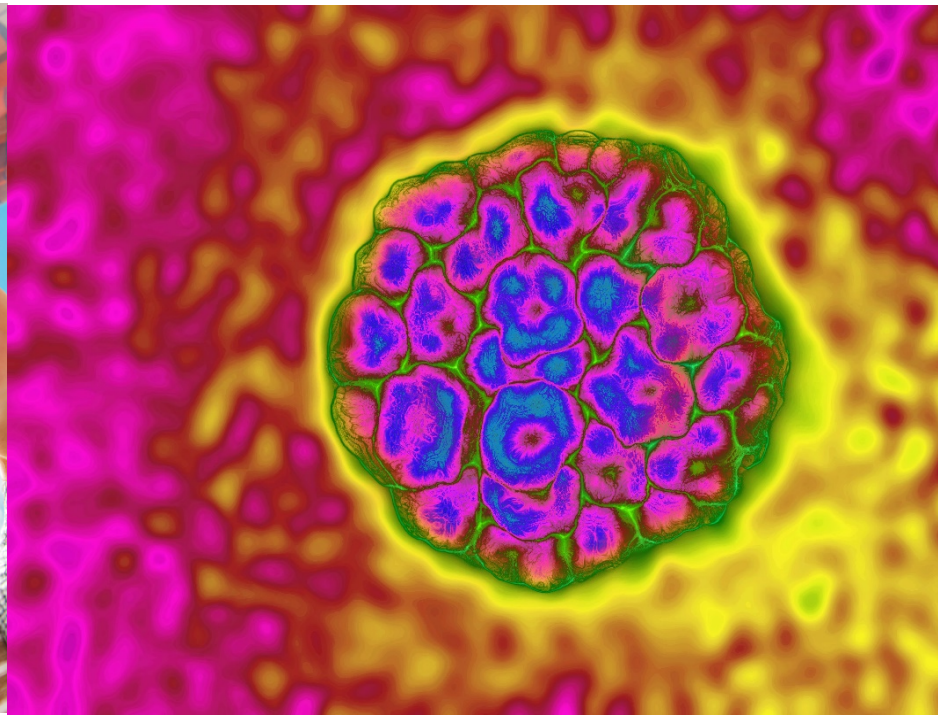
KCE REPORT 308Bs

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHÈSE

ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ DE LA VACCINATION DES GARÇONS CONTRE LE VIRUS HPV





KCE REPORT 308Bs
HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHÈSE

ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ DE LA VACCINATION DES GARÇONS CONTRE LE VIRUS HPV

NANCY THIRY (KCE), SOPHIE GERKENS (KCE), JUSTIEN CORNELIS (KCE), VICKY JESPERS (KCE), GERMAINE HANQUET (KCE)

PRÉFACE

Nous disposons de trois vaccins contre le virus HPV, qui couvrent trois combinaisons différentes de types viraux et qui ont donc trois impacts différents sur les pathologies causées par ce virus. Des cancers, lésions précancéreuses et verrues ano-génitales qui vont affecter la vie de personnes dans leurs corps et dans ce qu'elles ont de plus intime. Des maladies que l'on pensait d'abord strictement féminines mais dont on sait aujourd'hui qu'elles touchent aussi les hommes. Très logiquement, la question se pose de vacciner les garçons également.

Bien sûr, il faut analyser le coût des différents scénarios de vaccination possibles. Le rôle du scientifique est de présenter objectivement les chiffres fondés sur le nombre et le coût des cas évités. C'est la question de l'efficience : combien en coûte-t-il pour la société et l'individu pour éviter de perdre une année de vie en bonne santé, le fameux QALY ? Nous sommes ici plongés dans le relativisme complet car nous ne disposons d'aucun seuil – et c'est heureux – pour décider qu'un scénario est trop cher. Il revient donc aux décideurs de… décider. Pour ce faire, ils ne peuvent éviter les questions relatives à la priorisation des dépenses publiques et notamment de santé. Ils doivent aussi tenir compte du coût d'opportunité de ces dépenses, c'est-à-dire de ce que l'on pourrait financer avec les sommes engagées dans d'autres secteurs aussi producteurs de santé. Directement en remboursant d'autres soins comme les traitements de ces cancers, ou indirectement en luttant contre la pauvreté. Et comme le coût dépend des prix, on ne peut s'empêcher d'en interroger leur pertinence : pourquoi certains sont-ils si élevés ?

Enfin, les décideurs doivent relever un double enjeu éthique. D'une part, envisager de rembourser la vaccination aux jeunes garçons est une question d'équité puisque l'on assiste aujourd'hui à une augmentation des cancers et autres affections liées au HPV chez les hommes, surtout ceux qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes. Mais c'est aussi éviter toute stigmatisation des choix sexuels, puisque vacciner tous les garçons avant le début de leur vie sexuelle permet de les protéger tous sans discrimination. L'argument de l'efficience ne peut en aucun cas être une manière déguisée de juger l'autre.

