières M, Demazoin MC. Distribution des papillomavirus humains (HPV) dans des frottis effectués dans le cadre du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France. Bull Epidemiol Hebd. 2014;(13-14-15):241-8.

<sup>24</sup> Brisson, M., É. Bénard, M. Drolet, et al., *Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models*. The Lancet Public Health, 2016.

<sup>25</sup> H. Beer, S. Hibbitts, S. Brophy, M. Rahman, J. Waller, S. Paranjothy, Does the HPV vaccination programme have implications for cervical screening programmes in the UK? Vaccine 32 (2014) 1828–1833

<sup>26</sup> E. Herweijer, A.L. Feldman, A. Ploner, L. Arnheim-Dahlström, I. Uhnoo, E. Netterlid, et al., The participation of HPV-vaccinated women in a National cervical screening program: population-based cohort study, PLoS One 10 (2015) e0134185

dépistage échappent également à la vaccination ce qui réduirait l'efficience de la stratégie de prévention du CCU incluant la vaccination.

## 4.4 Données d'entrée de la modélisation (hors qualité de vie et coût)

### ► Efficacité vaccinale

Les valeurs et les sources des paramètres associés à l'efficacité vaccinale sont présentés dans le Tableau 3. Le modèle prend en compte différents niveaux d'efficacité des vaccins contre les infections transitoires et les infections persistantes et contre les lésions précancéreuses.

**Tableau 3. Paramètres d'efficacité vaccinale**

Paramètre	Valeurs			Sources
	9vHPV	4vHPV	2vHPV	
<b>Vaccin</b>				
<b>Prévention des condylomes anogénitaux</b>				
Prévention des infections transitoires :				
- HPV 6	0,761	0,761	0	Protocole 007 et 012 combinés. Population per protocol
- HPV 11	0,761	0,761	0	Protocole 007 et 012 combinés. Population per protocol
Prévention des condylomes anogénitaux liés aux HPV :				
- HPV 6	0,989	0,989	0	Statistical Report Update of Integrated Summary of Efficacy 2007
- HPV 11	1,000	1,000	0	Statistical Report Update of Integrated Summary of Efficacy 2007
Prévention des lésions cervicales de bas grade :				
- HPV 6	1,000	1,000	0	Statistical Report Update of Integrated Summary of Efficacy 2007
- HPV 11	1,000	1,000	0	Statistical Report Update of Integrated Summary of Efficacy 2007
<b>Cancer du col de l'utérus</b>				
Prévention des infections cervicales transitoires :				
- HPV 16	0,760	0,760	0,760	Protocole 007 et 012 combinés. Population per protocol
- HPV 18	0,963	0,963	0,963	Protocole 007 et 012 combinés. Population per protocol
- HPV 31, 33, 45, 52 et 58	0,760	0	0	Donnée non disponible : min (HPV 16; HPV 18) pour 9vHPV Supposé nul pour 4vHPV et 2vHPV
Prévention des infections persistantes :				
- HPV 16	0,988	0,988	0,988	Protocole 007 et 012 combinés. Population per protocol
- HPV 18	0,984	0,984	0,984	Protocole 007 et 012 combinés. Population per protocol
- HPV 31, 33, 45, 52 et 58	0,960	0,250	0,448	9vHPV: Joura 2015; 4vHPV et 2vHPV: Brown 2009
Prévention des lésions précancéreuses de haut grade :				
- HPV 16	0,979	0,979	0,979	Sevigny 2007

- HPV 18	1,000	1,000	1,000	Seigny 2007
- HPV 31, 33, 45, 52 et 58	0,982	0,292	0,531	9vHPV: Joura 2015; 4vHPV et 2vHPV: Brown 2009
<b>Cancer de la vulve et du vagin*</b>				
Prévention des infections transitoires :				
- HPV 16	0,760	0,760	0,760	Protocole 007 et 012 combinés. Population per protocol
- HPV 18	0,963	0,963	0,963	Protocole 007 et 012 combinés. Population per protocol
- HPV 31, 33, 45, 52 et 58	-	-	-	-
Prévention des infections persistantes :				
- HPV 16	0,988	0,988	0,988	Protocole 007 et 012 combinés. Population per protocol
- HPV 18	0,984	0,984	0,984	Protocole 007 et 012 combinés. Population per protocol
- HPV 31, 33, 45, 52 et 58	-	-	-	-
Prévention des lésions précancéreuses de haut grade :				
- HPV 16	1,000	1,000	1,000	Joura 2015
- HPV 18	1,000	1,000	1,000	Joura 2015
- HPV 31, 33, 45, 52 et 58	-	-	-	-
<b>Cancer de l'anus</b>				
Prévention des infections cervicales transitoires :				
- HPV 6	0,760	0,760	0,760	Protocole 007 et 012 combinés. Population per protocol
- HPV 11	0,963	0,963	0,963	Protocole 007 et 012 combinés. Population per protocol
- HPV 31, 33, 45, 52 et 58	0,760	-	-	Donnée non disponible : min (HPV 16; HPV 18)
Prévention des infections persistantes :				
- HPV 16	0,988	0,988	0,988	Protocole 007 et 012 combinés. Population per protocol
- HPV 18	0,984	0,984	0,984	Protocole 007 et 012 combinés. Population per protocol
- HPV 31, 33, 45, 52 et 58	0,984	-	-	Protocole 007 et 012 combinés. Population per protocol
Prévention des lésions précancéreuses de haut grade :				
- HPV 16	-	-	-	-
- HPV 18	-	-	-	-
- HPV 31, 33, 45, 52 et 58	-	-	-	-
<b>Cancer hors indication : pénis, oropharynx</b>				
Prévention des infections cervicales transitoires :				
- HPV 16	0,760	0,760	0,760	Protocole 007 et 012 combinés. Population per protocol
- HPV 18	0,963	0,963	0,963	Protocole 007 et 012 combinés. Population per protocol
- HPV 31, 33, 45, 52 et 58	0,760	-	-	Donnée non disponible : min (HPV 16; HPV 18)

Prévention des infections persistantes :				
- HPV 16	0,988	0,988	0,988	Protocole 007 et 012 combinés. Population per protocol
- HPV 18	0,984	0,984	0,984	Protocole 007 et 012 combinés. Population per protocol
- HPV 31, 33, 45, 52 et 58	0,984	-	-	Protocole 007 et 012 combinés. Population per protocol
Prévention des lésions précancéreuses de haut grade :				
- HPV 16	-	-	-	-
- HPV 18	-	-	-	-
- HPV 31, 33, 45, 52 et 58	-	-	-	-

### ► Histoire naturelle de la maladie

Les valeurs et les sources des paramètres associés à l'histoire naturelle de la maladie sont présentés dans le Tableau 4.

**Tableau 4. Paramètres de l'histoire naturelle de la maladie**

Paramètre	Valeurs					Sources
	HPV 16	HPV 18	HPV 6	HPV 11	HPV (V)*	
<b>Probabilité de transmission d'une infection du papillomavirus par partenaire sexuel chez les femmes</b>						
Femmes	0,1393	0,1393	0,4200	0,4200	0,1070	Calibration
<b>Taux de récurrence par stade des CIN traitées</b>						
CIN 1			0,050			Calibration
CIN 2			0,050			Calibration
CIN 3			0,050			Calibration
<b>Taux de récurrence par stade des CIN traitées</b>						
De local à régional			0,050			Issu d'Elbasha 2010, basé sur des valeurs de Myers 2000 et Sanders 2003
De régional à distant			0,050			
<b>Paramètres de l'histoire naturelle de la maladie</b>						
Pourcentage d'infections persistantes par génotype	0,250	0,075	-	-	0,075	Elbasha 2010
Taux de clairance naturelle des infections par génotype	0,354	0,348	-	-	0,348	Insinga 2007
Pourcentage de personnes séroconverties après une infection au papillomavirus cervical	0,600	0,600	-	-	0,600	Ho 2004; Onda 2003
Degré de protection contre les infections au papillomavirus cervical fourni par une immunité naturelle après une séroconversion	0,800	0,800	-	-	0,800	Elbasha 2010

Pourcentage des femmes infectées et évoluant au stade CIN au cours d'une année						
CIN 1	0,105	0,068	-	-	0,068	Insinga 2007
CIN 2	0,045	0,055	-	-	0,055	Insinga 2007
CIN 3	0,024	0,009	-	-	0,009	Insinga 2007
Pourcentage de femmes atteintes d'une lésion précancéreuse retournant à l'état infectieux au cours d'une année, selon le stade						
CIN 1	28,800	26,600	-	-	26,600	Merck, Data on file 2009
CIN 2	31,000	21,000	-	-	21,000	de Aloysio 1994; Kataja 1989; Matsmoto 2006
CIN 3	11,000	11,000	-	-	11,000	Kataja 1989
Pourcentage de lésions précancéreuses évoluant vers un stade plus grave au cours d'une année						
CIN 1	25,000	9,200	-	-	9,200	Merck, Data on file 2009
CIN 2	14,000	14,000	-	-	14,000	de Aloysio 1994; Kataja 1989
CIN 3	43,000	43,000	-	-	43,000	Kataja 1989; Westergaard 1981
Pourcentage de lésions précancéreuses régressant vers un stade moins grave au cours d'une année						
CIN 1	13,300	13,300	-	-	13,300	de Aloysio 1994
CIN 2	3,000	3,000	-	-	3,000	de Aloysio 1994; Kataja 1989
CIN 3	3,000	3,000	-	-	3,000	de Aloysio 1994; Kataja 1989
Durée moyenne passée dans les stades CIS						
CIS 1	10,000	10,000	-	-	10,000	
CIS 2	7,500	6,000	-	-	6,000	
Probabilité de transmission à l'an	0,313	0,313	-	-	0,147	Calibration
Probabilité de transmission au pénis	0,116	0,116	-	-	NA	Calibration
Probabilité de transmission à la tête et au cou	0,240	0,240	-	-	NA	Calibration

\* (V) : Regroupe les 5 génotypes 31, 33, 45, 52 et 58

Note des auteurs : « Le papillomavirus de type 18 est plus proche que le papillomavirus de type 16 des papillomavirus de types oncogènes additionnels 31/33/45/52/58 en termes de fraction des cancers du col de l'utérus liés au papillomavirus qui lui sont attribuables. Cela donne à penser que son histoire naturelle est un meilleur indicateur que le papillomavirus 16. Ainsi, en l'absence de données détaillées sur l'histoire naturelle pour les autres types, le paramétrage du papillomavirus 18 a été utilisé pour les types de papillomavirus 31/33/45/52/58. »

► **Données utilisées pour la calibration**

Les valeurs et les sources des paramètres associés aux données épidémiologiques, aux pourcentages de maladies associées aux HPV, et aux données cibles de l'incidence et de la mortalité globale, sont présentées respectivement dans les Tableau 5, Tableau 6 et Tableau 7.

**Tableau 5. Données épidémiologiques**

Paramètre	Valeurs		Sources	
	Sexe	Femme		Homme
<b>Incidence totale des cancers et des condylomes génitaux (pour 100 000)</b>				
Cancer du col de l'utérus		9,23	-	Rapport St[è]ve
Lésions cervicales de bas grade		437,04	-	Rapport St[è]ve
Lésions précancéreuses de haut grade		142,25	-	Hartwig 2015
Cancer du vagin		0,96	-	Rapport St[è]ve
Cancer de la vulve		1,54	-	Rapport St[è]ve
Cancer de l'anus		3,44	1,57	Rapport St[è]ve
Condylomes génitaux		228,90	279,70	Monsonogo 2007
Cancer de la cavité buccale		3,57	9,69	Rapport St[è]ve
Cancer de l'oropharynx		4,23	16,94	Rapport St[è]ve
Cancers de la tête et du cou		7,80	26,62	Rapport St[è]ve
Cancer du pénis		-	0,68	OMS et de l'Institut Català d'Oncologia (ICO) 2010
<b>Données de mortalité spécifique par cancer</b>				
Cancer du col de l'utérus		3,30	-	Inca 2016
Cancer du vaginal		0,24	-	CépiDc 2013
Cancer de la vulve		0,76	-	CépiDc 2013
Cancer de l'anus		0,62	0,31	CépiDc 2013
Cancer de la cavité buccale		1,00	2,63	CépiDc 2013
Cancer de l'oropharynx		0,79	3,53	CépiDc 2013
Cancers de la tête et du cou		1,79	6,16	CépiDc 2013
Cancers du pénis		-	0,27	CépiDc 2013

Tableau 6. Pourcentage des maladies dues aux HPV

Paramètre	Valeurs							Sources
	HPV	HPV de types 6,11, 16 et/ou 18	HPV de types 6,11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	Valeurs utilisées pour la calibration des HPV de types 6,11, 16 et/ou 18		Valeurs utilisées pour la calibration des HPV de types 6,11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58		
				Femme	Homme	Femme	Homme	
<b>Pourcentage des cancers dus aux HPV</b>								
Lésions cervicales de bas grade	100,00%	23,60%	41,10%	23,60%	-	41,10%	-	Riethmuller 2015
Lésions cervicales de haut grade	100,00%	54,1%	83,1%	54,10%	-	83,10%	-	Joura 2014; Riethmuller 2015
Cancer du col de l'utérus	100,00%	75,7%	88,3%	75,7 %	-	88,3%	-	de Sanjose 2010; Riethmuller 2015
Cancer du vagin	71,10%	71,20%	85,20%	50,60%	-	60,60%	-	Alemaný 2014; Hartwig 2015
Cancer de la vulve	19,30%	73,60%	84,00%	14,20%	-	16,20%	-	de Sanjose 2010; Hartwig 2015
Cancer de l'anus	87,60%	77,6 %	87,1 %	68,0%	68,0 %	76,3 %	76,3 %	Alemaný 2015; Riethmuller 2015
Cancer de la tête et du cou	-	-	-	21,00%	21,90%	21,00%	21,90%	
Cancer de la cavité orale	16,00%	100,00%	100,00%	16,00%	16,00%	16,00%	16,00%	Hartwig 2012; Hypothèse
Cancer de l'oropharynx	28,20%	89,50%	89,50%	11,8 %	11,8%	11,8%	11,8%	Hartwig 2012; Riethmuller 2015
Cancer du pénis	46,70%	73,60%	73,60%	-	34,40%	-	34,40%	Hartwig 2012
<b>Pourcentage des condylomes génitaux dus aux HPV</b>								
Condylomes génitaux	100,00%	75,70%	79,50%	75,70%	75,70%	79,50%	79,50%	Pretet 2006 ; Riethmuller 2015

Tableau 7. Cible de l'incidence et de la mortalité globale

Paramètre	Valeurs		Sources
	Maladies liées aux HPV 16,18, 11 et 6	Maladies liées aux HPV 6,11,16,18,31,33,45,52,58	
<b>Cible pour 100 000</b>			
<b>Valeur cible de l'incidence globale</b>			
Femme			
Cancer du col de l'utérus	6,99	8,15	
Lésions du col de l'utérus de bas grade	102,92	179,40	
Lésions du col de l'utérus de haut grade	76,88	118,20	
Cancer du vagin	0,48	0,58	
Cancer de la vulve	0,22	0,25	
Cancer de l'anus	2,34	2,62	
Condylomes génitaux	173,16	181,86	
Cancers de la tête et du cou	1,07	1,08	Calculs à partir des données épidémiologiques et des pourcentages des maladies dues aux HPV
Homme			
Cancer de l'anus	1,07	1,20	
Condylomes génitaux	211,60	222,22	
Cancer du pénis	0,23	0,23	
Cancers de la tête et du cou	3,55	3,59	
<b>Cible de la mortalité globale</b>			
Femme			
Cancer du col de l'utérus	2,50	2,91	
Cancer du vagin	0,12	0,15	
Cancer de la vulve	0,11	0,12	
Cancer de l'anus	0,42	0,47	
Cancers de la tête et du cou	0,25	0,25	Calculs à partir des données épidémiologiques et des pourcentages des maladies dues aux HPV
Homme			
Cancer de l'anus	0,21	0,24	
Cancer du pénis	0,09	0,09	
Cancers de la tête et du cou	0,82	0,83	

► **Modèle épidémiologique**

Les valeurs et les sources des paramètres associés aux données comportementales sexuelles sont présentés dans le Tableau 8

**Tableau 8. Paramètre du modèle épidémiologique**

Paramètre	Valeurs		Sources
	Homme	Femme	
<b>Répartition de la population française par catégories d'activité sexuelle suivantes</b>			
Basse (nombre de partenaires sexuels par an : ≤ 1)	87,71%	92,85%	Bajos 2008
Médium (nombre de partenaires sexuels par an : 2-4)	9,66%	6,38%	Bajos 2008
Élevée (nombre de partenaires sexuels par an : + de 5)	2,63%	0,77%	Bajos 2008
<b>Nombre annuel moyen de partenaires sexuels par catégorie d'activité sexuelle et par sexe</b>			
Basse (nombre de partenaires sexuels par an : ≤ 1)	0,86	0,84	Bajos 2008
Médium (nombre de partenaires sexuels par an : 2-4)	2,65	2,58	Bajos 2008
Élevée (nombre de partenaires sexuels par an : + de 5)	8,04	7,93	Bajos 2008
<b>Nombre annuel moyen de partenaires sexuels par classe d'âge et sexe</b>			
13-14	0,050	0,078	Hypothèse :
15-17	0,620	0,970	Hypothèse
18-19	1,300	1,200	Bajos 2007
20-24	1,500	1,200	Bajos 2008
25-29	1,400	1,200	Bajos 2008
30-34	1,400	1,100	Bajos 2008
35-39	1,200	1,100	Bajos 2008
40-44	1,100	1,000	Bajos 2008
45-49	1,300	1,000	Bajos 2008
50-54	1,200	0,900	Bajos 2008
55-59	1,200	0,800	Bajos 2008
60-64	0,900	0,800	Bajos 2008
65-69	0,900	0,600	Bajos 2008
70+	0,600	0,400	Hypothèse

