



MAI 2019

APPUI À LA DÉCISION

BÉNÉFICES ATTENDUS DE L'AUGMENTATION DE LA COUVERTURE VACCINALE CONTRE LES HPV EN FRANCE

/synthèse

e-cancer.fr



BÉNÉFICES ATTENDUS DE L'AUGMENTATION DE LA COUVERTURE VACCINALE CONTRE LES HPV EN FRANCE / synthèse

Ce document doit être cité comme suit : © Bénéfices attendus de l'augmentation de la couverture vaccinale contre les HPV en France /synthèse, INCa, mai 2019

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que : (1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978 ; (2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé ; (3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur **e-cancer.fr**

1. Éléments de contexte et objectifs

L'Institut national du cancer (INCa) a souhaité quantifier l'impact attendu en France de la vaccination contre les HPV dans le contexte de la récente commercialisation du vaccin nonavalent (Gardasil®9) et de la mise en place du dépistage organisé (DO) du cancer du col de l'utérus (CCU) à partir de 2018.

Depuis la mise sur le marché des premiers vaccins contre les HPV en 2007, la couverture vaccinale (CV) française n'a jamais dépassé 30 %. Pour l'année 2017, la couverture vaccinale est de 21,4 % pour les jeunes filles de 16 ans. Ce taux est bien inférieur aux autres pays qui ont recommandé cette vaccination (>75 % au Royaume-Uni, Portugal, Islande, Australie, Nouvelle-Zélande, etc.).

L'objectif de santé publique visé par les recommandations actuelles de vaccination contre les HPV est la prévention du cancer du col de l'utérus. Deux leviers de prévention sont ainsi disponibles et complémentaires : la vaccination des jeunes filles dès 11 ans et la participation au programme de dépistage à partir de 25 ans.

Selon les données de projection pour le cancer de col de l'utérus, l'année 2018 serait marquée par 2 920 nouveaux cas et 1 117 décès associés. L'incidence de ce cancer diminue depuis 1980 avec toutefois un ralentissement de cette baisse depuis le début des années 2000. L'âge médian au diagnostic de ce cancer est de 51 ans en 2012, contre 63 ans pour le cancer du sein et 75 ans pour le cancer colorectal chez la femme. La survie nette à 5 ans des femmes atteintes de cancer du col de l'utérus tend à se dégrader, passant de 68 % pour celles diagnostiquées en 1989-1993 à 63 % pour celles diagnostiquées en 2005-2010. Des inégalités en termes de mortalité sont décrites en lien avec le statut socio-économique pour les cancers de l'utérus (corps et col).

Plus spécifiquement pour le col, deux études françaises ont montré l'existence d'inégalités d'incidence et de survie selon le statut socio-économique des femmes : les femmes les plus défavorisées ont un risque d'incidence du cancer du col de l'utérus augmenté de 40 % par rapport aux femmes les plus favorisées et il existe une différence significative relative à la survie nette à 5 ans standardisée pour ce cancer entre les femmes les moins favorisées (56,9 %) et les plus favorisées (68,2 %). Les femmes bénéficiaires de la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-c) participent moins au dépistage du cancer du col de l'utérus que les femmes concernées par le dépistage (risque relatif (RR) : 0,8). De plus, les jeunes filles dont les mères n'avaient pas eu de dépistage récent avaient environ deux fois moins de chances d'être vaccinées (rapports de prévalence de 0,64 et 0,47 pour les dépistages sur 3 ans et 5 ans, respectivement) que celles de mères avec dépistage récent.

De plus, en 2016, près de 35 000 femmes ont été traitées pour des lésions précancéreuses du col de l'utérus et 50 % d'entre elles avaient moins de 39 ans (PMSI, 2016). Le traitement par conisation des lésions précancéreuses peut entraîner pour la femme un sur-risque obstétrical pour ses futures grossesses (accouchement prématuré, petit poids de naissance, mortalité périnatale et complications néonatales sévères).

Ainsi, une analyse basée sur la simulation individuelle de l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus, du dépistage et de la vaccination contre les HPV a permis d'estimer les futures pertes de chance en termes de conisations, d'incidence des lésions précancéreuses, de cancers du col de l'utérus et de décès liés à la faible couverture vaccinale contre les HPV actuelle (21,4 % en 2017) par rapport à des scénarios d'amélioration de la couverture vaccinale à des niveaux observés dans de nombreux autres pays (50 %, 70 %, 85 %).