<b>Paramètres relatifs aux interactions sexuelles parmi les membres de différentes cohortes et selon le groupe d'activité sexuelle</b>		
Parmi les membres des différentes cohortes d'âge		
Entre les classes d'âge	0,40	Elbasha 2010
Entre les classes d'âge pour les personnes de plus de 60 ans	0,10	Elbasha 2010
Parmi les membres des différents groupes d'activité sexuelle	0,50	Elbasha 2010
<b>Information sur le dépistage du cancer du col de l'utérus</b>		
Pourcentage des femmes recevant un test de suivi après un diagnostic anormal d'un frottis cervical	90,820	Bergeron 2006; Bergeron 2008
Pourcentage des femmes faisant des tests de dépistage de cancer gynécologique au moins une fois tous les 3 ans	52,40	Rapport St[è]ve
<b>Pourcentage de femmes ayant effectué un dépistage du cancer du col de l'utérus l'année précédente</b>		
1-14	0,00	Rapport St[è]ve
15-17	0,18	Rapport St[è]ve
18-24	10,98	Rapport St[è]ve
25-29	23,96	Rapport St[è]ve
30-34	26,15	Rapport St[è]ve
35-39	25,76	Rapport St[è]ve
40-44	26,81	Rapport St[è]ve
45-49	26,17	Rapport St[è]ve
50-54	23,86	Rapport St[è]ve
55-59	19,78	Rapport St[è]ve
60-64	18,33	Rapport St[è]ve
65-69	15,51	Rapport St[è]ve
70-74	8,70	Rapport St[è]ve
>75	1,88	Rapport St[è]ve
<b>Paramètre d'efficacité du FCU et de la colposcopie</b>		
Spécificité FCU - Maladie cervicale	0,94	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé (ANAES)
Sensibilité de la colposcopie - Maladie cervicale	0,96	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé (ANAES)
Spécificité de la colposcopie - Maladie cervicale	0,48	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé (ANAES)

Sensibilité FCU - CIN 1	0,63	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé (ANAES)
Sensibilité FCU - CIN 2	0,61	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé (ANAES)
Sensibilité FCU - CIN 3	0,61	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé (ANAES)
<b>Pourcentage de femmes qui reçoivent une hystérectomie par âge au cours de l'année 2013</b>		
<1	0,001	PMSI 2013
1-14	0,000	PMSI 2013
15-19	0,001	PMSI 2013
20-24	0,003	PMSI 2013
25-26	0,006	PMSI 2013
27-29	0,007	PMSI 2013
30-34	0,026	PMSI 2013
35-39	0,136	PMSI 2013
40-44	0,471	PMSI 2013
45-49	0,697	PMSI 2013
50-54	0,470	PMSI 2013
55-59	0,247	PMSI 2013
60-64	0,247	PMSI 2013
65-69	0,302	PMSI 2013
70-74	0,298	PMSI 2013
75-79	0,259	PMSI 2013
80-84	0,183	PMSI 2013
>85	0,080	PMSI 2013
<b>Pourcentage des lésions précancéreuses et CIS de l'utérus et du vagin traités par stade (estimation)</b>		
Maladie cervicale (CIN)		
Stade 1	15,40%	Calibration
Stade 2	92,19%	Calibration
Stade 3	96,74%	Calibration
CIS	96,74%	Calibration
Maladie vaginale (VaIN)		
Stade 1	30,00%	Calibration

Stade 2	100,00%	Calibration
Stade 3	100,00%	Calibration
CIS	100,00%	Calibration
<b>Pourcentage de la population atteinte de cancer reconnaissant leurs symptômes et demandant un traitement, selon le cancer considéré (estimation)</b>		
Cancer du col de l'utérus		
Local	2,70%	Calibration
Régional	6,00%	Calibration
Distant	90,00%	Calibration
Cancer du vagin		
Local	10,00%	Calibration
Régional	30,00%	Calibration
Distant	90,00%	Calibration
Cancer de la vulve		
Local	10,00%	Calibration
Régional	30,00%	Calibration
Distant	90,00%	Calibration
Cancer de l'anus - Homme		
Local	12,00%	Calibration
Régional	25,00%	Calibration
Distant	90,00%	Calibration
Cancer de l'anus - Femme		
Local	13,00%	Calibration
Régional	26%	-
Distant	90%	-
Cancer du pénis		
Local	12,00%	Calibration
Régional	30,00%	Calibration
Distant	90,00%	Calibration
Cancer de la tête et du cou - Homme		
Local	22,00%	Calibration
Régional	42,00%	Calibration

Distant	90,00%	Calibration
Cancer de la tête et du cou - Homme		
Local	13,00%	Calibration
Régional	26,00%	Calibration
Distant	90%	-
<b>Survie nette à 5 ans du cancer du col de l'utérus par âge</b>		
15-44	76,47	Eurocare 5
45-54	67,96	Eurocare 5
55-64	55,20	Eurocare 5
65-74	52,99	Eurocare 5
75+	27,18	Eurocare 5
<b>Survie relative du cancer du col de l'utérus par stade à 5 ans</b>		
Stade I	95,90	Cancer Research UK
Stade II	54,40	Cancer Research UK
Stade III	37,90	Cancer Research UK
Stade IV	5,30	Cancer Research UK
<b>Couverture du programme de vaccination contre le papillomavirus pour les filles (taux de couverture annuel)</b>		
11-12	15%	Institut de veille sanitaire (INVS)
13-14	20,40%	Institut de veille sanitaire (INVS)
15-17	20,40%	Institut de veille sanitaire (INVS)
18	20,40%	Institut de veille sanitaire (INVS)
19	20,40%	Institut de veille sanitaire (INVS)
20-24	20,40%	Institut de veille sanitaire (INVS)
25-26	20,40%	Institut de veille sanitaire (INVS)
<b>Pourcentage de jeunes filles adhérentes au schéma vaccinal</b>		
Obtenir une seconde dose après la première dose	90%	Institut de veille sanitaire (INVS)
Obtenir une troisième dose après la seconde dose	0%	Institut de veille sanitaire (INVS)

### ► Mortalité annuelle spécifique

Les données de mortalité annuelle spécifique, par site, âge et stade sont présentées dans le Tableau 9.

**Tableau 9. Mortalité annuelle spécifique, par site, âge et stade (Source : Rapport technique MSD Vaccins – Juin 2017)**

Type de cancer	Classe d'âge (années)	Probabilité annuelle de décès		
		stade local	stade régional	stade distant
<b>Cancer du col de l'utérus</b>	0-14	0,00	0,00	0,00
	15-44	0,016	0,052	0,132
	45-54	0,023	0,074	0,187
	55-64	0,035	0,112	0,282
	65-74	0,038	0,119	0,300
	>75	0,072	0,229	0,578
<b>Cancer du vagin</b>	0-14	0,00	0,00	0,00
	15-44	0,030	0,051	0,092
	45-54	0,049	0,085	0,151
	55-64	0,065	0,113	0,201
	65-74	0,079	0,137	0,244
	>75	0,140	0,242	0,430
<b>Cancer de la vulve</b>	0-14	0,00	0,00	0,00
	15-44	0,024	0,051	0,111
	45-54	0,039	0,085	0,183
	55-64	0,052	0,113	0,244
	65-74	0,063	0,137	0,295
	>75	0,111	0,242	0,522
<b>Cancer de l'anus (femmes)</b>	0-14	0,00	0,00	0,00
	15-44	0,027	0,061	0,104
	45-54	0,033	0,074	0,127
	55-64	0,034	0,076	0,130
	65-74	0,049	0,109	0,187
	>75	0,086	0,192	0,330
<b>Cancer de l'anus (hommes)</b>	0-14	0,000	0,000	0,000
	15-44	0,035	0,078	0,135
	45-54	0,041	0,091	0,157
	55-64	0,045	0,100	0,172
	65-74	0,058	0,129	0,222
	>75	0,100	0,222	0,382
<b>Cancer du pénis</b>	0-14	0,000	0,000	0,000
	15-44	0,008	0,038	0,084
	45-54	0,011	0,052	0,115
	55-74	0,021	0,102	0,225
	65-74	0,021	0,102	0,223
	>75	0,028	0,136	0,298
<b>Cancer de la tête et du cou (femmes)</b>	0-14	0,000	0,000	0,000
	15-44	0,072	0,105	0,131
	45-54	0,099	0,143	0,179
	55-64	0,088	0,128	0,160
	65-74	0,103	0,150	0,187
	>75	0,158	0,229	0,286
<b>Cancer de la tête et du cou (hommes)</b>	0-14	0,000	0,000	0,000
	15-44	0,099	0,144	0,180
	45-54	0,127	0,184	0,230
	55-64	0,138	0,200	0,250
	65-74	0,160	0,232	0,290
	>75	0,216	0,314	0,392

Source : Base de données Eurocare 5 [107], Cancer research UK [108]. Les données grisées sont hors-indication.

### ► Synthèses des hypothèses associées aux données d'entrée

Les principales hypothèses associées aux données d'entrée du vaccin concernent :

- la protection identique des vaccins Gardasil® 9, Gardasil® et Cervarix® contre les génotypes 16/18 (hypothèse simplificatrice) ;
- la protection identique des vaccins Gardasil® 9 et Gardasil® contre les génotypes 6/11 et l'absence d'efficacité de Cervarix® ;
- l'efficacité des vaccins considérée pour chacun des génotypes chez des femmes non infectées par le génotype considéré (données issues de la population *per protocol* des essais) ;
- la protection des vaccins contre les infections transitoires et persistantes spécifiques du type d'HPV considéré mais identique quel que soit le site considéré ;
- une protection des vaccins vis-à-vis des infections transitoires et persistantes situé au niveau de l'anus et l'absence d'efficacité vis-à-vis des lésions précancéreuses et cancéreuses de l'anus ;
- l'absence d'efficacité du Gardasil® 9 vis-à-vis des infections transitoires et persistantes et des lésions précancéreuses et cancéreuses de la vulve et du vagin liés aux génotypes 31,33,45,52 et 58 ;
- l'efficacité après 1 dose supposée nulle ;
- Le degré de protection croisée contre les génotypes 31/33/45/52/58 pour Gardasil® et pour Cervarix® (testé en analyse de sensibilité Absence de protection croisée) ;
- la durée de protection conférée par le vaccin vie entière (testée en analyse de sensibilité à 20 ans) ;
- la durée de protection conférée par la protection croisée (contre les génotypes non vaccinaux) limitée à 5 ans ;
- le taux de couverture vaccinale des filles recevant une dose de vaccin supposé à 20,4% (testé en analyse de sensibilité à 60%) ;
- l'observance à une seconde dose supposée à 90%, et nulle à la 3<sup>ème</sup> dose.

### Analyse critique – Données d'entrée de la modélisation (hors qualité de vie et coût):

Concernant les données d'entrées liées à l'efficacité vaccinale, plusieurs limites ont été identifiées :

1- Les auteurs ne spécifient pas la conversion effectuée entre les paramètres des efficacités vaccinales mesurées dans les études cliniques (figurant dans le Tableau 3) et les paramètres utilisés dans les équations différentielles et en particulier les paramètres phi (réduction de la susceptibilité à l'infection chez les individus vaccinés) et theta (progression de la maladie chez les individus vaccinés) directement utilisés dans le modèle.

Selon les données présentées, les paramètres d'efficacité sur les lésions précancéreuses et cancéreuses intégrés au modèle ont été estimés chez des femmes non infectées par le génotype considéré. L'efficacité vaccinale chez des femmes déjà infectées par un génotype est bien inférieure. La prise en compte dans le modèle de ces paramètres d'efficacité vaccinale qui intègrent à la fois le bénéfice en termes de prévention de l'infection (réduction de la susceptibilité à l'infection) et le bénéfice de prévention de la progression des lésions expose à un risque de surestimation de l'efficacité des vaccins.

L'efficacité mesurée dans les essais sur les lésions CIN2+ intègre en effet l'ensemble de l'histoire naturelle de la maladie dès le stade d'infection aux HPV jusqu'à la progression des lésions précancéreuses chez les jeunes femmes infectées.

2- Par ailleurs, dans le modèle, la durée de protection conférée par la vaccination perdure toute au long de la vie. Malgré les recommandations de la CEESP dans son avis d'octobre 2013, une analyse complémentaire prenant en compte une décroissance de la protection vaccinale et la nécessité d'un rappel n'ont pas été explorés par les auteurs. Or, les données sur la durée de protection conférée par la vaccination sont toujours limitées : la persistance de la réponse clinique a été évaluée par la vaccination par le quadrivalent jusqu'à 10,7 ans.

Par ailleurs, si aucun corrélat de protection n'est actuellement établi, l'étude de Fraser et al<sup>27</sup> indique, au taux d'anticorps neutralisant HPV 16 cLIA  $\geq 20$  mMU/ml considéré par l'industriel pour la séroconversion dans l'étude V503-001, qu'environ 40% des individus vaccinés par un schéma à trois doses conservent un taux d'anticorps neutralisant à 20 ans selon le modèle mathématique le moins favorable, et 76% selon le modèle mathématique le plus favorable. Dans une approche plus conservatrice, il a été demandé au cours de l'échange technique de considérer une durée de protection de la vaccination fixée à 20 ans en analyse de référence et testée à vie entière en analyse en scénario. Ce changement d'analyse de référence n'a pas été effectué par manque de temps (pour générer l'ensemble des analyses de sensibilité associées). Seule une analyse de sensibilité a été fournie par l'industriel. Ce paramètre constitue un des paramètres qui influence le plus les résultats (cf. Analyse de sensibilité).

Une durée de protection à vie entière telle que retenue dans l'analyse de référence apparaît ainsi être un choix en faveur de la vaccination.

3 - L'efficacité vaccinale sur le cancer de la vulve et du vagin est considérée comme identique à celle sur le cancer du col de l'utérus bien qu'elle ait été analysée distinctement dans les essais cliniques. Si les valeurs centrales d'efficacité sont proches, l'incertitude associée à ces estimations n'est pas la même en raison du plus faible nombre de lésions vulvaires et vaginales observées dans les essais. Aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée sur ce paramètre.

Concernant les données d'entrée du modèle épidémiologique, il est à noter que de nombreux paramètres ont été dérivés de la calibration. La pertinence des valeurs retenues n'a pas été discutée au regard d'autres sources de la littérature. En particulier, le modèle ne tient pas compte des surtraitements constatés dans la prise en charge des lésions de bas grade : la proportion de lésions CIN1 traitée considérée dans le modèle à l'issue de la calibration est 15,40% alors qu'elle est proche de 50% selon Bergeron et al 2006<sup>28</sup>.

Bien que la matrice de contact sexuel ait été établie à partir des données françaises de l'enquête sur la sexualité en France, des paramètres comme le nombre annuel de partenaires sexuels pour les catégories d'âge de moins de 18 ans n'étaient pas disponibles dans l'enquête de Bajos et al., et sont issues des données américaines. La transposabilité de ces données à la France génère une incertitude qui ne peut être estimée : l'hypothèse retenue sur le nombre annuel moyen de partenaires sexuels chez les jeunes femmes de 13 à 17 ans apparaît élevée (0,97 partenaires pour les 15-17 ans), alors que, en 2010, l'âge médian au premier rapport sexuel est de 17,6 ans pour les filles, selon le baromètre Santé de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes). Par ailleurs, il s'agit de la seule tranche d'âge dans laquelle le nombre annuel moyen de partenaires sexuels est plus élevé chez les jeunes filles que chez les jeunes hommes alors même que le nombre moyen de partenaires au cours des douze derniers mois déclarés par les femmes est toujours plus faible que celui déclaré par les hommes quelles que soient les tranches d'âge.

Enfin, le modèle ne considère pas un lien éventuel entre vaccination et dépistage même s'il n'est pas établi de recommandations spécifiques de dépistage en fonction du statut vaccinal à l'heure actuelle. Cependant, des données récentes montrent que contrairement à l'hypothèse que les femmes vaccinées se soumettraient moins au dépistage, la vaccination au Royaume-Uni<sup>29</sup> et en Suède<sup>30</sup> s'est accompagnée d'un meilleur recours au dépistage. En France, de telles données ne

<sup>27</sup> Fraser, C., J.E. Tomassini, L. Xi, et al., *Modeling the long-term antibody response of a human papillomavirus (HPV) virus-like particle (VLP) type 16 prophylactic vaccine*. *Vaccine*, 2007. **25**(21): p. 4324-33.

<sup>28</sup> Bergeron, C., J.G. Breugelmans, S. Bouee, et al., [Cervical cancer screening and associated treatment costs in France]. *Gynecol.Obstet.Fertil.*, 2006. **34**(11): p. 1036-1042.

<sup>29</sup> H. Beer, S. Hibbitts, S. Brophy, M. Rahman, J. Waller, S. Paranjothy, Does the HPV vaccination programme have implications for cervical screening programmes in the UK? *Vaccine* **32** (2014) 1828–1833;

<sup>30</sup> E. Herweijer, A.L. Feldman, A. Ploner, L. Arnheim-Dahlström, I. Uhnoo, E. Netterlid, et al., The participation of HPV-vaccinated women in a National cervical screening program: population-based cohort study, *PLoS One* **10** (2015) e0134185

sont pas disponibles. Toutefois l'enquête santé protection sociale de 2012 a montré que l'absence de dépistage par frottis chez la mère était associée à une moindre vaccination HPV chez la fille<sup>31</sup>.

## 4.5 Mesure et valorisation des états de santé

### ► Méthode et données

L'évolution de la qualité de vie dans la modélisation dépend :

- Pour la population générale, de l'âge de la personne : données françaises – score EQ-5D (voir Tableau 10) ;
- Des maladies associées aux HPV (lésions précancéreuses, cancer de l'anus, du col de l'utérus, du vagin ; de la vulve, du pénis et de la tête ou cou, et PRR) : données anglo-saxonnes combinées à des données américaines par stade de cancer (local, régional, distant ou survivant) (voir Tableau 11);

**Tableau 10. Utilités spécifiques à l'âge dans la population française en bonne santé**

Classe d'âge (années)	Utilité pour les hommes et les femmes	Source
0-29	0,948	Szende et al. <sup>32</sup>
25-34	0,946	
35-44	0,913	
45-54	0,922	
55-64	0,853	
65-74	0,810	
70-79>75	0,735	

<sup>31</sup> Guthmann JP, Pelat C, Célant N, Parent du Chatelet I, Duport N, et al. Déterminants socio-économiques de vaccination et de dépistage du cancer du col par frottis cervico-utérin (FCU). Analyse de l'enquête santé et protection sociale (ESPS), 2012. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 48 p

<sup>32</sup> Szende, A., M. Janssen, and J. Cabases, Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Springer, 2014.