Ce travail s'inscrit dans le cadre de l'action 1.2 du Plan cancer 2014-2019 qui vise à « améliorer le taux de couverture de la vaccination par le vaccin anti-papillomavirus en renforçant la mobilisation des médecins traitants et en diversifiant les accès, notamment avec gratuité, pour les jeunes filles concernées ».

2. Méthode

Modèle médico-économique

Le modèle médico-économique utilisé est un modèle de micro-simulation qui reproduit l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (CCU) à l'échelle individuelle. Il a fait l'objet d'une première publication par l'Institut national du cancer en 2017 pour comparer les stratégies de dépistage du cancer du col de l'utérus possibles en termes d'impact sur l'épidémiologie et d'efficacité¹. Dans le cadre de ce travail, il a été adapté afin de modéliser différents scénarios de couverture vaccinale et les données d'efficacité de prévention des infections à HPV oncogènes chez les personnes vaccinées.

Le modèle génère une cohorte de femmes de 14 ans et suit chacune d'entre elles jusqu'à son décès à la suite du développement d'un cancer du col de l'utérus ou par mortalité compétitive (toutes causes).

Paramètres principaux du modèle

La vaccination est intégrée au modèle sous la forme d'une réduction de l'incidence des infections HPV à haut risque oncogène chez les femmes vaccinées. L'efficacité du vaccin nonavalent est fondée sur l'hypothèse d'une efficacité de 97 % pour les génotypes responsables de 88,3 % des cancers du col de l'utérus.

Dans le modèle, une jeune femme vaccinée a reçu deux doses du vaccin nonavalent entre 11 et 14 ans.

Pour prendre en compte la disparité de la vaccination selon le statut socio-économique, un risque relatif de vaccination chez les femmes bénéficiant de la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-c) et celles n'en bénéficiant pas (non CMU-c) a été intégré au modèle (rapport de prévalence (RP) : 0,704). Il est déterminé par la part des jeunes filles ayant reçu un schéma complet avant 16 ans, selon leur statut CMU-c, pour les cohortes nées entre 1997 et 2000 (N=1 417 369) (travaux réalisés par Santé publique France à partir des données de consommation inter-régimes (DCIR) de l'Assurance maladie pour la période 2007-2016 – données non publiées).

Le taux de participation au dépistage organisé a été calculé à partir des résultats des expérimentations du dépistage organisé (DO) entre 2010-2014. Il prend en compte également les inégalités de participation selon le statut CMU-c des femmes.

Le coût de la vaccination tient compte du coût total pour l'administration (deux consultations) et l'acquisition des deux doses, soit 324,16 € par femme vaccinée. Pour les scénarios avec une couverture vaccinale de 50 %, 70 % et 85 %, un coût additionnel a été intégré, représentant le coût d'une campagne de communication média. L'hypothèse d'un coût de campagne de communication identique à celui de la campagne pour la vaccination contre la grippe répétée sur quatre années a été retenue, soit 1,8 million d'euros par an. En effet, chaque campagne de communication annuelle ciblant les jeunes filles de 11 à 14 ans, les jeunes filles de la cohorte seront ciblées à 11, 12, 13 et 14 ans, soit 4 années.

La durée de protection du vaccin n'est pas encore connue. Toutefois, les données actuelles ont montré une durée de protection du vaccin quadrivalent égale à au moins 10 ans avec une tendance jusqu'à 12 ans pour l'administration de 3 doses. Deux hypothèses ont été considérées dans le modèle : une protection de 20 années ou vie entière.

¹ Barré S, Massetti M, Leleu H, de Bels F. Évaluation médico-économique du dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Bull. Epidémiol. Hedb. 2017;(2-3):48-58.

Scénarios

Différents scénarios ont été produits et sont comparés à la situation de couverture vaccinale actuelle de 21,4 % pour le vaccin nonavalent. Les scénarios sont les suivants :

- impact de l'augmentation de la couverture vaccinale ;
- impact de l'augmentation de la couverture vaccinale conjugué à la correction des inégalités (CI) de vaccination (RR vaccination femmes bénéficiaires CMU-c par rapport aux non bénéficiaires = 1).

Chaque scénario est décliné selon cinq hypothèses de couverture vaccinale où les jeunes femmes ont reçu le schéma complet à 14 ans :

- couverture actuelle (21,4 %) ;
- couverture États-Unis (50 %) ;
- couverture Nouvelle-Zélande (70 %) ;
- couverture Portugal/Royaume-Uni (85 %) ;
- absence de vaccination.