Tableau 11. Utilités dans la population souffrant de maladies liées aux HPV

Condition	Genre	Valeur AR	Scénario Elbasha	Sources AR
CIN 1	F	0,822	0,91	Calcul basé sur Sullivan 2011
CIN 2/3, VaIN 2/3, CIS	F	0,822	0,87	Calcul basé sur Sullivan 2011
Cancer du col de l'utérus, du vagin et de la vulve – Local et survivante	F	0,822	0,76	Calcul basé sur Sullivan 2011
Cancer du col de l'utérus, du vagin et de la vulve - Régional	F	0,822	0,67	Calcul basé sur Sullivan 2011
Cancer du col de l'utérus, du vagin et de la vulve - Distant	F	0,732	0,48	Calcul basé sur Sullivan 2011
Cancer de l'anus - Local et survivante	F, H	0,645	0,76	Calcul basé sur Czoski-Murray 2010
Cancer de l'anus - Régional	F, H	0,555	0,67	Calcul basé sur Czoski-Murray 2010
Cancer de l'anus - Distant	F, H	0,365	0,48	Calcul basé sur Czoski-Murray 2010
Condylomes génitaux	F, H	0,953	0,91	Dominiak-Felden 2013
Cancer du pénis - Local et Survivant	H	0,751	0,76	Calcul basé sur Sullivan 2011
Cancer du pénis - Régional	H	0,661	0,67	Calcul basé sur Sullivan 2011
Cancer du pénis Distant	H	0,471	0,48	Calcul basé sur Sullivan 2011
Cancer de la tête et du cou - Local et survivant	F, H	0,756	0,76	Calcul basé sur Sullivan 2011
Cancer de la tête et du cou - Régional	F, H	0,666	0,67	Calcul basé sur Sullivan 2011
Cancer de la tête et du cou - Distant	F, H	0,476	0,48	Calcul basé sur Sullivan 2011
PRR	F, H	0,76	0,8	Chadha 2010

AR : analyse de référence ; F : femme ; H : homme

### Analyse critique – Valorisation des états de santé :

Compte tenu des données disponibles, l'approche méthodologique globale pour la valorisation des utilités est acceptable.

Les limites à l'approche de l'industriel pour la valorisation des états de santé sont les suivantes :

- En l'absence de données d'utilité française, l'industriel a choisi d'utiliser des données issues du catalogue des scores EQ-5D pour le Royaume-Uni (Sullivan et al. 2011) combinées à des données dérivées à partir d'une étude américaine (Czoski-Murray et al. (2010) pouvant éventuellement apporter un biais à l'analyse dans le contexte français ;
- Les valeurs utilisées pour valoriser les CIN 1, CIN 2/3, VaIN 2/3 et CIS semblent sous-estimées comparativement à la littérature (ex : dans Elbasha, la valeur d'utilité associée aux CIN 1 était de 0,91 versus 0.822 dans le modèle). Cependant, suite à l'échange technique, l'industriel a conduit des analyses de sensibilité sur ces paramètres, lesquels ont un faible impact sur les résultats.

Le modèle n'intègre pas de désutilités liées aux événements indésirables (EI) des vaccins. Le profil de tolérance de GARDASIL® 9 est cependant similaire à celui de GARDASIL® malgré une fréquence plus importante des réactions locales. Les événements indésirables les plus fréquents sont comparables à ceux des vaccins couramment utilisés entre 9 et 26 ans avec une majorité de réactions bénignes et transitoires telles que des douleurs au site d'injection (83%), des céphalées (13%), de la fièvre (6%) et des nausées (3%). Au cours des études V503-001, -002, -003, -005, -006, -007 et -009, 0,04% (7/15 776 patients) des patients ont présenté un événement indésirable grave considéré comme relié au vaccin Gardasil® 9 selon l'investigateur<sup>33</sup>. Il s'agissait notamment d'une réaction anaphylactique, d'une crise d'asthme ainsi qu'une hypersomnie et un syndrome tachycardique orthostatique postural (Postural Tachycardia Syndrome ou POTS) survenus 4 ans après la 3<sup>ème</sup> dose.

## 4.6 Mesure et valorisation des coûts

### ► Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte pour l'analyse sont :

- les coûts des vaccins et de l'administration ;
- les coûts des épisodes de soins ;
- les coûts des tests de dépistage et de diagnostic.

### ► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Les coûts utilisés dans le modèle sont exprimés en euros 2015. Les coûts estimés avant 2015 ont été ajustés d'après l'indice des prix à la consommation des services de santé<sup>34</sup>.

Les consultations et actes extraits de la base EGB ont été valorisés à partir des montants présentés au remboursement.

#### *Coûts des vaccins et de l'administration*

Les coûts unitaires des vaccins Gardasil® et Cervarix® sont issus de l'Assurance Maladie. Ils sont respectivement de 121,08 € TTC et 109,32 € TTC (perspective collective) tandis que le prix sollicité pour Gardasil® 9 est de ████████ € TTC.

Le coût d'administration du vaccin comprend le coût moyen d'une consultation chez un médecin prescripteur de vaccin HPV. Il a été calculé en pondérant les coûts d'une consultation chez les

<sup>33</sup> Moreira ED Jr, Block SL, Ferris D, et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics*. 2016 Aug;138(2).

<sup>34</sup> INSEE. Consumer price index - Health services 22/06/2016; Lien internet: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001763845>

différents prescripteurs de vaccin qHPV (le plus largement utilisé) par leur répartition des prescriptions. Les dépassements d'honoraires moyens par actes, par médecins APE et par patients ont été inclus dans le coût de la vaccination.

**Tableau 12. Coûts des consultations chez les médecins prescripteurs de vaccin HPV (Source : Dossier de l'industriel : rapport technique – 06/2017)**

Prescripteurs	Médecin généraliste	Gynécologue	Pédiatre	Autres	Source
Répartition des prescriptions du vaccin Gardasil®	80%	7%	6%	7%	Données IMS et GERS
Tarif conventionnel d'une consultation	23€	28€	28€	28€	Améli-Assurance maladie
Dépassement moyen par acte et par patient	0,44€	15,62€	6,11€	8,26€	Améli-Assurance maladie

Le coût de l'administration d'une dose de vaccin a ainsi été estimé à 26,40 € sur la base de la répartition des prescriptions suivante pondérée par les coûts de consultations des différents prescripteurs.

**Tableau 13. Coûts unitaires des vaccins et de l'administration (Source : Dossier de l'industriel : rapport technique – 06/2017)**

	Perspective collective (AR)			Perspective du payeur (AS)		
	Vaccin par dose	Administration par dose	Le coût total de la vaccination à dose unique	Vaccin par dose	Administration par dose	Le coût total de la vaccination à dose unique
<b>Gardasil®</b>	121,08 €	26,40 €	147,48 €	78,70 €	15,50 €	93,84 €
<b>Cervarix®</b>	109,32 €	26,40 €	135,72 €	71,06 €	15,50 €	86,19 €
<b>Gardasil® 9</b>	██████ €	26,40 €	██████ €	██████ €	15,50 €	██████ €

Le coût total de la vaccination à dose unique s'élève donc à :

- 135,72 € pour Cervarix® ;
- 147,48 € pour Gardasil® ;
- ██████ € pour Gardasil® 9.

#### *Coûts des épisodes de soins*

Les auteurs précisent que les coûts par épisode de soin des maladies et cancers dus aux papillomavirus sont définis comme le coût de prise en charge thérapeutique de la maladie au diagnostic jusqu'à la résolution du cas.

Les coûts des lésions cervicales de bas grade et précancéreuses de haut grade par épisode de soins ont été estimés sur la base d'une étude décrivant le parcours de soin d'une patiente, depuis l'infection jusqu'au traitement incluant le dépistage et le diagnostic en se fondant sur un « arbre de décision probabiliste » construit selon les recommandations en vigueur et validé par un expert externe en tenant compte des probabilités d'évènements et des résultats des tests diagnostiques (MSD Vaccins – Costing of the pre-cancerous lesions in France – Août 2016).

Le coût des cancers ont été estimés à partir d'une étude menée chez les patients hospitalisés pour la première fois entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2011, identifiés dans la base de données du PMSI et qui ont été suivis pendant 3 ans après leur première hospitalisation. Le coût global des

cancers a été estimé en tenant compte des coûts d'hospitalisation estimés à partir de l'Echelle nationale des coûts à méthodologie commune (ENCC), des coûts des dépenses de soins en ambulatoire et des indemnités versées par l'assurance maladie.

Le coût par épisode de soins des condylomes génitaux est issu de la publication de Monsonago *et al.* (2005, institut Fournier avec le soutien de SPMSD).

Les coûts des événements indésirables (EI) n'ont pas été pris en compte dans l'analyse car, selon les auteurs, les EI graves qui pourraient générer un coût de prise en charge surviennent chez moins de 1% de la population vaccinée.

Deux hypothèses ont été émises pour l'estimation des coûts en l'absence de données :

- les coûts des VaIN et VIN sont identiques à celui de la prise en charge des lésions précancéreuses du col de l'utérus (CIN) ;
- les coûts des cancers ne diffèrent pas en fonctions du stade.

Un récapitulatif des estimations des coûts par épisodes de soins est présenté dans le Tableau 14 ci-dessous.

**Tableau 14. Coûts par épisode des soins : les coûts de diagnostic et de traitement des maladies causées par l'infection du papillomavirus (Source : Dossier de l'industriel : rapport technique – 06/2017)**

Maladies liées au papillomavirus incluses dans l'indication des vaccins papillomavirus	Coût initial (Année X€)	Coût en €2015 de la perspective collective (AR)	Coût en €2015 de la perspective du payeur (AS)	Source
CIN 1	-	261	209	Annexe 5
CIN 2, 3 et CIS	-	1 280	1 024	Annexe 5
Cancer du col de l'utérus, quel que soit le stade	-	32 353	25 883	Rapport St[è]ve
VaIN 1	-	261	209	Hypothèse identique au CIN
VaIN 2, 3 et CIS	-	1 280	1 024	Hypothèse identique au CIN
Cancer du vagin, quel que soit le stade	-	24 530	19 624	Rapport St[è]ve
Cancer de la vulve, quel que soit le stade	-	26 110	20 888	Rapport St[è]ve
Cancer de l'anus, quel que soit le stade	-	24 633	19 707	Rapport St[è]ve
Condylomes génitaux	482,70 (2005 €)	540	378	Monsonago et al

#### *Coûts des tests de dépistage et de diagnostic*

Les tests de dépistage et de diagnostic ont été estimés à partir d'une étude menée sur les bases de données de l'EGB et du PMSI concernant toutes les procédures médicales effectuées pour le dépistage du cancer du col de l'utérus, le diagnostic et le traitement des lésions précancéreuses.

**Tableau 15. Coûts des tests de dépistage et de diagnostic pour les cancers du col de l'utérus et du vagin (Source : Dossier de l'industriel : rapport technique – 06/2017)**

<b>Paramètre</b>	<b>Coût (€2015) perspective collective</b>	<b>Coût (€2015) perspective payeur</b>	<b>Source</b>
- Dépistage (FCU) et visite	56	40	Rapport St[è]ve
- Colposcopie	48	34	Rapport St[è]ve
- Biopsie	134	94	Rapport St[è]ve

**Analyse critique – Mesure et valorisation des coûts :**Coûts des vaccins et de l'administration

L'estimation et le calcul du coût de la vaccination (coûts d'acquisition + coûts d'administration) selon la perspective collective est conforme aux recommandations de la HAS.

Coûts des épisodes de soins

La méthodologie utilisée pour la valorisation des coûts associés aux épisodes de soins des lésions cervicales de bas grade (CIN 1), des lésions précancéreuses de haut grade (CIN 2,3/CIS), et des condylomes acuminés est conforme aux recommandations de la HAS.

Cependant, des incohérences provenant de la source des données de valorisation des coûts des cancers (utérus, vulve, vagin, anus ; source : Rapport St[è]ve) ont été identifiées par la HAS. Au cours de l'échange technique, les auteurs ont précisé que les coûts présentés étaient issus d'une mise à jour du rapport St[è]ve mais qu'ils n'avaient pas été intégrés dans l'analyse de référence. Une analyse de sensibilité a néanmoins été effectuée en se fondant sur les coûts mis à jour et les résultats sont peu modifiés.

L'hypothèse selon laquelle les coûts des cancers sont identiques quels que soient les stades de cancer n'est pas acceptable. Suite à l'échange technique, et en l'absence de données permettant de les estimer, les auteurs ont conduit une analyse de sensibilité en appliquant des ratios de coûts par rapport au coût moyen du CCU estimé dans le rapport St[è]ve et en appliquant les mêmes ratios de coût que ceux de l'étude de Dervaux *et al.* 2007 (c.à.d. Coût cancer local = 5,5% × coût moyen ; coût cancer régional = 100% × coût moyen ; coût cancer distant = 118,5% × coût moyen ; en faisant donc l'hypothèse que le coût moyen du CCU correspond au coût du cancer régional). Cette analyse a eu un faible impact sur les résultats mais n'a été conduite que pour les coûts associés au cancer du col de l'utérus.

Le coût du dépassement d'honoraire moyen pour les gynécologues a été estimé à 15,62 € par les auteurs contre 32,50 € par l'INCa<sup>35</sup>. Les auteurs ont fourni une analyse de sensibilité sur ce paramètre, lequel a un faible impact sur les résultats.

La justification concernant la non prise en compte de coûts liés aux événements indésirables graves associés au traitement est acceptable.

Les analyses qui ne concernent pas l'indication (cancer du pénis, PRR et cancers ORL) n'ont pas été examinées.

Coûts des tests de dépistage et de diagnostic

Le coût des tests de dépistage et de diagnostic pour les cancers du col de l'utérus et du vagin sont conformes.

Il n'est pas précisé comment les dépassements d'honoraires des consultations et notamment des gynécologues ont été pris en compte dans le coût global des actes de dépistage et de diagnostic.

Par ailleurs, les coûts de prise en charge des lésions cervicales sont issus d'une étude se fondant sur un « arbre de décision probabiliste » construit selon les recommandations en vigueur. De plus, la fréquence de traitement des lésions cervicales présentée dans le rapport technique est issue de la calibration (15,4%). Or en la matière, les pratiques sont très hétérogènes et il existe en France un sur-traitement des lésions de bas grade<sup>36, 37</sup>. L'influence de ces pratiques sur l'estimation des coûts de prise en charge de ces lésions ne peut être estimée, mais n'a pas été discutée par les auteurs.

<sup>35</sup> Institut National du Cancer. Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus / étude médico-économique / phase 2. Octobre 2016.

<sup>36</sup> Bergeron, C., J.G. Breugelmans, S. Bouee, et al. Cervical cancer screening and associated treatment costs in France. *Gynecol.Obstet.Fertil.*, 2006. 34(11): p. 1036-1042.

<sup>37</sup> Rouzier R. Prise en charge des CIN 1. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2008. 37S : S114-S120

## 4.7 Validation et calibration

### ► Validité interne

Les modalités et résultats de l'étape de validité interne (cohérence intrinsèque du modèle, logique mathématique ou mécanique des connexions entre les paramètres et le résultat final) ne sont pas présentés par les auteurs. Il est toutefois précisé par les auteurs qu'un processus approfondi de validation a été opéré sur le modèle américain d'origine (sans précision).

### ► Validité externe

#### *Calibration des données :*

Le modèle a été calibré sur les paramètres d'incidence toutes classes d'âge confondues pour l'ensemble des maladies liées à l'HPV (col, vulve, vagin, anus) estimées à partir d'une analyse des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) de 2013 réalisées à la demande de MSD par un prestataire afin d'utiliser une unique source de données. Les données d'incidence issues des registres des cancers du réseau Francim en France ne sont disponibles pour les cancers HPV-induits que pour le cancer du col de l'utérus. Le processus de calibration a priorisé les pathologies ayant le plus fort impact et la robustesse des valeurs cibles.

Le modèle a également été calibré sur les paramètres de mortalité toutes classes d'âge confondues pour le cancer du col de l'utérus estimées à partir des taux brut de mortalité du réseau Francim et publié par l'Inca (3,3 pour 100 000 personnes-années) et des données du CepiDC pour les autres cancers.

Les taux d'incidence et de mortalité pour les maladies liées à l'HPV pour chaque modèle par génotype sont ensuite pondérés selon une estimation de la part des pathologies attribuables aux différents génotypes d'HPV vaccinaux.

#### *L'incidence du cancer du col de l'utérus par génotypes :*

Celle-ci a été déterminée à partir d'une analyse des données d'incidence du PMSI en 2013.

Le modèle a ainsi été calibré de sorte que les simulations faisant varier notamment les paramètres de transmission des virus aboutissent à un taux d'incidence toutes classes d'âge confondues de 9,23 pour 100 000 personne-année.

Les prédictions du modèle ainsi calibré sont les suivantes :

Le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus est de 6,84 pour 100 000 personnes-année pour les HPV 16,18,11 et 6 (versus une cible de 6,99) et de 8,37 pour 100 000 personnes-année pour les HPV 16,18,11 et 31,33,45,52,58 (versus une cible de 8,15).

#### *La mortalité du cancer du col de l'utérus par génotypes :*

Celle-ci a été déterminée à partir des taux brut de mortalité par cancer du col de l'utérus issus du rapport de l'Inca.

Le modèle a ainsi été calibré de sorte que les simulations faisant varier notamment les paramètres de transmission des virus aboutissent à un taux de mortalité toutes classes d'âge confondues de 3,30 pour 100 000 personne-année.

Les prédictions du modèle ainsi calibré sont les suivantes :

Le taux de mortalité du cancer du col de l'utérus est de 2,45 pour 100 000 personnes-année pour les HPV 16,18,11 et 6 (versus une cible de 2,50) et de 3,01 pour 100 000 personnes-année pour les HPV 16,18,11 et 31,33,45,52,58 (versus une cible de 2,91).

### *L'incidence des verrues génitales par génotypes :*

Celle-ci a été déterminée à partir de la publication de Monsonogo<sup>38</sup>.

Le modèle a ainsi été calibré de sorte que les simulations faisant varier notamment les paramètres de transmission des virus aboutissent à un taux d'incidence des condylomes génitaux toutes classes d'âge confondues de 228,90 pour 100 000 personne-année chez la femme et de 279,70 pour 100 000 personne-année chez l'homme.

Les prédictions du modèle ainsi calibré sont les suivantes :

Le taux d'incidence des condylomes génitaux est de 195,27 pour 100 000 personnes-année chez la femme pour les HPV 16,18, 11 et 6 (versus une cible de 173,16) et de 235,36 pour 100 000 personnes-année chez l'homme pour les HPV 16,18, 11 et 6 (versus une cible de 211,60). Il est de 195,27 pour 100 000 personnes-année pour les HPV 16,18,11 et 31,33,45,52,58 (versus une cible de 181,86) chez la femme et de 235,36 pour 100 000 personnes-année pour les HPV 16,18,11 et 31,33,45,52,58 (versus une cible de 222,22) chez l'homme.

### *Calibration du modèle démographique :*

La validité du modèle démographique a été évaluée par comparaison avec les données INSEE de la population française pour 2015. La population telle que simulée par le modèle en fonction des groupes d'âge et du sexe est présentée par les auteurs comme conforme aux projections de l'INSEE.

La validité du module économique n'a pas été étudiée.

### *Validation des résultats en termes de prévalence des infections à HPV :*

Par ailleurs, une méta-analyse des modèles de vaccination contre les papillomavirus a été menée par Brisson et al<sup>39</sup> qui a permis de comparer les prédictions de 16 modèles de transmission dynamiques, dont le modèle de Elbasha développé par Merck. Les auteurs ont conclu que « même si les modèles HPV avaient des structures très différentes et avaient été calibrés sur des paramètres différents, les prévisions [en termes de prévalence des infections à HPV] au niveau de la population à long terme étaient généralement concordantes ».

---

<sup>38</sup> Monsonogo, J., J.G. Breugelmans, S. Bouee, et al., [Anogenital warts incidence, medical management and costs in women consulting gynaecologists in France]. *Gynecol.Obstet.Fertil.*, 2007. 35(2): p. 107-113.

<sup>39</sup> Brisson M. et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health* 2016; 1: e8–17.

**Analyse critique – Validation et calibration:**

Les données d'incidence du cancer du col de l'utérus toutes classes d'âge confondues issues d'une analyse menée dans le PMSI (rapport St[è]ve) ont été utilisées pour calibrer le modèle et non les données d'incidence de Santé Publique France issues du réseau Francim des cancers, et ce afin d'utiliser la même source de données pour l'ensemble des pathologies associées aux HPV. Les autres maladies moins fréquentes n'étant pas suivies par les registres Francim des cancers.

Si les valeurs cibles d'incidence globale utilisées pour calibrer le modèle sont relativement proches entre les deux sources (9,23 pour 100 000 selon le rapport St[è]ve et 9,2 pour 100 000 personnes-années selon les taux brut des données du réseau Francim), les prédictions du modèle ainsi calibré en termes d'incidence par classe d'âge diffèrent. En particulier, la calibration conduit à une sous-estimation des cancers du col de l'utérus jusqu'à l'âge de 54 ans et à une surestimation des cancers du col de l'utérus à partir de 55 ans. L'impact du décalage de l'incidence du cancer du col de l'utérus vers des classes d'âge plus précoces et d'une stabilité de l'incidence du cancer du col après 55 ans n'est pas discuté. Cependant, le taux de couverture du dépistage par frottis cervico-utérin étant variable en fonction des différentes classes d'âge et en particulier le taux de couverture étant supérieur chez les femmes les plus jeunes, le modèle ainsi calibré est susceptible de conduire à une sur-estimation de l'effet du dépistage par frottis chez celles-ci et à minimiser l'écart entre les deux interventions.

L'impact de la calibration sur les résultats ne peut être évalué compte tenu de l'absence de transparence du processus de calibration opéré.

Par ailleurs, un certain nombre de paramètres inhérents à l'histoire naturelle de la maladie et à la transmission des HPV ont été fixés par calibration.

Au cours de l'échange technique, et afin de se représenter l'évolution des infections dans la population, une comparaison des taux de prévalence obtenus par classe d'âge des infections HPV a été demandée mais n'a pas été réalisée.

De même, l'évolution démographique de la population n'a pu être vérifiée bien que demandé au cours de l'échange technique, les décès n'étant pas considérés dans un compartiment.

## 4.8 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

### ► Résultats épidémiologiques

Les nombres de maladies liées aux HPV évitées ainsi que le nombre de décès évités sur un horizon temporel à vie entière (100 ans) selon les stratégies vaccinales avec un taux de couverture supposé à 20,4% sont présentés, respectivement aux Tableau 16 et Tableau 17.

**Tableau 16. Nombre de maladies liées aux HPV évitées sur un horizon temporel à vie entière (100 ans) selon les stratégies avec un taux de couverture supposé à 20,4% (Source : Dossier de l'industriel : Rapport technique - 04/2017)**

Maladie	Stratégies de vaccination comparées		
	Gardasil® 9 Vs. Gardasil®	Gardasil® 9 Vs. Cervarix®	Gardasil® 9 Vs. non vaccination
<b>Femmes</b>			
Cancer du col de l'utérus	8 622	8 751	43 534
Lésions de bas grade du col de l'utérus*	31 701	101 523	192 387
Lésions de haut grade du col de l'utérus	43 442	43 788	202 106
Cancer du vagin	0**	0**	415
Cancer de la vulve	0**	0**	582
Condylomes génitaux	0	1 103 305	1 103 305
Cancer de l'anus	319	319	9 189
Cancer de la tête et du cou	0	0	5 569
PRR	0	3 120	3 120
<b>Hommes</b>			
Condylomes génitaux	0	711 066	711 066
Cancer de l'anus	160	160	2 673
Cancer de la tête et du cou	0	0	11 948
PRR	0	2 429	2 429
Cancer du pénis	0	0	169

\* Comprend les lésions de bas grade du col de l'utérus liées aux condylomes et celles liées à HPV6/11

\*\* Les maladies et cancers de la vulve et du vagin dus aux génotypes 31, 33, 45, 52 et 58 n'ont pas été considérés dans cette analyse (approche conservatrice).  
Les données grisées sont hors-indication.

**Tableau 17. Nombre de décès évités sur un horizon temporel à vie entière (100 ans) selon les stratégies avec un taux de couverture supposé à 20,4% (Source : Dossier de l'industriel : Rapport technique -04/2017)**

Décès	Stratégies de vaccination comparées		
	Gardasil® 9 Vs. Gardasil®	Gardasil® 9 Vs. Cervarix®	Gardasil® 9 Vs. non vaccination
<b>Femmes</b>			
Décès liés au cancer du col de l'utérus	2 753	2 794	13 922
Décès liés au cancer du vagin	0*	0*	78
Décès liés au cancer de la vulve	0*	0*	108
Décès liés au cancer de l'anus	51	51	1 453
Décès liés au cancer de la tête et du cou	0	0	1 188
Décès liés au PRR	0	140	140
<b>Hommes</b>			
Décès liés au cancer de l'anus	28	28	478
Décès liés au cancer de la tête et du cou	0	0	2 641
Décès liés au PRR	0	109	109
Décès liés au cancer du pénis	0	0	23

\* Les maladies et cancers de la vulve et du vagin dus aux génotypes 31, 33, 45, 52 et 58 n'ont pas été considérés dans cette analyse (approche conservatrice).  
Les données grisées sont hors-indication.

► **Résultats économiques – Prise en charge des maladies associées aux HPV**

L'impact économique associé aux maladies évitées sur 100 ans est présenté au Tableau 18.

**NB : Les tableaux 18 et 19 prennent uniquement en compte les coûts associés aux cancers et condylomes associés aux HPV et n'intègrent pas les coûts associés à la vaccination et au dépistage.**

**Tableau 18. Coûts liés aux maladies évitées associées à l'infection HPV sur un horizon temporel à vie entière (100 ans) selon les stratégies avec un taux de couverture supposé à 20,4% - Durée de protection de la vaccination à vie entière (Source : Dossier de l'industriel : Rapport technique - 04/2017)**

	Réduction des coûts avec le vaccin Gardasil® 9 (€)		
	Gardasil® 9 Vs. Gardasil®	Gardasil® 9 Vs. Cervarix®	Gardasil® 9 Vs. non vaccination
<b>Cancer du col de l'utérus</b>	15 813 275	16 254 514	86 173 493
<b>Lésions de bas grade du col de l'utérus*</b>	159 958	503 555	875 842
<b>Lésions de haut grade du col de l'utérus</b>	3 037 507	3 100 023	15 096 049
<b>Cancer vaginal</b>	0**	0**	532 691
<b>Cancer de la vulve</b>	0**	0**	817 797
<b>Condylomes génitaux</b>			
Féminin	0	81 441 337	81 441 337
Masculin	0	58 099 881	58 099 881
<b>Cancer de l'anus</b>			
Féminin	373 823	373 823	12 240 901
Masculin	188 646	188 646	3 656 512
<b>Coûts totaux des maladies (indications de la vaccination)</b>	19 573 209	159 961 779	258 934 503

\* Comprend les lésions de bas grade du col de l'utérus liées aux condylomes et celles liées à HPV6/11.

\*\* Les maladies et cancers de la vulve et du vagin dus aux génotypes 31, 33, 45, 52 et 58 n'ont pas été considérés dans cette analyse.

Une analyse en scénario supposant une durée de protection vaccinale de 20 ans est présentée au Tableau 19.

**Tableau 19. Coûts liés aux maladies évitées associées à l'infection HPV sur un horizon temporel à vie entière (100 ans) selon les stratégies avec un taux de couverture supposé à 20,4% - Durée de protection de la vaccination à 20 ans (Source : Dossier de l'industriel : Rapport technique -04/2017)**

	Réduction des coûts avec le vaccin Gardasil® 9 (€)		
	Par rapport à Gardasil®	Par rapport à Cervarix®	Par rapport à aucune vaccination
Cancer du col de l'utérus	7 955 209	8 396 761	46 430 025
Lésions de bas grade du col de l'utérus	77 958	244 384	438 04244
Lésions de haut grade du col de l'utérus	1 487 299	1 549 772	7 839 666
Cancer vaginal	0	0	288 789
Cancer de la vulve	0	0	441 059
Condylomes génitaux			
- féminin	0	42 359 748	42 359 748
- masculin	0	31 335 263	31 335 263
Cancer de l'anus			
- féminin	199 021	199 021	6 413 498
- masculin	102 597	102 597	2 003 103
<b>Coûts totaux des maladies (indications de la vaccination)</b>	<b>9 822 084</b>	<b>84 187 546</b>	<b>137 549 196</b>

### ► Résultats de l'efficience

**NB : Le champ de l'évaluation économique s'est limité aux indications de Gardasil® 9 et n'inclue pas les cancers ORL, les cancers du pénis et les papillomatoses respiratoires récurrentes pour lesquels le rôle des papillomavirus est connue mais l'efficacité des vaccins reste à démontrer.**

Le Tableau 20 présente les résultats d'efficience de l'analyse de référence.

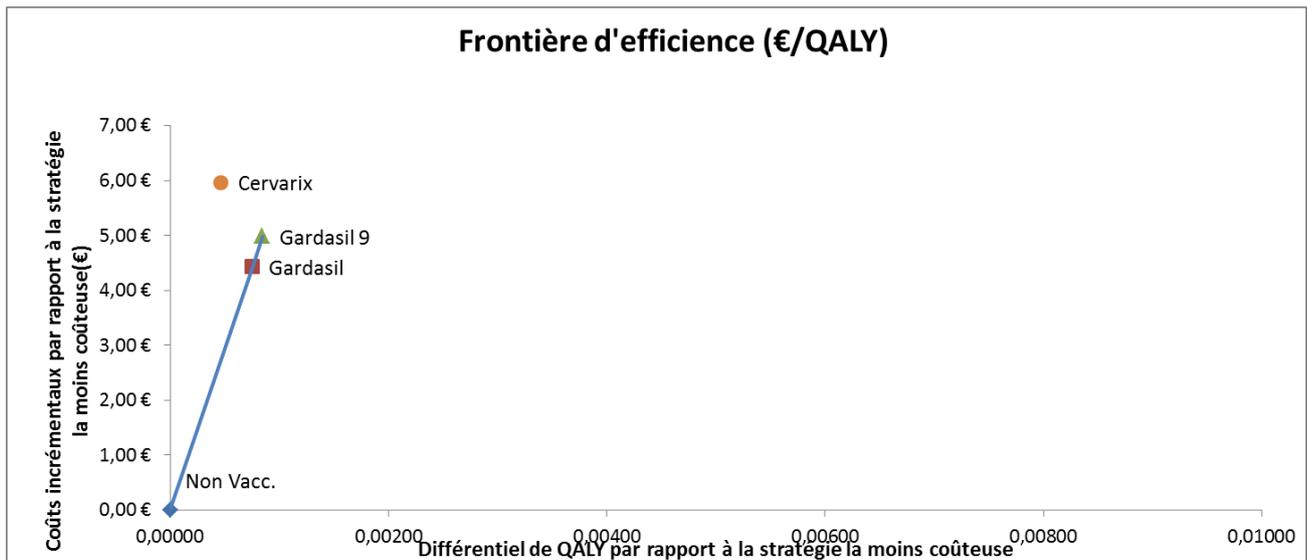
**Tableau 20. Résultats de l'efficience sur un horizon temporel à vie entière (100 ans) actualisé à 4% selon les stratégies vaccinales avec un taux de couverture supposé à 20,4%**

	Coût total/pers.	QALY/pers.	Δ Coût	Δ QALY	RDCR
Non Vacc.	200,95 €	21,46867	-	-	-
Gardasil®	205,38 €	21,46942	4,43 €	0,00075	5 907 €
Gardasil® 9	██████ €	21,46951	██████ €*	0,00009*	6 111 €*
Cervarix®	206,91 €	21,46913			Dominé par Gardasil® et Gardasil® 9

\* Par rapport à Gardasil®

La frontière d'efficience (non fournie par l'industrielle) a été reproduite à la Figure 2.

Figure 2. Frontière d'efficacité de l'analyse de référence



### Analyse critique – Résultats :

Il peut être noté que l'industriel n'a pas présenté la frontière d'efficacité (reproduite dans ce rapport par la HAS) conformément au guide méthodologique de la HAS.

De plus, les coûts ne sont pas présentés par poste de coûts (absence de résultats pour les coûts globaux associés aux vaccins et à leur administration, ainsi que les coûts du dépistage et du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique).

► **Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité**

Les Tableau 21 et Tableau 22 présentent respectivement les analyses en scénarios et les analyses de sensibilité déterministes (univariées et multivariées).

**Tableau 21. Analyses en scénario**

Scénario	Scénario de référence	Scénario alternatif	RDCR (€/QALY) Gardasil® 9 vs.		
			Gardasil® [AR = 6 111 €/QALY]	Cervarix® [AR = dominant]	Non vaccination [AR = 5 929 €/QALY]
<b>Protection croisée</b>	Protection croisée pour Gardasil® et Cervarix®	Absence de protection croisée pour Gardasil® et Cervarix®	5300€	dominant	5 929€
<b>Horizon temporel</b>	100 ans	20 ans	NA	6 167	77 167€
		40 ans	NA	Dominant	25 955€
		50 ans	66 000€	Dominant	17 875€
		70 ans	12 200€	Dominant	9 607€
<b>Durée de la protection</b>	À vie	20 ans	14 000	1 000	15 333€
<b>Taux d'actualisation</b>	4 % pour les coûts et les résultats	0 % pour les coûts et les résultats	Dominant	Dominant	Dominant
		2,5 % pour les coûts et les résultats	1 679€	Dominant	2 087€
		6 % pour les coûts et les résultats	23 500€	Dominant	15 607€
<b>Maladies liées au papillomavirus</b>	Les maladies liées au papillomavirus incluses dans l'indication du vaccin*	Toutes les maladies liées au papillomavirus (maladies incluses dans l'indication + les cancers de la tête et du cou, les cancers du pénis et les PRR)	6 000€	Dominant	4 167€

\* Lésions précancéreuses génitales (col de l'utérus, du vagin et de la vulve) et les lésions anales, les cancers du col de l'utérus, vaginaux, de la vulve, de l'anus et les condylomes génitaux.