Les résultats des scénarios sont présentés selon deux hypothèses concernant :

- la durée de protection du vaccin : protection limitée à 20 ans (analyse de référence) ou vie entière ;
- le coût du vaccin : coût actuel français (analyse de référence) et coût moyen européen.

Dans tous les scénarios, les femmes de 25 à 35 ans réalisent le dépistage par frottis tous les 3 ans et les femmes de plus de 35 ans réalisent un test HPV tous les 5 ans (test de recherche d'ADN HPV). Le taux de participation au dispositif de dépistage est celui attendu par la mise en place du dépistage organisé.

3. Résultats

Remarque préalable : le modèle simule la survenue d'évènements (lésions, cancers, etc.) dans une classe d'âge et non pour une année donnée (toutes classes d'âges comprises). Ainsi, l'incidence dans la cohorte est de 1 276 cas de cancer du col de l'utérus pour le scénario sans vaccination *versus* 2 920 cas estimés par les registres pour l'année 2018.

Analyse de référence avec hypothèse de protection du vaccin sur 20 ans

Bénéfices additionnels de l'augmentation de la couverture vaccinale

Dans le contexte du dépistage organisé, il est attendu, pour une cohorte de 389 003 jeunes non vaccinées, une incidence de 396 décès par cancer du col de l'utérus, 1 276 cancers du col de l'utérus, 8 118 lésions précancéreuses CIN 2/3 diagnostiquées et 10 499 conisations.

Les résultats montrent une diminution plus importante du nombre d'évènements dans les scénarios avec correction des inégalités (CI) par rapport aux scénarios d'augmentation de la couverture vaccinale (CV) seule (Tableau 1). Par rapport à un scénario sans vaccination, le risque de cancer pour la cohorte de femme diminue de 28 % avec l'augmentation de la CV à 85 % et de 37 % avec l'augmentation de la CV + CI. De plus, le scénario CV 70 % + CI permet d'éviter plus d'évènements que le scénario CV 85 % (Tableau 1).

Tableau 1. Nombre de cas et d'actes résiduels pour chaque cohorte (durée de protection du vaccin de 20 ans)

	Nombres attendus dans la cohorte (femmes non vaccinées)	Augmentation de la CV seule				Augmentation de la CV avec correction des inégalités (CI)			
		21,4 %	50 %	70 %	85 %	21,4 % + CI	50 % + CI	70 % + CI	85 % + CI
Décès par cancer du col	396	360	314	284	263	352	289	254	221
Cancers du col	1 276	1 183	1 058	977	920	1 155	993	886	806
Lésions CIN2/3 diagnostiquées	8 118	7 565	6 856	6 345	5 978	7 387	6 396	5 720	5 218
Conisations	10 499	9 906	9 134	8 577	8 178	9 714	8 628	7 895	7 360

Par rapport à la situation vaccinale actuelle, les résultats de cette modélisation mettent en évidence une diminution du risque de cancer du col de l'utérus en fonction de l'augmentation de la CV de :

- 11 % pour une couverture vaccinale de 50 % ;
- 17 % pour une couverture vaccinale de 70 % ;
- 22 % pour une couverture vaccinale de 85 %.

En comparaison à la situation actuelle et dans l'hypothèse d'une protection du vaccin de 20 ans, une augmentation de couverture vaccinale jusqu'à 85 % avec correction des inégalités permettrait d'éviter *a minima* par cohorte d'âge : 2 546 conisations, 2 347 lésions précancéreuses CIN2/3 diagnostiquées, 377 cancers du col de l'utérus, 139 décès par cancer du col de l'utérus.