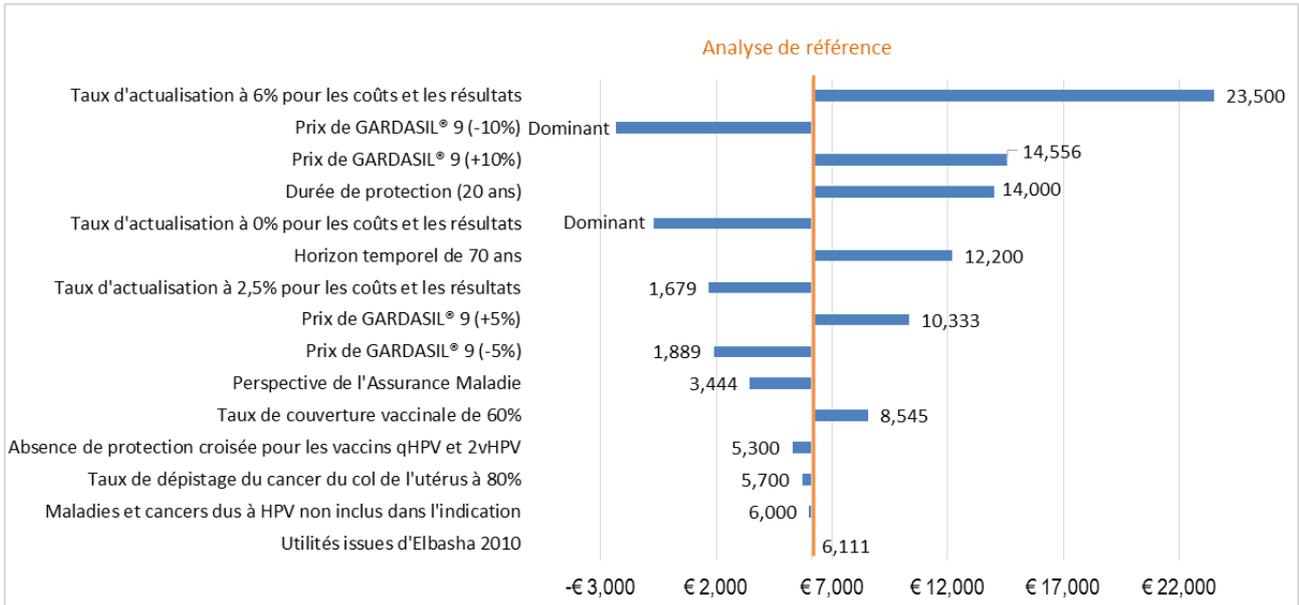
AR : analyse de référence

Tableau 22. Analyses de sensibilité déterministes univariées et multivariées

Variable	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	RDCR (€/QALY) Gardasil® 9 vs.		
			Gardasil® [AR = 6 111 €/QALY]	Cervarix® [AR = dominant]	Non vaccination [AR = 5 929 €/QALY]
Prix	Prix du scénario de référence ( █████ €)	█████	1 889€	dominant	5 476€
		█████	Dominant	dominant	5 024€
		█████	10 333€	dominant	6 381€
		█████	14 556€	dominant	6 833€
Utilités	Les valeurs du Royaume-Uni de Sullivan	Les valeurs des États-Unis de Elbasha 2010 pour toutes les maladies liées à HPV	6 111€	Dominant	6 304€
		Les valeurs des États-Unis de Elbasha 2010 seulement pour les lésions CIN 1 ;	6 111	Dominant	6 073€
		Les valeurs des États-Unis de Elbasha 2010 pour toutes les lésions précancéreuses	6 111€	Dominant	6 148€
		Les valeurs de Conway 2012 pour le cancer du vagin et de la vulve	6 111€	Dominant	5 859€
Coûts	Mise à jour des coûts des cancers avec les valeurs issues du Rapport de St[è]ve (version du 27 juillet 2016)	Coûts du cancer du col de l'utérus par sévérité 1 792€ au stade local, 32 353€ au stade régional et 38 325€ au stade distant	6 889€	Dominant	6 417€
Taux de couverture	20,4 % chez les filles	60 % chez les filles	8 545€	Dominant	7 179€
Taux de dépistage au moins une fois tous les 3 ans	52,4 %	80 % (hypothèse)	5 700€	Dominant	6 179€
		62,3% Résultats de l'expérimentation sur le dépistage organisé	6 222€	Dominant	6 443€
Perspective	Collective : coûts totaux	Perspective de l'assurance maladie obligatoire : seuls les prix remboursés ont été considérés Guide HAS	3 444€	Dominant	3 250€
Efficacité du bivalent	Equivalent à celle du Gardasil®	Efficacité selon le RCP de Cervarix®	6 111€	Dominant	5 929€

Les Figure 3, Figure 4, et Figure 5 présentent les diagrammes de tornado fournis par l'industriel.

**Figure 3. Diagramme de tornado : Gardasil® 9 Vs. Gardasil® (RDCR en €/QALY) (Source : Rapport technique MSD Vaccins – Juin 2017)**



**Figure 4. Diagramme de tornado : Gardasil® 9 Vs. Cervarix® (RDCR en €/QALY)**

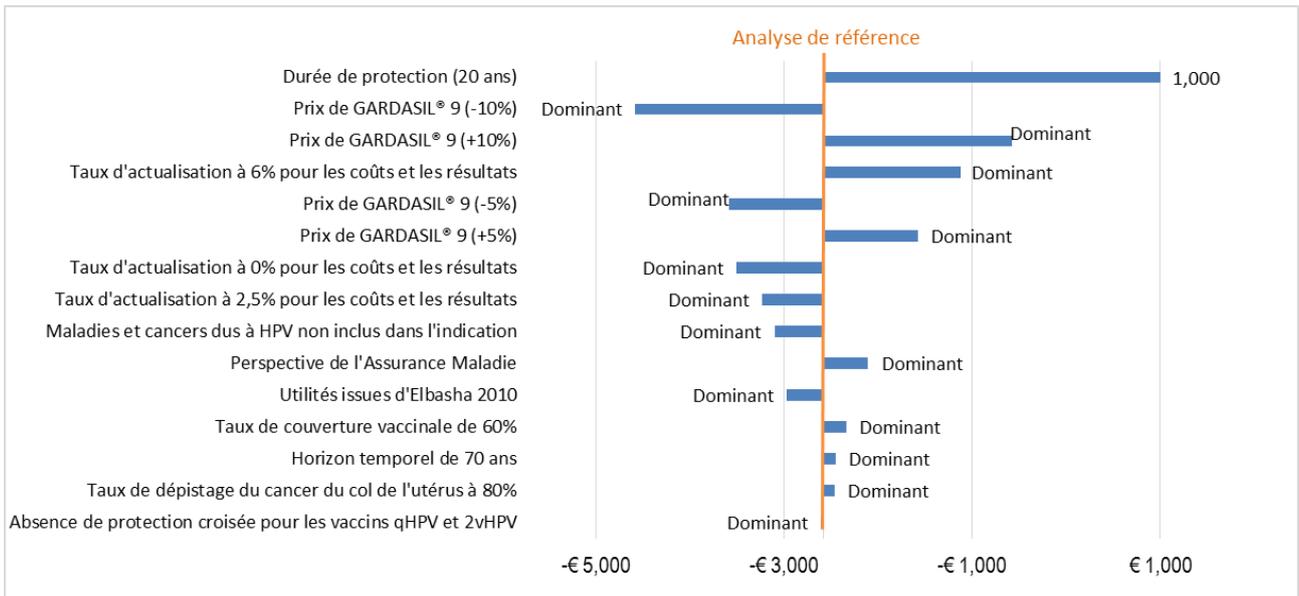
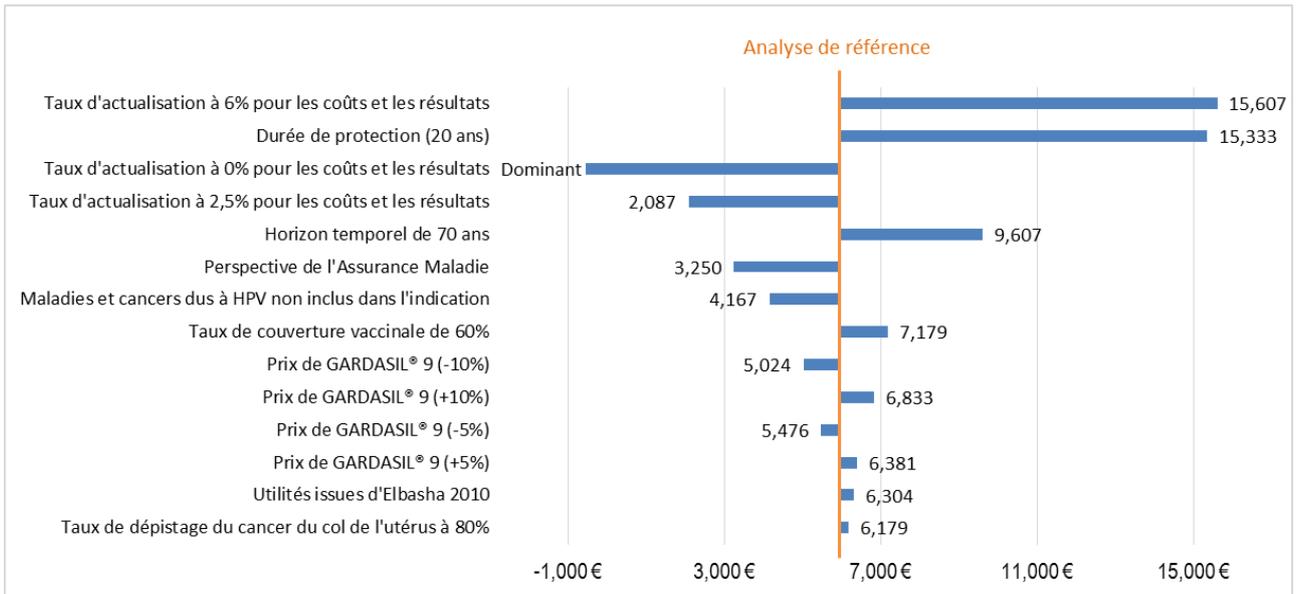
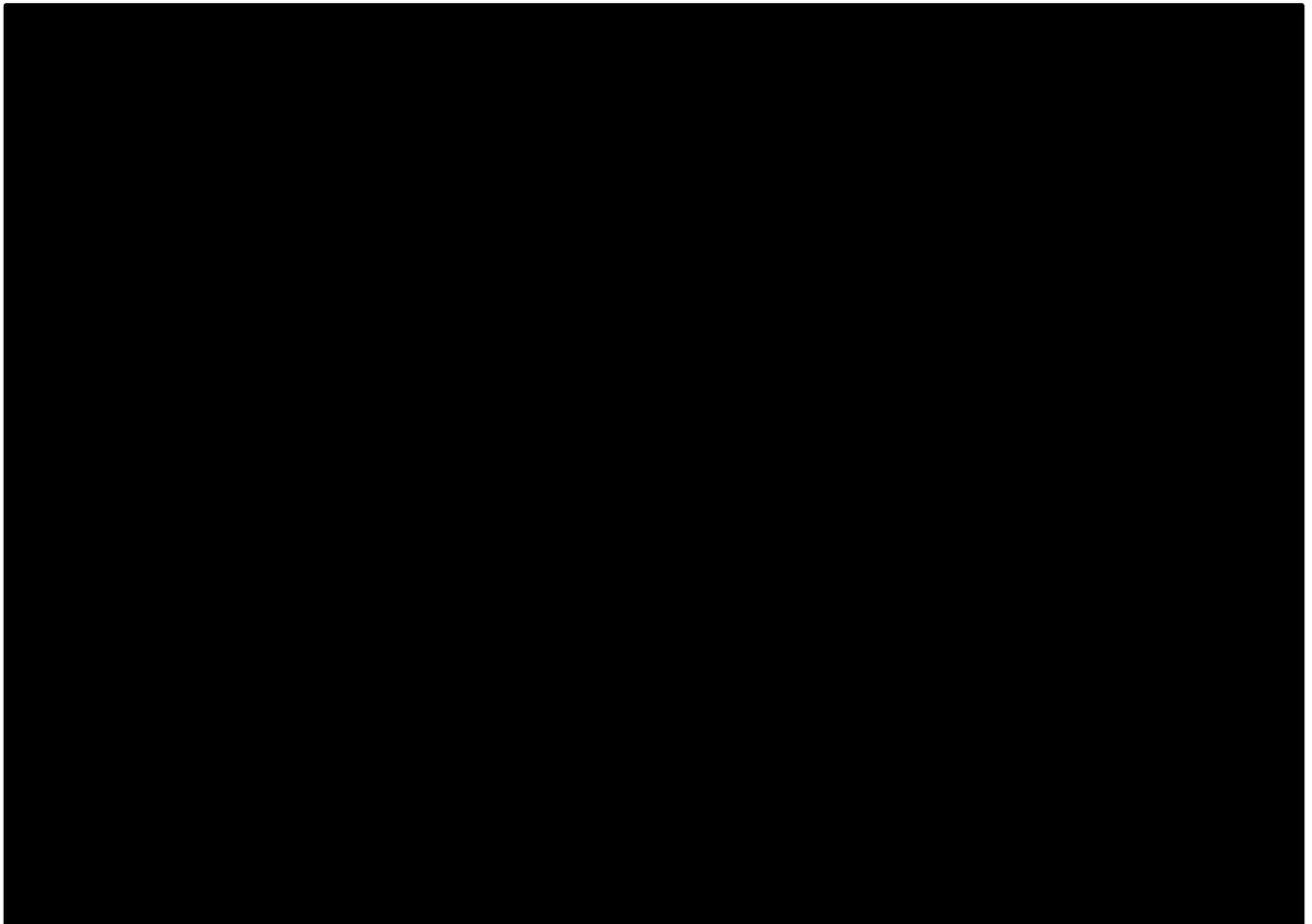


Figure 5. Diagramme de tornado : Gardasil® 9 Vs. aucune vaccination (RDCR en €/QALY)



La Figure 6 présente les analyses de sensibilité déterministes conduites sur le prix de Gardasil® 9 afin de dériver une relation entre le prix du traitement et le RDCR avec ses comparateurs.

Figure 6. [REDACTED]



Aucune analyse de sensibilité probabiliste n'a été produite. Selon les auteurs, la réalisation d'une analyse de sensibilité probabiliste ne constitue pas la norme<sup>40</sup> compte tenu de la corrélation entre les paramètres liés à la matrice de contact et à la transmission de l'infection.

### Analyse critique – Analyse de sensibilité :

Les paramètres inhérents à l'histoire naturelle de la maladie et à la transmission des HPV n'ont pas fait l'objet d'analyse de sensibilité. En particulier, le rapport présenté ne permet de tester différentes hypothèses sur la force de l'infection (en particulier le beta et sur le taux d'attaque R0).

Le résultat produit par la simulation en analyse principale repose sur une série de choix méthodologiques dont certains sont favorables au produit évalué, décrits dans les parties précédentes de l'analyse et dont l'impact individuel est peu important (variation faible du RDCR, voir les analyses complémentaires) mais dont l'impact cumulé n'a pas été estimé.

De manière générale, l'exploration de l'incertitude est partielle et peu satisfaisante. Aucune analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres d'efficacité des vaccins n'a été menée. Aucune analyse de sensibilité multivariée de type scénario pessimiste n'a été réalisé.

La HAS a donc conduit une analyse de sensibilité multivariée en considérant des hypothèses moins favorables à la vaccination sur des paramètres d'intérêt qui ont pu être techniquement modifiés :

- La durée de protection soit limitée à 20 ans ;

- Les coûts des cancers soient stratifiés par stade de cancer :

- cancer du col de l'utérus : utilisation des données de coûts issues de Dervaux et al. 2007 corrigées avec l'indice des prix à la consommation des services de santé pour l'année 2015 ;

- pour les autres cancers : en faisant l'hypothèse de ratios de coûts entre les stades de cancer identiques à ceux associés au cancer du col de l'utérus (c.à.d. coût cancer régional = coût moyen ; coût cancer local = 5,5% coût cancer régional ; coût cancer distant = 118,5% coût cancer régional) ;

- les données d'utilités pour les CIN soient valorisées à la hausse en se fondant sur les données de Elbasha et al. 2010.

Cette analyse conduit un RDCR de Gardasil® 9 vs. la non vaccination de 16 523€/QALY (Gardasil® étant dominé par extension).

Enfin, il n'a pas été mené d'analyse de sensibilité probabiliste (ASP) portant sur l'analyse de référence en se fondant sur la complexité de mener une telle analyse avec un modèle de transmission dynamique. La complexité du modèle rend le recours à des simulations de Monte Carlo particulièrement contraignant en termes de ressources, mais de telles analyses sont techniquement réalisables<sup>41</sup>. Suite à l'échange technique, et sur demande de la HAS, seuls les résultats d'une ASP portant sur la partie du modèle intégrant le cancer du col de l'utérus ont été fournis. Cette analyse ne portant pas sur l'analyse de référence, elle n'a pas été retenue dans l'avis. De manière générale, il est attendu de la part des industriels une conformité aux recommandations de la HAS concernant les analystes probabilistes, même pour les modèles dynamiques.

<sup>40</sup> Pitman, R., D. Fisman, G.S. Zaric, et al., Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--5. Value Health, 2012. 15(6): p. 828-34.

<sup>41</sup> Gilbert, J.A., L.A. Meyers, A.P. Galvani, et al., Probabilistic uncertainty analysis of epidemiological modeling to guide public health intervention policy. Epidemics, 2014. 6: p. 37-45.

## 5. Annexe 3 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, les stratégies comparées, les données sources d'efficacité, l'estimation des coûts par patient et la plupart des paramètres modélisés sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité ; les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

### 5.1 Objectif de l'analyse proposée

Le chiffre d'affaire attendu sur la deuxième année de commercialisation étant supérieur à 50 millions d'euros au prix TTC sollicité, l'analyse de l'impact budgétaire de Gardasil® 9 vise à estimer les coûts liés à l'introduction du vaccin Gardasil® 9 dans le panier de soins remboursables.

#### Analyse critique – Objectifs :

La formulation de l'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est conforme aux recommandations de la HAS.

### 5.2 Choix structurant

#### ► Perspective

La perspective selon laquelle est menée l'analyse d'impact budgétaire, en analyse principale, est celle de l'Assurance Maladie obligatoire.

#### ► Horizon temporel

L'horizon temporel retenu est fixé à 3 ans.

Il est rappelé par les auteurs que la vaccination par Gardasil® 9 est une mesure de prévention primaire pour laquelle les effets sur la santé publique ne seront visibles qu'au bout de plusieurs années et que seul un horizon temporel vie entière permet d'intégrer l'ensemble des différentiels de coûts et de résultats attendus. L'horizon temporel utilisé dans l'analyse d'impact budgétaire ne permet donc pas d'introduire des coûts évités en lien avec des consommations de soins évitées. Dans ce contexte, seuls les coûts d'administration et d'acquisition du vaccin sont inclus dans cette analyse d'impact budgétaire.

#### ► Population cible

Conformément aux recommandations 2017 du HCSP, la population cible, telle que définie par les auteurs, correspond uniquement à la population des filles immunocompétentes âgées de 11 ans à 14 ans et en rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus comme un moyen de prévention du cancer du col de l'utérus en complément du dépistage par cytologie cervico-utérine, recommandé chez les femmes de 25 ans à 65 ans.

Les données démographiques utilisées pour le calcul des cohortes d'intérêts (11-14 ans et 15-19 ans) sont celles de l'INSEE. La taille de la population cible (nombre de jeunes filles dans les cohortes d'intérêts éligibles à la vaccination par âge et par an) est fixée par la population dans les cohortes d'intérêts à laquelle on retranche les filles qui auraient été vaccinées les années précédentes (au moins une dose). La population cible a été estimée sur l'horizon temporel à 2,489, 2,336 et 2,111 millions de filles respectivement en 2018, 2019 et 2020.

### ► Population rejointe

L'extrapolation sur le nombre de jeunes filles de 11 à 14 ans et de 15 à 19 ans par âge et par an débutant la vaccination (population rejointe) est estimée à partir du nombre de jeunes filles éligibles à la vaccination (population cible) en fonction des hypothèses des taux de couverture vaccinale annuels. La population rejointe a été estimée à 376, 483 et 544 milliers de filles respectivement en 2018, 2019 et 2020.

Les taux de couverture vaccinale annuels sur l'horizon temporel de l'AIB sont calculés en fonction du taux de couverture vaccinal de l'année précédente auquel est appliqué le taux annuel de pénétration de la vaccination (8%).

Pour les cohortes des jeunes filles de 11, 12 et 13 ans, le taux de pénétration annuel de vaccination est divisé respectivement par 4, 3 et 2 dans la mesure où la vaccination n'est pas encore bien installée dans ces tranches d'âge (sources : étude de marché).

### ► Comparateurs et scénarios comparés

Les comparateurs regroupent l'ensemble des stratégies disponibles pour la prise en charge thérapeutique des infections et cancers HPV (tous sites confondus) soit :

- vaccin 2vHPV (Cervarix®) ;
- vaccin qHPV (Gardasil®) ;
- dépistage seul (non vaccination).

Dans le cadre de l'AIB, 2 scénarios vont être étudiés sur un horizon temporel de 3 ans :

- un scénario dans lequel Gardasil® 9 n'est pas introduit et
- un scénario dans lequel on introduit Gardasil® 9.

### Analyse critique – Choix structurants :

#### Perspective :

La perspective retenue (AMO) est conforme avec les recommandations du guide méthodologique de la HAS.

#### Horizon temporel :

L'horizon temporel choisi est conforme avec les recommandations en vigueur de la HAS.

#### Population cible :

De même que dans l'analyse médico-économique, la population cible n'est pas superposable aux populations de l'AMM ainsi qu'à celles considérées dans les recommandations du HCSP dans son avis du 10 février 2017. En effet, elle ne prend pas en compte ni les HSH pour lesquels la vaccination est recommandée jusqu'à l'âge de 26 ans ni les individus immunodéprimés pour lesquels la vaccination est recommandée jusqu'à l'âge de 19 ans. Par ailleurs, la population cible diffère de celle de l'analyse de l'efficience qui ne comprend pas la population de rattrapage.

#### Population rejointe :

La définition de la population rejointe est conforme aux recommandations HAS, cependant son estimation semble surestimée.

En effet, il existe une incohérence entre le taux annuel de couverture vaccinale de 20,4 % pour la cohorte de jeunes filles nées en 2000 ayant reçu au moins une dose à 15 ans avec le taux cumulé de couverture vaccinale par âge et par an présentés dans le modèle de l'AIB qui fait état de 33% de jeunes filles vaccinées avec au moins une dose en 2015. Ce choix est conservateur.

#### Comparateurs et scénarios comparés :

Les scénarios comparés sont conformes avec les recommandations du guide méthodologique de la HAS puisqu'il existe un scénario n'intégrant pas l'intervention étudiée et un scénario intégrant l'intervention étudiée, cela avec l'ensemble des comparateurs présents sur le marché.

### 5.3 Hypothèses et données d'entrée

#### ► Hypothèses retenues et état des connaissances en termes d'effets de santé

##### *Hypothèses concernant les taux de couverture vaccinale*

Pour la période 2018 à 2020, les taux de couverture vaccinale correspondent à des projections selon l'hypothèse d'une augmentation de taux de couverture vaccinale annuel de 8% à partir de 2018.

##### *Hypothèses concernant le nombre moyen de doses reçues*

Le nombre moyen de doses reçues a été estimé à l'aide des données d'observance du vaccin qHPV et des volumes de ventes de vaccins anti-HPV (2vHPV et qHPV) (panel IMS-LTD). Les données les plus récentes (octobre/décembre 2016) montrent un nombre moyen de doses variant entre 1,57 et 1,88 selon les âges. Une approche conservatrice a été retenue dans l'analyse principale en utilisant le nombre de dose maximal observé arrondi à 1,9. Une analyse de sensibilité est réalisée avec un scénario à 1,6.

##### *Hypothèses sur les parts de marché et les volumes de ventes*

Les parts de marché à court et moyen termes de Gardasil® 9, ainsi que des différents vaccins anti-HPV actuellement disponibles en France, ont été estimées sur la base :

- de la tendance observée dans le remplacement de Gardasil® par Gardasil® 9 en Allemagne et aux USA depuis sa mise sur le marché.

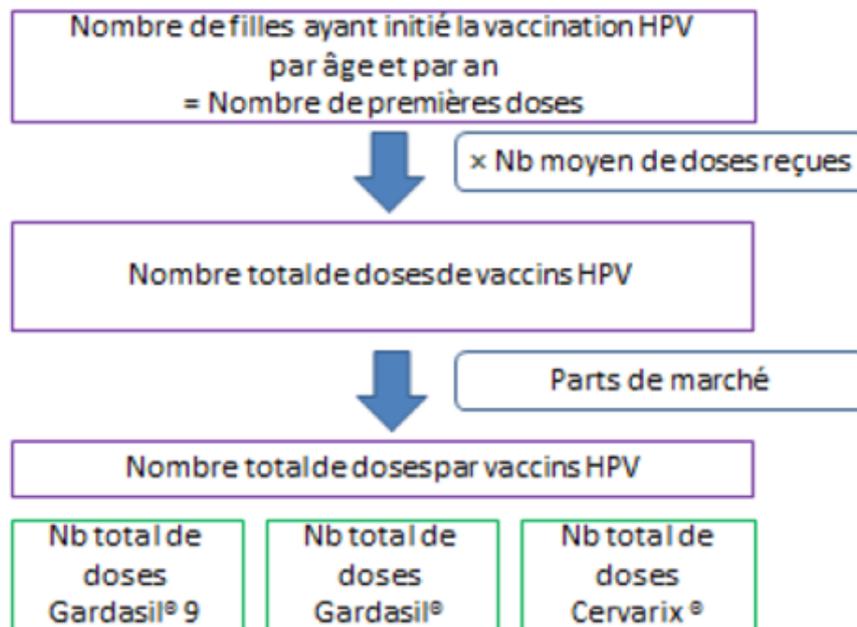
**Tableau 23. Parts de marché selon le scénario avec Gardasil® 9 (Source : Dossier de l'industriel : Rapport technique – 05/2017)**

Parts de marché	2018	2019	2020
Gardasil®			
Gardasil® 9			
Cervarix®			

**Tableau 24. Parts de marché selon le scénario sans Gardasil® 9 - dans ce scénario, les parts de marché de Gardasil® 9 ont été attribuées à Gardasil® (Source : Dossier de l'industriel : Rapport technique – 05/2017)**

Parts de marché	2018	2019	2020
Gardasil®			
Cervarix®			

Figure 7. Etapes permettant d'estimer les volumes de ventes par vaccin (Source : Dossier de l'industriel : Rapport technique – 05/2017)



#### ► Coûts

Les auteurs soulignent que seuls les coûts d'acquisition et d'administration des vaccins sont pris en compte dans cet AIB et sont en ligne avec ceux présentés dans le rapport technique d'efficience.

Les coûts unitaires des vaccins qHPV et 2vHPV à la charge de l'assurance maladie sont estimés respectivement à 78,70 et 71,06 €. Le prix sollicité pour GARDASIL® 9 étant de [REDACTED] € TTC, le coût à la charge de l'AMO est de [REDACTED] €.

Les coûts d'acquisitions sont estimés par le produit des volumes de ventes (nombre de doses totales) et des prix des vaccins issus de l'assurance maladie.

Le coût d'administration du vaccin comprend le coût moyen d'une consultation chez un médecin prescripteur de vaccin HPV. Il a été estimé à 26,40€ soit 15,50€ à la charge de l'AMO.

#### Analyse critique – Hypothèses et données d'entrée:

##### Hypothèses concernant les taux de vaccination :

Les auteurs prévoient un taux de couverture vaccinale à 2 doses de 30% en 2021 et de 60 % en 2025 (correspondant à une augmentation de taux de couverture vaccinale annuel de 8%) ce qui semble cohérent. Cependant, le taux cumulé de couverture vaccinale en 2015 à 15 ans pour au moins une dose est de 33% et de 82% à 19 ans en 2021. Ces résultats semblent surestimés mais cela est conservateur.

##### Hypothèses concernant le nombre moyen de doses reçues :

Les hypothèses quant au nombre moyen de doses reçues semblent cohérentes. Sur demande, les auteurs ont fourni une analyse de sensibilité en prenant un nombre de doses reçues de 2,5.

##### Hypothèses sur les parts de marché et les volumes de ventes :

L'hypothèse des parts de marché dans le scénario sans Gardasil® 9 ([REDACTED] pour qHPV vs [REDACTED] vs 2vHPV) sont conformes avec la cinétique des parts de marché actuelles ([REDACTED] % vs [REDACTED] % en 2016 et [REDACTED]).

##### Coûts :

Les coûts pris en compte sont exhaustifs et sont en ligne avec ceux présentés dans l'avis d'efficience et avec les recommandations de la HAS.

## 5.4 Résultats

### ► Analyse de référence

Les résultats totaux par scénario (avec et sans Gardasil® 9), sont présentés dans le Tableau 25 ci-dessous.

Tableau 25. Résultats des coûts selon les 2 scénarios

Scénario	Avec Gardasil® 9			Sans Gardasil® 9		
Période	2018	2019	2020	2018	2019	2020
Population cohorte 11-14 et 15-19 ans (en milliers)	3 456	3 470	3 491	3 456	3 470	3 491
Population des cohortes éligibles à la vaccination (en milliers)	2 489	2 336	2 111	2 489	2 336	2 111
<b>Taux de vaccination</b>						
Nombre de jeunes filles ayant reçues la première dose de vaccin (en milliers)	■	■	■	■	■	■
Nombre de vaccins total (x1.9) (en milliers)	■	■	■	■	■	■
Nombre de doses par vaccin (en milliers) :						
- Gardasil® 9	■	■	■	■	■	■
- Gardasil®	■	■	■	■	■	■
- Cervarix®	■	■	■	■	■	■
<b>Coûts d'acquisition (perspective AM 65% en M€ TTC)</b>						
- Gardasil® ® 9	■	■	■	■	■	■
- Gardasil® ®	■	■	■	■	■	■
- Cervarix®	■	■	■	■	■	■
Total par année	■	■	■	■	■	■
Total sur 3 ans		■			■	
<b>Coûts d'administration (perspective AM 65% en M€ TTC)</b>						
- Gardasil® ® 9	■	■	■	■	■	■
- Gardasil® ®	■	■	■	■	■	■
- Cervarix®	■	■	■	■	■	■
Total par années	■	■	■	■	■	■
Total sur 3 ans		■			■	
<b>TOTAL (M€ TTC)</b>		■			■	
<b>IB (M€ TTC)</b>			■			

Le montant des coûts additionnels liés à la prise en charge par l'assurance maladie de Gardasil® 9 sur un horizon temporel de 3 ans s'élève à ■ d'euros, soit une augmentation de ■ par rapport au scénario sans Gardasil® 9. Ces coûts additionnels sont estimés à :

- ■ en 2018 ;
- ■ en 2019 ;
- ■ en 2020.

### ► Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité telles que présentées par les auteurs sont les suivantes :

- une analyse de scénario avec un nombre moyen de doses reçues à 1,6 (valeur en analyse de référence 1,9) ;
- une analyse de scénario avec un nombre moyen de doses reçues à 2,5 (sur demande de SEESP) ;
- une analyse de scénario faisant varier le prix sollicité pour GARDASIL® 9 de ■■■ (sur demande de SEESP) ;
- une analyse de scénario faisant varier le prix sollicité pour GARDASIL® 9 de ■■■ ;
- deux analyses de scénarios faisant varier l'augmentation du taux de couverture vaccinale (au moins une dose) selon un scénario « faible augmentation » (+2%) et un scénario « forte augmentation » (+20%).

Tableau 26. Tableau récapitulatif des impacts budgétaire fournis en analyse de sensibilité (vs ■■■ en AR)

Paramètre	IB AS (en M€)
Nombre de dose moyen (1,6)	■■■
Nombre de dose moyen (2,5)	■■■
Prix ■■■	■■■
Prix ■■■	■■■
Augmentation du taux de couverture vaccinale +2%	■■■
Augmentation du taux de couverture vaccinale + 20%	■■■

### Analyse critique – Résultats :

#### Analyse de référence :

Les coûts sont renseignés et détaillés dans leur intégralité. Ils sont par ailleurs identiques à ceux présentés dans l'analyse d'efficience.

L'impact budgétaire de l'introduction de Gardasil® 9 sur 3 ans (qui ne concerne que les coûts d'acquisition et d'administration) est de ■■■

#### Analyse de sensibilité :

Les analyses de sensibilité déterministes fournies d'emblée ou sur demande du SEESP sont cohérentes et conformes avec les recommandations de la HAS.

Les paramètres influençant l'impact budgétaire à 3 ans de l'introduction de Gardasil® 9 de façon significative et la hausse sont :

- un nombre moyen de dose à 2,5 (qui semble être le maximum)
- un prix à ■■■ et ■■■ par rapport à celui revendiqué ;
- une augmentation du taux de couverture vaccinale de + 20% (peu probable) ;

## 5.5 Commentaires généraux

Il convient de mentionner que l'industriel n'avait initialement pas soumis d'analyse d'impact budgétaire avec les justifications suivantes :

- « d'une part le chiffre d'affaire de GARDASIL® en France [...] est inférieur au seuil de 50 M€ retenu dans l'accord cadre du 11 janvier 2016,
- d'autre part l'horizon retenu par la HAS pour le calcul de l'impact budgétaire (3 à 5 ans) ne capture qu'une très faible partie des bénéfices de la vaccination par Gar-

*dasil® 9 et rend par conséquent l'exercice inapte à évaluer l'impact budgétaire de Gardasil® 9.* » [source : Rapport de présentation de l'industriel, avril 2017]

Cependant, compte tenu du chiffre d'affaire annuel prévisionnel en 2<sup>ème</sup> année de commercialisation de Gardasil® 9 qui est supérieur à 50 M € (soit ██████ annuel en année 2 ; source : Note d'Intérêt Economique avril 2017), et conformément à l'accord cadre du 11 janvier 2016, une analyse d'impact budgétaire a été demandée par la HAS et soumise par l'industriel en cours d'instruction.

Cette analyse avec un horizon temporel plus court que l'analyse d'efficience est en cohérence avec les besoins et la programmation budgétaire du financeur, y compris pour les interventions de prévention dont les bénéfices sont attendus à plus long terme.

## 6. Annexe 5 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

### Analyse médico-économique de Gardasil® 9 (Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant) dans le traitement des infections à papillomavirus (HPV)

#### Échange technique

Les éléments **en gras** doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées, l'ensemble des résultats de l'analyse de référence et des analyses de sensibilité mises à jour doivent être fournis. Les rapports techniques mis à jour suite à l'échange technique doivent être fournis, en identifiant clairement les éléments modifiés, ainsi que le modèle Excel dans le cas de l'analyse d'impact budgétaire, et l'accès aux scénarios dans l'analyse de l'efficacité.

---

#### Validation du modèle

- 1. Pouvez-vous justifier de ne pas avoir eu recours aux données publiques françaises de l'InVS/INCa disponibles sur les taux d'incidence et de mortalité associés au cancer du col de l'utérus pour la calibration du modèle<sup>42,43</sup>?**

Les valeurs cibles moyennes d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus utilisées pour la calibration du modèle sont supérieures aux données des registres du cancer en France (p.ex. taux d'incidence de 5,9 pour 100 000 vs. 9,23 pour 100 000 dans le modèle, et un taux de mortalité de 1,7 pour 100 000 vs. 3,30 pour 100 000 dans le modèle). De plus, les valeurs par classe d'âge ne sont pas superposables aux données des registres du cancer en France, ainsi un décalage d'environ 10 ans de l'apparition des cas de cancers du col de l'utérus est constaté (voir Figure 1). Par exemple, le taux d'incidence des cancers du col de l'utérus dans les classes d'âge 35-45 ans semble sous-estimé (entre 6 et 12 pour 100 000 dans la modélisation versus entre 14 et 20 pour 100 000 dans les registres, soit entre 12,3 et 17,6 pour 100 000 attribuables aux génotypes considérés dans la modélisation [88%]), tandis que ces paramètres dans les classes d'âge de 60-70 ans semble surestimé dans la modélisation (aux alentours de 14 pour 100 000 dans le modèle versus aux alentours de 10 pour 100 000 d'après les données InVS 2012).

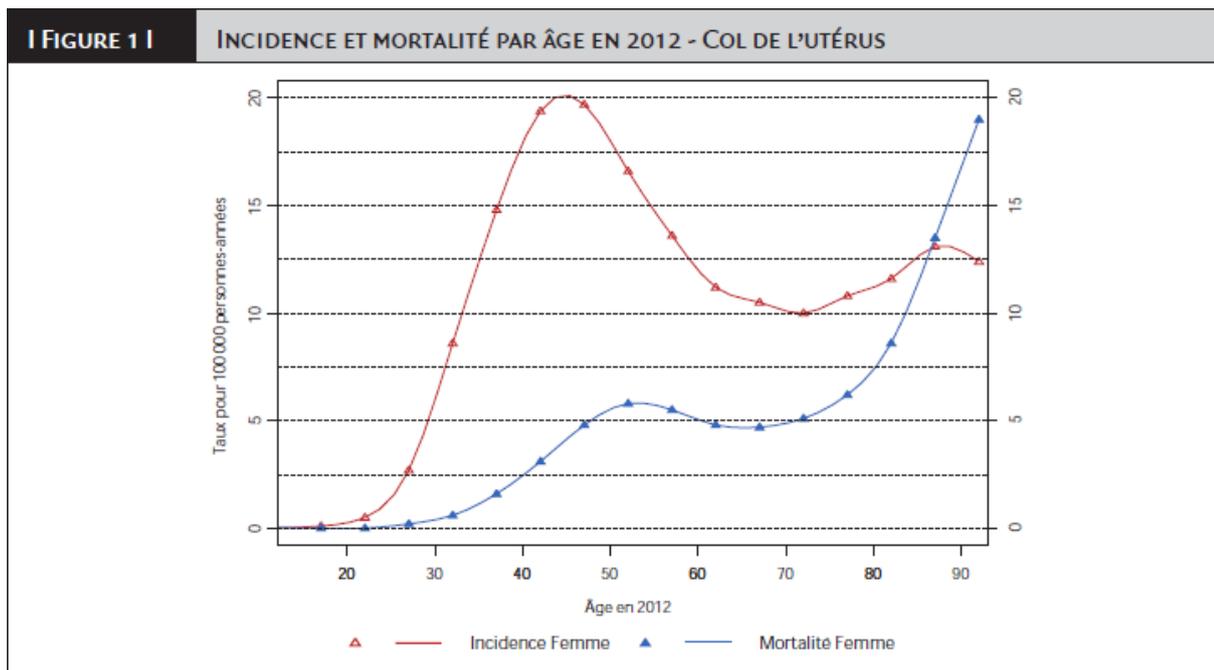
**Ainsi, au regard d'une part, de la surestimation constatée de l'incidence et de la mortalité du cancer du col de l'utérus et d'autre part, du décalage du pic d'incidence constaté à des âges plus avancés, une re-calibration du modèle est attendue afin de refléter au mieux les données françaises.**

---

<sup>42</sup> Woronoff A.-S. et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides - Col de l'utérus / p. 56-58.