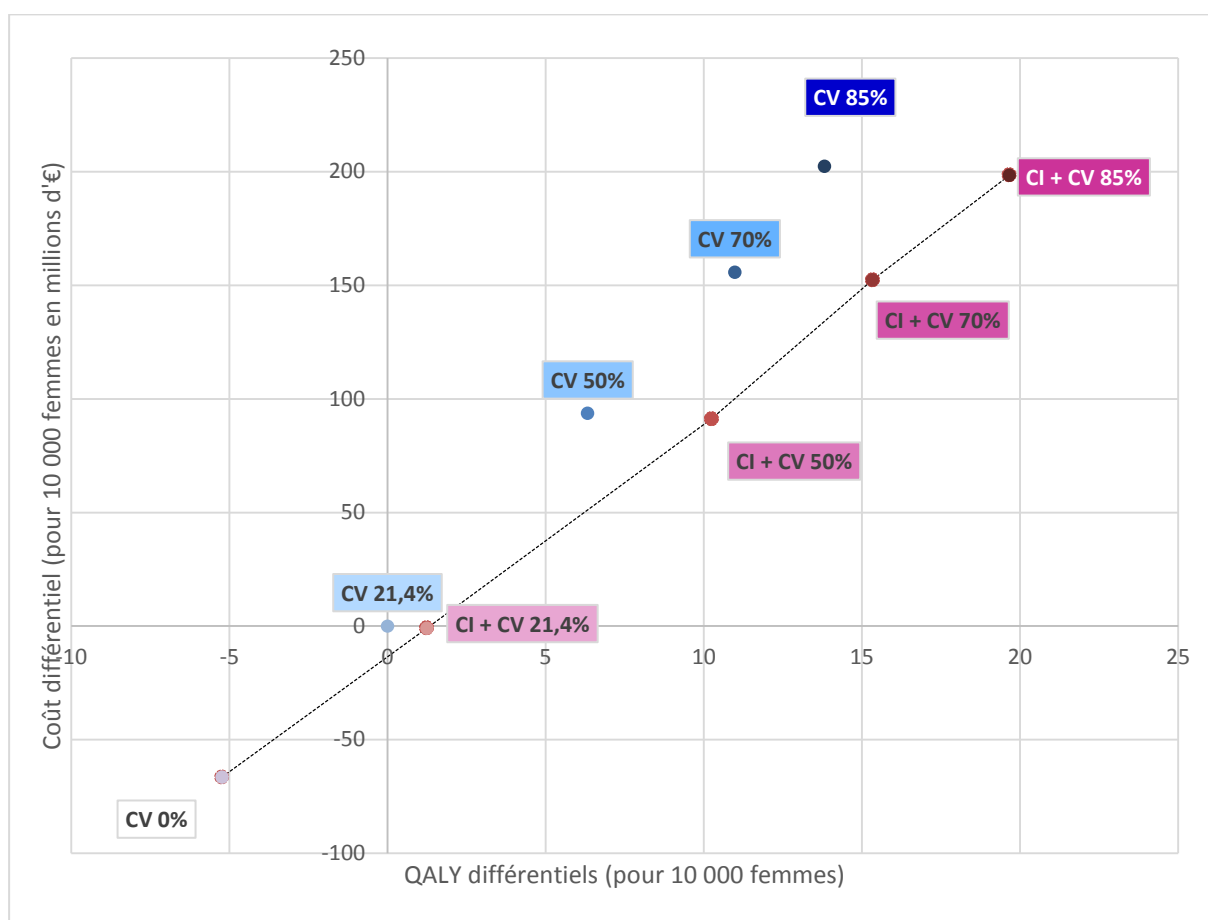
Efficiency

L'évaluation de l'efficacité s'inscrit dans le cadre recommandé par la Haute Autorité de santé (HAS) pour les évaluations économiques, en particulier les coûts et les résultats ont été actualisés au taux annuel de 4 %.

Sur le plan international, un seuil d'efficacité de l'ordre de 30 000 € à 40 000 €/QALY² est communément admis pour considérer qu'une stratégie de santé est efficace. Aucune valeur de seuil d'efficacité n'a été définie en France. **Toutes les stratégies évaluées sont associées à un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) inférieur à 15 000 €/QALY, confirmant l'efficacité des stratégies de prévention d'augmentation de la couverture vaccinale pour la prévention du cancer du col de l'utérus.**

Les scénarios basés sur l'augmentation de la couverture vaccinale par le vaccin nonavalent avec correction des inégalités constituent la frontière d'efficacité, c'est-à-dire qu'elles sont les plus coût-efficaces (Figure 1).

Figure 1. Résultats d'efficacité sur l'horizon temporel vie entière (durée de protection du vaccin de 20 ans)



CI : correction des inégalités de vaccination entre femmes CMU-C et non CMU-c

Le coût par cancer évité est de 9 203 € pour le scénario CV 85 % et de 6 315 € pour le scénario CI+CV 85 %.

Par rapport à la couverture vaccinale actuelle, les QALY gagnés pour 10 000 femmes sont de 13,8 QALY pour le scénario CV 85 % et 19,6 QALY pour le scénario CI+CV 85 %.