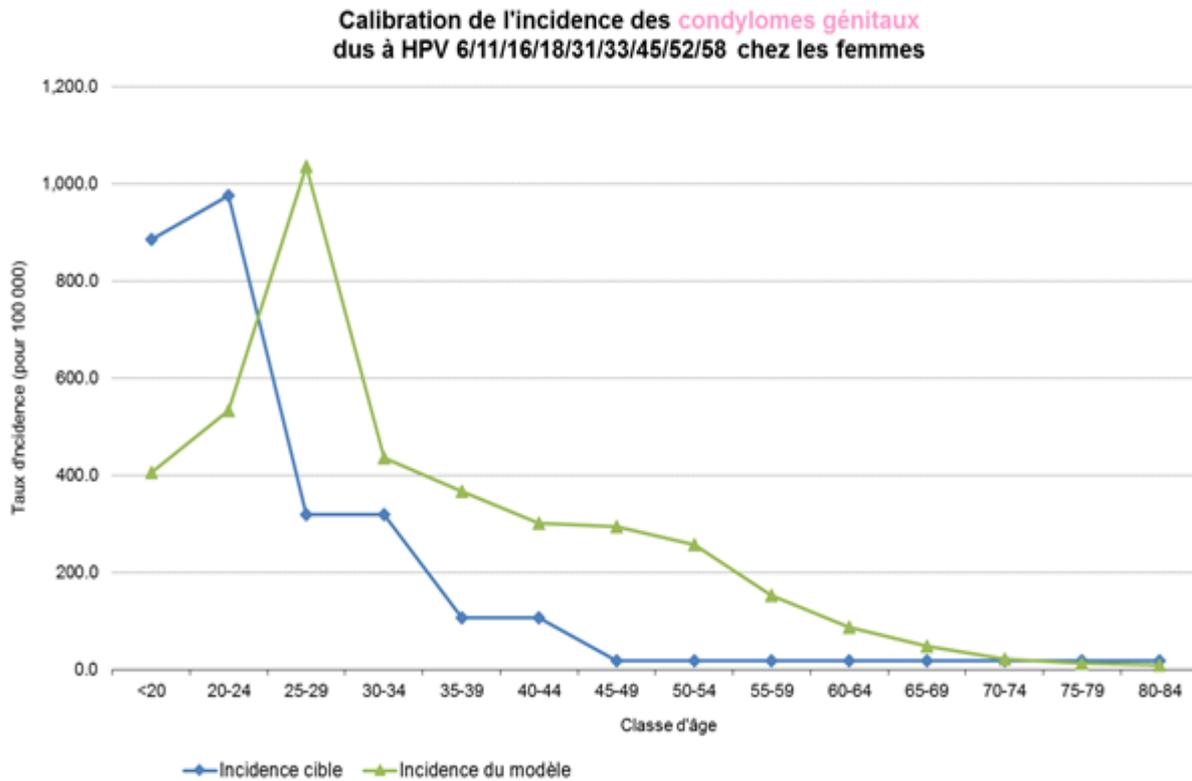
<sup>43</sup> INCa. Les Cancers en France – Les données. Edition 2015. 2016

Figure 8. Incidence et mortalité par âge en 2012 du cancer du col de l'utérus – Source : Rapport - Le cancer du col de l'utérus : état des connaissances en 2014



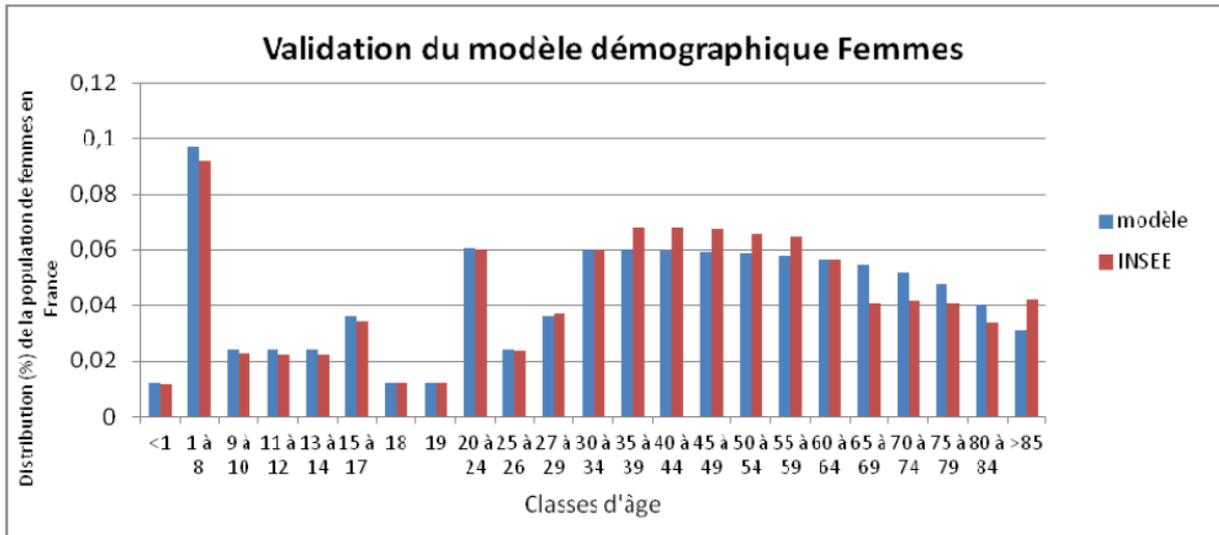
2. Si une recalibration n'est pas envisageable dans les délais impartis, pouvez-vous expliciter les différentes étapes (p.ex. fichier Excel) conduisant à la détermination des valeurs cibles (Section 6.4.2 Calibration) et à la construction des courbes de calibration utilisées dans la section « 6.6.3 Validité externe : résultats de la calibration » ? Une comparaison des valeurs cibles par classe d'âge retenues pour la calibration du modèle aux données du réseau Francim est attendue (incluant tableaux et courbes). Une discussion approfondie est attendue sur l'impact des écarts constatés sur les résultats du modèle.
3. Une démarche identique est attendue pour la calibration des condylomes génitaux fondée sur les données de Monsonogo (p. ex. Figure 9 : le modèle surestime l'incidence de ces infections chez les femmes).

Figure 9. Calibration de l'incidence des condylomes génitaux dû aux génotypes vaccinaux 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 chez les femmes (Source : industriel : rapport technique – Annexe 1 – 05/2017)



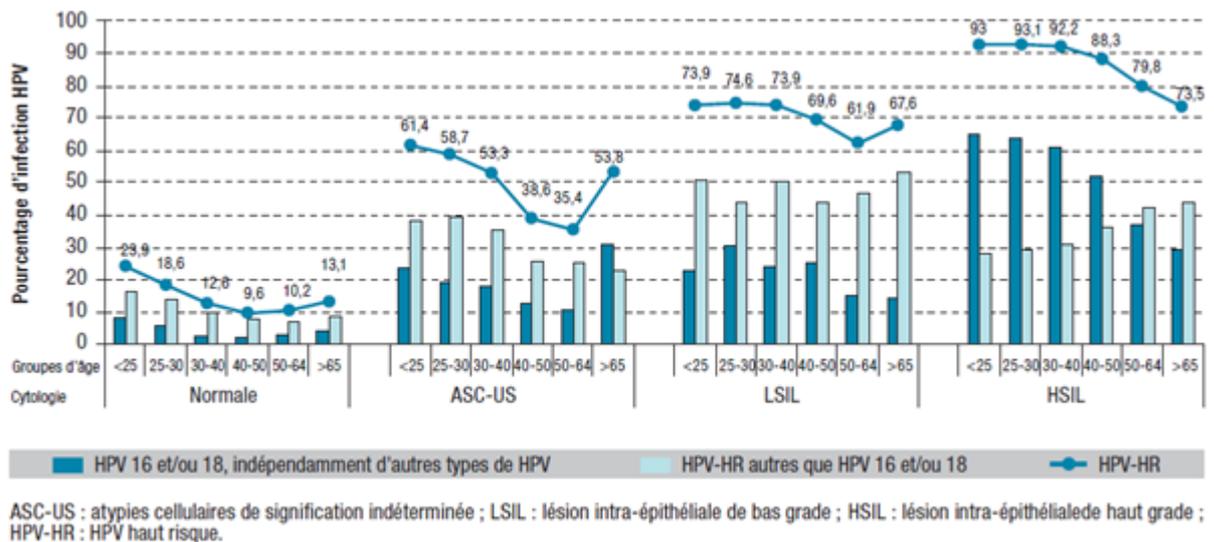
4. Pouvez-vous fournir un tableau présentant l'ensemble des paramètres de la modélisation et leur valeur, notamment ceux associés à l'histoire naturelle de la maladie et aux données épidémiologiques, en distinguant les paramètres dérivés de la calibration, ceux fixés par hypothèse et ceux déterminés à partir de la littérature ? Lorsque les paramètres sont dérivés de la calibration, pouvez-vous fournir, dans la mesure du possible, une comparaison de ces valeurs avec les données de la littérature existante ?
5. Il est attendu de fournir une validation du modèle démographique avec reproduction de la répartition de la population française selon l'Insee par classes d'âge pour les femmes et pour les hommes (p.ex. pour les femmes Figure 10).

Figure 10. Exemple : Répartition de la population de femmes en France prédite par le modèle démographique (en bleu) comparée à la répartition observée en France (en rouge) (INSEE).



6. Il est attendu de fournir une validation de la modélisation avec une reproduction des taux de prévalence d'infection HPV par classe d'âge (voir Figure 11) comparée aux données du modèle.<sup>44</sup>

Figure 11. Prévalence de l'infection HPV par classe d'âge et résultat de frottis dans Heard et al. 2014



<sup>44</sup> Heard I, Tondeur L, Arowas L, Falguières M, Demazoin MC. Distribution des papillomavirus humains (HPV) dans des frottis effectués dans le cadre du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France. Bull Epidémiol Hebd. 2014;(13-14-15):241-8.

7. Pouvez-vous fournir les proportions de patients en vie dans le modèle à 1 an, 10 ans, 30 ans, 50 ans, 70 ans et vie entière pour les individus sans vaccination (pour les femmes et pour les hommes) ? Ces résultats doivent être présentés dans un tableau (p.ex. Tableau 27 pour les femmes, à titre d'exemple et/ou sous forme de graphique). Pouvez-vous évaluer et discuter la plausibilité de ces résultats par rapport aux données de la population générale des femmes et des hommes en France ?

Tableau 27. Validation de la survie globale du modèle médico-économique

HT	Aucune vaccination modèle	Dans la population générale des femmes en France
1 an		
10 ans		
30 ans		
50 ans		
70 ans		
Vie entière		

## Modélisation

### ► Structure du modèle

8. Pouvez-vous spécifier si les hypothèses sur les paramètres associés à la séroconversion (0,6) et au degré de protection contre les infections (0,8) ont déjà été explorées (notamment par Elbasha), et quelles en ont été les conséquences ?
9. Les modèles épidémiologiques élaborés simulent la transmission des infections à HPV par génotype ou « super-génotype ». **Il est attendu de préciser comment sont pris en compte dans le modèle les infections multiples (co-infections par plus d'un génotype oncogène)** dont on sait qu'elles représentent 49,1% dans lésions intraépithéliales de bas grade et 39,9% des lésions intraépithéliales de haut grade selon les résultats cytologiques de frottis<sup>44</sup> ? **Quelles sont les conséquences attendues en cas de non prise en compte de ces infections dans les résultats ?**
10. Les trois infections verrues génitales, CIN 1 et PRR sont modélisées conjointement dans un seul modèle. Comment ces infections sont-elles simulées conjointement alors même que les paramètres de transmission de celles-ci sont différents ? Comment les résultats associés à chaque type d'infection sont-ils générés ?

### ► Données épidémiologiques

11. Il est attendu de discuter la pertinence de la transposition des données américaines justifiant l'hypothèse retenue sur le nombre annuel moyen de partenaires sexuels chez les jeunes femmes de moins de 18 ans. En effet, le nombre annuel moyen de partenaires sexuels retenu est plus élevé chez les jeunes filles de moins de 18 ans que chez les jeunes hommes alors même que le nombre moyen de partenaires au cours des douze derniers mois déclarés par les femmes est toujours plus faible que celui déclaré par les hommes quel que soit les tranches d'âge selon les données de l'enquête sur la sexualité en France publiée en 2008 par Bajos et al. Par ailleurs, l'hypothèse retenue sur le nombre annuel moyen de partenaires sexuels chez les jeunes femmes de 13 à 17 ans apparaît élevée (0,97 partenaires pour les 15-17 ans), alors que, en 2010, l'âge médian au premier rapport

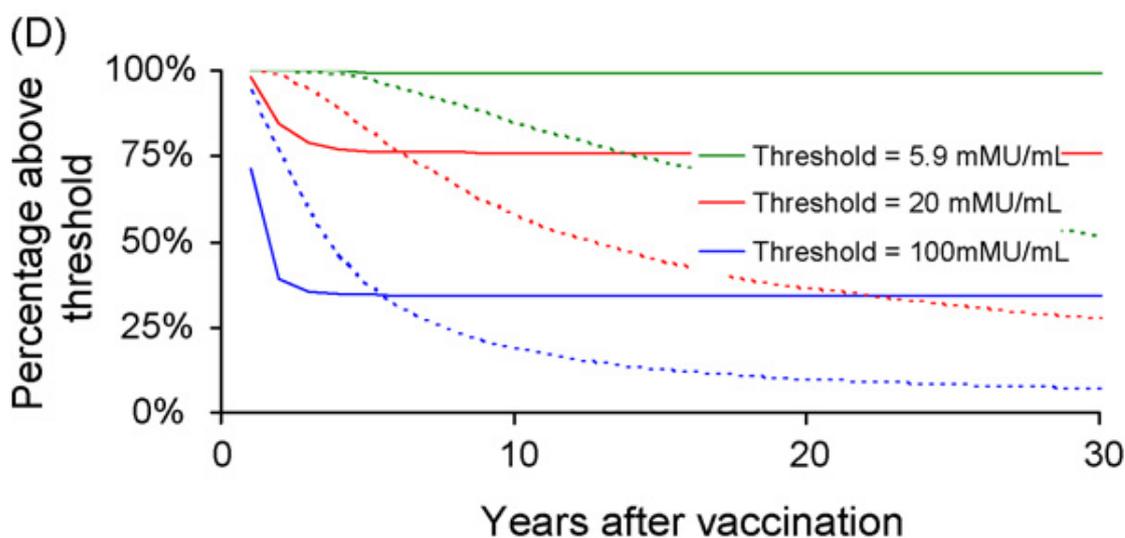
sexuel est de 17,6 ans pour les filles, selon le baromètre Santé de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes). Une discussion sur les éventuels impacts sur les résultats est également attendue.

### ► Données d'efficacité

**12. Les données sur la durée de protection conférée par la vaccination sont actuellement limitées.** Une durée de protection à vie entière apparaît ainsi être un choix très en faveur de la vaccination. Des hypothèses tenant compte de l'application d'un taux de déclin de l'immunité dans le temps sont attendues. Même si aucun corrélat de protection n'est actuellement établi, l'étude de Fraser et al (référence 68 du rapport technique) indique selon le modèle mathématique le moins favorable qu'environ 40% des sujets individus vaccinés par un schéma à trois doses conservent un taux d'anticorps neutralisant HPV 16 cLIA > 20mMU/ml et selon le modèle mathématique le plus favorable que 76% des individus vaccinés par un schéma à trois doses conservent un taux d'anticorps neutralisant HPV 16 cLIA > 20mMU/ml à 20 ans.

**Dans une approche plus conservatrice, il est attendu que la durée de protection de la vaccination soit fixée à 20 ans en analyse de référence et testée à vie entière en analyse en scenario. Le cas contraire, une justification détaillée est attendue.**

Figure 12. Proportion de protection en fonction du nombre d'année après la vaccination – Source Fraser et al



**13.** Le taux de couverture de la vaccination appliqué dans le modèle correspond au taux de couverture vaccinale d'une dose à l'âge de 15 ans pour les jeunes filles nées en 2000 (soit 20,4%). Comment la probabilité de 90% de recevoir la seconde dose après la première a-t-elle été prise en compte?

**14.** L'hypothèse d'efficacité sur les infections dites transitoires mérite d'être justifiée. Ce critère n'a pas été défini comme critère d'évaluation des essais cliniques et a été analysé de façon ad hoc. L'application d'une efficacité sur les infections transitoires apparaît ainsi être un choix non conservateur.

**15.** Par ailleurs, les données retenues comme paramètres d'efficacité du modèle sur la prévention des lésions infections transitoires vis-à-vis des génotypes 6, 11, 16 et 18 sont issues d'études de phase II n'ayant pas été conçues pour apporter la démonstration d'une efficacité

té du vaccin sur ce type d'infection. Les études 005 et 007 avaient pour objectif d'estimer l'efficacité du vaccin sur les infections persistantes or l'analyse combinée des résultats de ces deux essais n'a pas été utilisée. Les données retenues sont issues, d'une part, d'une étude de phase II (protocole 007) qui avait pour objectif de déterminer les quantités antigéniques optimales pour chacune des 4 valences contenues dans le vaccin en fonction du risque de survenue d'infections persistantes ou de lésions précancéreuses et, d'autre part, d'une sous-étude de de l'étude de phase III 013 (protocole 012) qui avait pour objectif de démontrer la non-infériorité de la réponse en anticorps du vaccin monovalent HPV 16 et du vaccin quadrivalent. Le choix de ne pas retenir les données d'efficacité issues de l'analyse de l'ensemble des études documentant l'efficacité sur les infections persistantes (005, 007, 013) devra être dûment justifié.

16. Les sources de données fondant les hypothèses d'efficacité sur la prévention des condylomes et lésions de bas grade pour les HPV 6 et 11 mentionnées dans le tableau 18 ne sont pas retrouvées en annexe 7 du rapport technique.
17. Le choix de retenir une efficacité identique sur les lésions précancéreuses du cancer du col, de la vulve et du vagin est à argumenter dans la mesure où les lésions ont été analysées distinctement dans les essais. Par ailleurs, si les valeurs centrales d'efficacité sont proches, l'incertitude associée à ces estimations n'est pas la même en raison du plus faible nombre de lésions vulvaires et vaginales observées dans les essais.
18. Dans le modèle, il est supposé une efficacité identique du comparateur bivalent (Cervarix®) à celles du quadrivalent (Gardasil®) à l'exception de l'efficacité sur la prévention des lésions liées aux HPV 31, 33, 45, 52 et 58 dont la source (Joura 2015) doit être vérifiée (valeur retenue non retrouvée). **Il est attendu d'utiliser les données spécifiques d'efficacité du vaccin bivalent dès lors que de telles données spécifiques par géotypes sur la prévention des lésions incidentes, persistantes, et des lésions précancéreuses sont disponibles. A défaut, une justification de la non prise en compte de ces données est attendue.**
19. Des données d'efficacité sur la protection croisée vis-à-vis des géotypes 31, 33, 45, 52 et 58 du vaccin Garsasil quadrivalent ont été utilisées. Or la protection croisée n'a été démontrée versus placebo que pour le géotype 31 et elle reste non démontrée vis-à-vis des géotypes 33, 45, 52 et 58. Le choix d'avoir appliqué ces données dans le modèle n'est pas conservateur et doit être justifié.
20. Il est attendu de justifier le choix de ne pas avoir considéré les données d'efficacité disponibles sur la prévention des lésions précancéreuses du cancer anal mais d'avoir cependant considéré l'efficacité sur la prévention des infections transitoires et persistantes pour lesquelles aucune donnée n'est disponible.

## Identification, mesure et valorisation des coûts

21. **L'hypothèse selon laquelle le coût des cancers ne diffère pas en fonction du stade n'est pas acceptable. Ce paramètre peut, en effet, avoir un impact non négligeable sur les résultats comme cela est décrit dans la littérature<sup>45,46,47</sup>. Il est donc attendu que les coûts des cancers par stade de sévérité soient intégrés dans le modèle.**

<sup>45</sup> INCa : Généralisation du dépistage du CCU /étude médico-économique /phase 2. 2016

22. Les coûts moyens des cancers (col de l'utérus, vagin, vulve et anus) présentés dans le Tableau 58 du rapport technique ne semblent pas cohérents avec la source citée en référence (*Description du fardeau des infections dues aux HPV - Rapport d'étude Partie II - Cancers ano-génitaux et des voies aéro-digestives supérieures. 2016, St[è]ve consultants.*). Pouvez-vous clarifier les valeurs utilisées ou éventuellement les mettre à jour ?
23. Pouvez-vous justifier l'écart de coût entre les VaIN 2,3/CIS et les CIN 2,3/CIS dans le Tableau 58 du rapport technique (2 560€ versus 1 280€) alors qu'il est fait état d'une hypothèse de coût identique? Le cas échéant une mise à jour est attendue.
24. Le Tableau 56 du rapport technique présente une répartition des prescripteurs qui ne somme pas à 100%. Pouvez-vous clarifier ou éventuellement mettre à jour.
25. Les sources fournies pour la fixation des coûts de dépassement d'honoraires moyen par actes et par patients présentées dans le Tableau 56 sont invérifiables. Le dépassement moyen pour les gynécologues semble bien inférieur à celui utilisé par l'INCa<sup>4</sup> (32,50 €). Pouvez-vous justifier ces coûts ou les modifier ?
26. Les coûts associés aux VIN n'apparaissent pas dans le Tableau 58 du rapport technique. Il est demandé de justifier ce choix ou de rajouter le coût moyen imputable à ce type de lésions.
27. **Pouvez-vous fournir le détail des coûts de l'ensemble des actes de dépistage et de diagnostic (Tableau 59 du rapport technique) comme évoqués dans le rapport cité en référence (test HPV, curetage diagnostique, conisation...) et préciser quels coûts de diagnostic sont inclus dans le Tableau 58 ?**

---

### Identification, mesure et valorisation des états de santé

28. Est-ce que les désutilités associées aux effets indésirables des traitements anti-cancéreux sont prises en compte dans les valeurs d'utilité attribuées aux différents cancers en fonction des stades ?
29. Pouvez-vous confirmer qu'il existe aucune donnée d'utilité distinguée par type de cancer vulve, vagin et utérus ? **Le cas contraire, il est attendu une analyse distinguant les préférences par type de cancer ou au minima une justification approfondie de cette hypothèse.**
30. **Il est attendu de justifier le fait d'utiliser des valeurs d'utilité identiques pour les CIN 1, CIN2/3, VaIN 2/3, CIS et les cancers locaux, en particuliers pour les CIN1 dont la valeur parait faible ?**
31. **Il est attendu de comparer les valeurs d'utilité utilisées par rapport aux principales études françaises publiées (ex : Dervaux 2007<sup>5</sup> et INCa<sup>4</sup>).**

---

<sup>46</sup> Dervaux et al. Modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal. 2007

<sup>47</sup> CEMKA Eval. 2005

## Résultats et analyses de sensibilité

### ► Analyse de référence

- 32. Conformément aux recommandations du guide méthodologique, il est attendu que soient fournis pour l'analyse de référence:**
- a. un tableau avec les interventions classées par ordre de résultats de santé croissants avec pour chaque intervention le résultat de santé, le résultat de coût et le RDCR (le cas échéant) par rapport à l'intervention précédant directement l'intervention considérée sur la frontière d'efficience ;**
  - b. la frontière d'efficience.**
- 33. Pouvez-vous fournir des explications détaillées (ex : résultats intermédiaires) permettant de lier le nombre d'évènements évités et les coûts de prise en charge ? P.ex. Gardasil® 9 permet d'éviter 43 543 col de l'utérus à vie entière versus la non vaccination pour un coût total évité de 96 173 493€, soit à priori un coût évité par cancer du col de l'utérus de 1 979€ (hors actualisation).**

34. Conformément aux recommandations du guide méthodologique, il est attendu que soient détaillés les résultats par poste de coûts pour chacune des interventions comparées (le Tableau 28 fournit ci-dessous un exemple de présentation).

**Tableau 28. Exemple format présentation des coûts par poste de coût**

	Gardasil® 9	Gardasil®	Cervarix®	Aucune Vaccination
<b>Vaccins et administration</b>				
Coût du vaccin unitaire				
Coût moyen de l'administration				
Total par personne × Nombre moyen de dose				
<b>(1)TOTAL (population cible × taux de couverture prévisionnel)</b>				
<b>Episodes de soins</b>				
Coût moyen CIN 1				
Nombre prévisionnel CIN 1 sur l'horizon temporel				
Coût total CIN 1				
Coût moyen CIN2/3/CIS				
Nombre prévisionnel CIN 2/3/CIS sur l'horizon temporel				
Coût total CIN2/3/CIS				
.....				
<b>(2)TOTAL (tout épisode de soins confondus)</b>				
<b>Dépistage/diagnostic</b>				
Coût FCU				
Nombre FCU prévisionnel sur horizon temporel				
Coût total FCU				
Coût colposcopie				
Nombre colposcopie				

prévisionnel sur horizon temporel				
Coût total Colposcopie				
.....				
<b>(3)TOTAL des coûts de dépistages et diagnostic</b>				
<b>Autres coûts</b>				
....				
<b>TOTAL (1+2+3+...)</b>				

► **Analyses de sensibilité**

- 35. Pour les analyses de sensibilité déterministes et en scénario, il est attendu que soient rapportées les résultats pour l'ensemble des paramètres testés figurant dans les tableaux 62 et 64 du rapport technique.**
- 36. Des analyses détaillées de scénarios considérant un horizon temporel à 20 ans, 40 ans et 50 ans sont attendues.**
- 37. Il est attendu que des analyses de sensibilité sur les principaux postes de coûts soient présentées.**
- 38. Il est attendu que des analyses de sensibilité sur les principaux paramètres d'efficacité soient présentées (intervalles de confiance des paramètres d'efficacité).**
- 39. Une analyse en scénario intégrant une augmentation des taux de couverture du dépistage par frottis cervico-utérin dans le cadre de la mise en œuvre du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en 2018 est attendue à partir des résultats constatés par classe d'âge dans les 13 départements participant à l'expérimentation<sup>48</sup>.**
- 40. Pouvez fournir une analyse de sensibilité déterministe univariée en utilisant les valeurs utilisées issues d'Elbasha et al. pour les CIN 1 et pour les CIN 2/3, VaIN 2/3, CIS.**
- 41. L'ensemble des individus ciblés par les recommandations ne sont pas simulés. En particulier, la population de rattrapage des jeunes filles de 15 à 19 ans concernées par un schéma vaccinal à 3 doses n'est pas incluse dans l'analyse. Afin d'évaluer l'efficience dans cette population des jeunes filles de 15 à 19 ans, une analyse de sensibilité incluant un schéma à 3 doses est a minima attendue.**
- 42. Au regard des analyses de sensibilité déterministe univariée, des analyses de sensibilité déterministes multivariées sont également attendues à partir des paramètres pour lesquels il existe une plus grande source d'incertitude.**

<sup>48</sup> Beltzer N, Hamers FF, Duport N. Résultats finaux de l'évaluation du dépistage du cancer du col de l'utérus organisé dans 13 départements en France, 2010-2014. Bull Epidemiol Hebd. 2017;(2-3):26-31.

## Autres

43. Pouvez-vous préciser le chiffre d'affaire annuel prévisionnel TTC, toutes indications confondues (2ème année pleine de commercialisation) ?

## Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire (AIB) constitue un complément important de l'analyse de l'efficacité dans un objectif d'aide à la décision, documenter l'impact budgétaire du remboursement d'un traitement nécessite une méthodologie rigoureuse. Les questions suivantes ont ainsi été formulées afin d'aider à la compréhension et à l'analyse des éléments fournis.

**Le cas échéant, il est attendu que l'AIB soit mise à jour conformément aux questions posées dans la section précédente.**

### ► Choix structurants

44. Le taux annuel de vaccination est estimé à 20,4 % pour la cohorte de jeunes filles nées en 2000 ayant reçues au moins une dose à 15 ans, et à 13,7 % pour la cohorte des jeunes filles nées en 1999, pour trois doses, à 16 ans. Il est demandé de discuter les incohérences constatées avec les taux cumulés de vaccination par âge et par an présentés dans le modèle de l'AIB (Tableau 6 du rapport technique) qui fait état de 33% de jeunes filles vaccinées en 2015 avec au moins une dose à 15 ans.
45. **L'obtention d'un taux de couverture vaccinal cumulé à une dose de 82% chez les jeunes filles de 19 ans en 2021 apparaît optimiste et mérite d'être justifié.**
46. Pouvez-vous justifier le calcul du taux de pénétration annuelle de la vaccination égal à 8% et expliciter la(les) raison(s) pour la(les)quelle(s) ce taux de pénétration est divisé par 4, 3 et 2 pour les cohortes de jeunes filles respectivement de 11, 12 et 13 ans éligibles à la vaccination?
47. Pouvez-vous proposer un scénario faisant varier le nombre moyen de dose reçues à la hausse ?

### ► Parts de marché

48. L'estimation des parts de marché dans le scénario sans Gardasil® 9 ( [redacted] pour Gardasil® vs [redacted] pour Cervarix® en 2018) [redacted] présentées dans l'analyse d'efficacité (Tableau 3 du rapport technique). **Pouvez-vous justifier l'hypothèse selon laquelle, dans le scénario sans Gardasil® 9, les parts de marché de Gardasil® 9 seraient [redacted]**

## Analyses de sensibilité

49. Il est attendu que le taux de vaccination ainsi que le taux de pénétration annuelle de la vaccination impacte de façon significative le résultat d'impact budgétaire. **De ce fait, il est demandé de fournir des analyses de sensibilité faisant varier ces deux paramètres.**
50. Il est attendu une analyse de sensibilité supplémentaire sur la variation du prix de GARDASIL® 9 (a minima celle testée dans l'analyse d'efficacité).

## Bibliographie

- Anaes. Evaluation de l'intérêt de la recherche de papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. 2004.
- Beer H., Hibbitts S., Brophy S., Rahman M., Waller J., Paranjothy S. Does the HPV vaccination programme have implications for cervical screening programmes in the UK? *Vaccine* 32 (2014) 1828–1833
- Beltzer N, Hamers FF, Duport N. Resultats finaux de l'évaluation du dépistage du cancer du col de l'utérus organisée dans 13 départements en France, 2010-2014. *Bull Epidemiol Hebd.* 2017;(2-3):26-31.
- Bergeron, C., J.G. Breugelmans, S. Bouee, et al., [Cervical cancer screening and associated treatment costs in France]. *Gynecol.Obstet.Fertil.*, 2006. 34(11): p. 1036-1042.
- Boiron, L., E. Joura, N. Langeron, et al., *Estimating the cost-effectiveness profile of a universal vaccination programme with a nine-valent HPV vaccine in Austria.* *BMC Infect Dis*, 2016. **16**: p. 153.
- Brisson, M., É. Bénard, M. Drolet, et al., *Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models.* *The Lancet Public Health*, 2016.
- Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017. Avril 2017. Lien internet : [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2017.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2017.pdf) , consulté le 16/05/2017
- Dasbach, E.J., R.P. Insinga, and E.H. Elbasha, *The epidemiological and economic impact of a quadrivalent human papillomavirus vaccine (6/11/16/18) in the UK.* *BJOG.*, 2008. **115**(8): p. 947-956.
- Dasbach, E.J., N. Langeron, and E.H. Elbasha, *Assessment of the cost-effectiveness of a quadrivalent HPV vaccine in Norway using a dynamic transmission model.* *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2008. **8**(5): p. 491-500.
- Dervaux, B., X. Leanne, D. Lévy-Bruhl, et al., Modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal. Mars 2007, Institut de veille sanitaire.
- Elbasha, E.H. and E.J. Dasbach, Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine*, 2010. **28**(42): p. 6858-67.
- Elbasha, E.H., E.J. Dasbach, and R.P. Insinga, Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis*, 2007. **13**(1): p. 28-41.
- Elbasha, E.H., E.J. Dasbach, and R.P. Insinga, *A multi-type HPV transmission model.* *Bull Math Biol*, 2008. **70**(8): p. 2126-76.
- Elbasha, E.H., E.J. Dasbach, R.P. Insinga, et al., *Age-based programs for vaccination against HPV.* *Value Health*, 2009. **12**(5): p. 697-707.
- European Medicines Agency (EMA). Gardasil® 9 - Human papillomavirus 9 - valent vaccine (recombinant, adsorbed) – Authorisation details – Product details. Lien internet : [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003852/human\\_med\\_001863.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003852/human_med_001863.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- Fraser, C., J.E. Tomassini, L. Xi, et al., *Modeling the long-term antibody response of a human papillomavirus (HPV) virus-like particle (VLP) type 16 prophylactic vaccine.* *Vaccine*, 2007. **25**(21): p. 4324-33.
- Gilbert, J.A., L.A. Meyers, A.P. Galvani, et al., Probabilistic uncertainty analysis of epidemiological modeling to guide public health intervention policy. *Epidemics*, 2014. **6**: p. 37-45.
- Guthmann JP, Pelat C, Célant N, Parent du Chatelet I, Duport N, et al. Déterminants socio-économiques de vaccination et de dépistage du cancer du col par frottis cervico-utérin (FCU). Analyse de l'enquête santé et protection sociale (ESPS), 2012. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 48 p
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodo\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)

Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Prévention des infections à HPV : place du vaccin Gardasil® 9. Février 2017. Lien internet : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=602>

Haut Conseil de la santé publique. Avis du 28/09/2012 relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>

Haut Conseil de la santé publique. Avis du 19/02/2016 relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=553>

Haut Conseil de la santé publique. Rapport de décembre 2014 relatif à la vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>

Heard I, Tondeur L, Arowas L, Falguières M, Demazoin MC. Distribution des papillomavirus humains (HPV) dans des frottis effectués dans le cadre du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France. Bull Epidemiol Hebd. 2014;(13-14-15):241-8.

Herweijer E., Feldman A.L., Ploner A., Arnheim-Dahlström L., Uhnoo I., Netterlid E., et al., The participation of HPV-vaccinated women in a National cervical screening program: population-based cohort study, PLoS One 10 (2015) e0134185

INSEE. Consumer price index - Health services 22/06/2016; disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001763845>

INCa. Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus / étude médico-économique / phase 2. Octobre 2016 .

INCa. Les Cancers en France – Les données. Edition 2015. 2016

Largerone N., K.U. Petry, J. Jacob, et al., *An estimate of the public health impact and cost-effectiveness of universal vaccination with a 9-valent HPV vaccine in Germany*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2016: p. 1-14.

Lukasiewicz E. et al. « Incidence et prise en charge des condylomes acuminés externes en médecine générale », Ann Dermatol Venereol 2002 ; 129 : 991-6

Monsonogo, J., J.G. Breugelmans, S. Bouee, et al., [Anogenital warts incidence, medical management and costs in women consulting gynaecologists in France]. Gynecol.Obstet.Fertil., 2007. 35(2): p. 107-113.

Moreira ED Jr, Block SL, Ferris D, et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. Pediatrics. 2016 Aug;138(2).

Pitman, R., D. Fisman, G.S. Zaric, et al., Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--5. Value Health, 2012. 15(6): p. 828-34.

Rouzier R. Prise en charge des CIN 1. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2008. 37S : S114-S120

Szende, A., M. Janssen, and J. Cabases, Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Springer, 2014.

Woronoff A.-S. et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides - Col de l'utérus / p. 56-58.

~





Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)