² Quality-adjusted life year (année de vie pondérée par la qualité de vie).

Ci-dessous est précisé l'investissement possible par les pouvoirs publics, dédié à des actions spécifiques permettant de toucher les femmes CMU-c en gardant le même niveau d'efficacité que le scénario « sans correction des inégalités » de santé (RDCR équivalent) :

- 2 346 002 € pour une CV 50 % représentant 4 % des coûts liés à la vaccination pour la cohorte ;
- 2 532 285 € pour une CV de 70 % représentant 3 % des coûts liés à la vaccination pour la cohorte
- 3 481 443 € pour une CV de 85 % représentant 3 % des coûts liés à la vaccination pour la cohorte.

Analyse complémentaire avec une hypothèse de protection du vaccin vie entière

L'hypothèse d'une protection vie entière du vaccin aboutit à une augmentation de l'impact de la vaccination sur le nombre de cancers évités et une diminution du coût par cancer évité par rapport au scénario de durée de protection 20 ans (Tableau 2).

Tableau 2. Nombre de cas et d'actes résiduels pour chaque cohorte (durée de protection du vaccin vie entière)

	Nombres attendus dans la cohorte (femmes non vaccinées)	Augmentation de la CV seule				Augmentation de la CV avec correction des inégalités			
		21,4 %	50%	70%	85%	21,4% +CI	50 % + CI	70 % + CI	85 % + CI
Décès par cancer du col	396	337	264	216	182	324	224	162	115
Cancers du col	1 276	1 100	863	703	585	1 048	736	515	369
Lésions CIN2/3 diagnostiquées	8 118	7 039	5 627	4 628	3 910	6 680	4 724	3 376	2 407
Conisations	1 499	9 370	7 887	6 832	6 077	8 994	6 928	5 513	4 507

En comparaison de l'analyse de référence (durée de protection du vaccin limitée à 20 ans), l'impact de l'augmentation de la couverture vaccinale (CV) sur la réduction du risque de cancer est multiplié par deux, y compris dans les scénarios de correction des inégalités (CI) : par rapport à un scénario sans vaccination, les résultats montrent une diminution du risque de cancer jusqu'à 54 % sans CI (*versus* 28 % dans l'analyse de référence) ou 71 % avec CI (*versus* 37 % dans l'analyse de référence).

Par rapport à la situation vaccinale actuelle, les résultats de cette modélisation mettent en évidence une diminution du risque de cancer du col de l'utérus en fonction de l'augmentation de la couverture vaccinale (CV) de :

- 22 % pour une couverture vaccinale de 50 % ;
- 36 % pour une couverture vaccinale de 70 % ;
- 47 % pour une couverture vaccinale de 85 %.

En comparaison à la situation actuelle et avec une protection vie entière du vaccin, une augmentation de CV jusqu'à 85 % avec CI permettrait d'éviter *a minima* par cohorte d'âge : 4 863 conisations, 4 632 lésions précancéreuses CIN2/3 diagnostiquées, 731 cancers du col de l'utérus, 222 décès par cancer du col de l'utérus.

Impact du coût du vaccin

Le coût du vaccin a un impact sur les résultats d'efficience. Si le coût du vaccin en France était identique à celui du coût moyen européen (49,10 € par dose au lieu de 135,68 €), le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) serait 2,2 fois plus faible.

Limites du modèle

Les limites citées ci-dessous sont des limites conservatrices qui tendent à sous-estimer les bénéfices de la vaccination contre les HPV dans ce modèle :

- prise en compte uniquement du cancer du col de l'utérus : sans prise en compte des bénéfices additionnels et des coûts associés aux autres pathologies liés aux HPV (cancers de l'anus, de l'oropharynx, de la vulve, du vagin, de la cavité orale et du pénis et les condylomes) ;
- non-prise en compte de l'existence d'une immunité de groupe observée dans les pays avec une CV > 50 % ;
- surévaluation de la prévalence des HPV après 34 ans (modélisée à partir des femmes non vaccinées) pour le scénario « durée de protection du vaccin limitée à 20 ans » : la prévalence à 34 ans chez les femmes non vaccinées est surestimée car on ne modélise pas l'impact de la moindre circulation du HPV sur la dynamique de l'infection ;
- non-prise en compte de la protection conférée par une seule dose de vaccin ;
- non-inclusion des coûts liés aux conséquences obstétricales liées aux conisations.

Les limites citées ci-dessous sont des limites générales du modèle :

- hypothèses sur les probabilités de transition (infections/lésions cancéreuses/cancers) basées sur une littérature relativement hétérogène. Toutefois, le modèle reproduit bien des données épidémiologiques proches de celles observées ;
- non prise en compte de la diminution probable des performances du dépistage par cytologie chez les femmes vaccinées (hypothèse documentée dans la littérature) ;
- prise en compte seulement de l'indicateur CMU-c pour mesurer les inégalités de santé ce qui peut être restrictif ;
- non-inclusion des coûts liés aux effets indésirables de la vaccination (tels que syncopes).

Finalement, le modèle repose sur des stratégies de dépistages pour les femmes non vaccinées voire peu vaccinées. À terme, l'évolution des stratégies de dépistage pour des cohortes de jeunes filles fortement vaccinées devra être envisagée (espacement des intervalles de dépistage) et rendra ainsi la stratégie globale de prévention du cancer du col de l'utérus (dépistage et vaccination) encore plus efficiente.

4. Conclusions

L'augmentation de la couverture vaccinale contre les papillomavirus est une stratégie efficace, même en tenant compte uniquement de la seule prévention des cancers du col de l'utérus.

L'atteinte d'une couverture vaccinale de 85 % avec correction des inégalités de vaccination diminuerait le risque de cancer de l'utérus de 32 % par rapport à la situation actuelle dans l'hypothèse d'une protection de 20 ans du vaccin et permettrait d'éviter par cohorte de jeune femme : 2 347 lésions précancéreuses (CIN2/3) diagnostiquées, 377 cancers du col de l'utérus, 139 décès par cancer du col de l'utérus. Le scénario « correction des inégalités et atteinte d'une couverture vaccinale de 70 % » est plus efficace que le scénario couverture vaccinale 85 %, montrant la nécessité de mener une politique de lutte contre les inégalités de santé dans ce domaine en particulier.

L'hypothèse de la durée de protection du vaccin, non connue à ce jour, a un impact important sur les résultats. En effet, le nombre de lésions diagnostiquées, de cancers du col de l'utérus et de décès évités par cancer du col de l'utérus serait multiplié par deux dans un scénario de protection vie entière plutôt que 20 ans.

La protection vie entière du vaccin est souvent considérée dans le scénario de référence des modélisations publiées. Le choix ici de prendre le scénario de référence avec une protection limitée à 20 ans vise à quantifier les résultats qui sont à attendre *a minima* de cette démarche.

Par ailleurs, la prise en compte des coûts des autres pathologies liées aux HPV ainsi que la marge de manœuvre pour diminuer le coût du vaccin en cas de vaccination organisée sont des paramètres importants à considérer pour optimiser le coût-efficacité de cette vaccination, en particulier dans le cadre de l'éventualité d'une extension aux garçons.

5. Contributeurs

L'ÉQUIPE

Ce travail a été coordonné par Sophie Rousseau, département Prévention du Pôle Santé publique et soins de l'Institut national du cancer (INCa), sous la direction de Julie Gaillot de Saintignon et en collaboration avec Stéphanie Barré, département Dépistage du Pôle Santé publique et soins.

L'ensemble des travaux d'analyse des données ont été réalisés par Henri Leleu et Marc Massetti de la société Public Health Expertise.

La recherche et la gestion documentaire ont été réalisées avec l'aide de Philippe Jordan, département Observation et documentation, direction de l'Observation des sciences des données et de l'évaluation de l'INCa.

RÉUNION DE TRAVAIL

Une réunion de travail a été organisée par l'INCa avec un groupe d'appui scientifique afin d'apporter des avis sur les choix méthodologiques, la mise en œuvre et les résultats de l'analyse et de l'évaluation médico-économique.

Cette réunion a regroupé les personnes suivantes :

- Anne-Sophie Barret (Santé publique France) ;
- Mélanie Bonneault (Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines) ;
- Françoise Hamers (Santé publique France) ;
- Daniel Lévy-Bruhl (Santé publique France) ;
- Jean-Luc Prétet (Centre national de référence papillomavirus).

**BÉNÉFICES ATTENDUS DE L'AUGMENTATION
DE LA COUVERTURE VACCINALE CONTRE LES HPV EN FRANCE**
/ synthèse



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception : INCa
ISBN : 978-2-37219-464-8
ISBN net : 978-2-37219-465-5

DEPÔT LÉGAL MAI 2019



Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00

ADBENVACHPVSYN19