Décider de la politique de vaccination à adopter à l'égard du papillomavirus humain dépasse donc de loin la seule question de son coût. Vous ne serez dès lors pas étonnés, chères lectrices, chers lecteurs, que les experts du KCE ne puissent, dans ce dossier, formuler une recommandation définitive et dénuée d'ambiguïtés. La politique de santé est chose trop sérieuse et la santé est trop précieuse pour être laissée aux seuls médecins et économistes, fussent-ils des experts. Il appartient donc à nos décideurs d'assumer cette très lourde responsabilité ; cette fois nous nous sommes contentés d'éclairer leurs choix.

Marijke EYSSEN
Directeur Général Adjoint a.i.

Christian LÉONARD
Directeur Général a.i.

SYNTHÈSE

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE **1**
SYNTHÈSE **2**
TABLE DES MATIÈRES **2**
1. CONTEXTE **4**
1.1. LE VIRUS HPV ET LE RISQUE DE CANCER 4
1.2. LES VACCINS ANTI-HPV 4
1.3. LA VACCINATION ANTI-HPV EN BELGIQUE 6
1.4. QUESTIONS DE RECHERCHE 7
2. MORBIDITÉ ET MORTALITÉ DU HPV EN BELGIQUE **8**
2.1. CANCERS LIÉS AU HPV 8
2.2. DESCRIPTION PAR TYPE DE CANCER 10
2.2.1. Cancers du col utérin 10
2.2.2. Cancers de l'anus 10
2.2.3. Cancers de la vulve 10
2.2.4. Cancers du vagin 10
2.2.5. Cancers du pénis 11
2.2.6. Cancers de l'oro-pharynx 11
2.3. VERRUES ANO-GÉNITALES 11
2.4. AUTRES COMPLICATIONS DE L'INFECTION PAR HPV 11
2.5. DIFFÉRENCES HOMMES-FEMMES DANS LES AFFECTIONS LIÉES AU HPV 12
3. EFFICACITÉ ET SÉCURITÉ DES VACCINS **12**
3.1. EFFICACITÉ 12
3.2. PROTECTION CROISÉE 13

3.3. DURÉE DE LA PROTECTION 13
3.4. SÉCURITÉ 13
3.5. EFFET INDIRECT 14
4. VACCINATION DES GARÇONS DANS D'AUTRES PAYS INDUSTRIALISÉS 14
5. ANALYSE ÉCONOMIQUE 16
5.1. QUEL SERAIT LE RAPPORT COUT-EFFICACITE D'UNE VACCINATION UNIVERSELLE (FILLES ET GARÇONS) PAR RAPPORT A LA VACCINATION DES FILLES SEULES, *DANS LES « INDICATIONS EMA »* ? 17
5.1.1. Pour une couverture des filles similaire à celle de la Communauté flamande 17
5.1.2. Pour une couverture des filles similaire à celle de la Fédération Wallonie-Bruxelles 17
5.2. QUEL SERAIT LE RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ D'UNE VACCINATION UNIVERSELLE PAR RAPPORT À LA VACCINATION DES FILLES SEULES, POUR PROTÉGER CONTRE *TOUTES LES AFFECTIONS LIÉES AU HPV ?* 18
5.2.1. Pour une couverture des filles similaire à celle de la Communauté flamande 18
5.2.2. Pour une couverture des filles similaire à celle de la Fédération Wallonie-Bruxelles 18
5.3. EST-CE QU'UNE AUGMENTATION DE LA COUVERTURE VACCINALE CHEZ LES FILLES SEULES SERAIT PLUS COÛT-EFFICACE QUE L'EXTENSION DU VACCIN AUX GARÇONS? 18
5.4. SI LA VACCINATION UNIVERSELLE EST CHOISIE, QUEL SERAIT LE VACCIN LE PLUS COÛT-EFFICACE ? 19
5.5. QUEL SERAIT LE RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ DE LA VACCINATION UNIVERSELLE PAR RAPPORT À CELLE DES FILLES SEULES AVEC DES PRIX DE VACCIN BAS ? 19
5.6. QUEL EST L'IMPACT DE LA DURÉE DE PROTECTION DU VACCIN SUR LE RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ ? 19
5.7. QUESTIONS AUXQUELLES CETTE ÉTUDE N'A PAS PU RÉPONDRE 19
6. CONCLUSION 20

1. CONTEXTE

1.1. Le virus HPV et le risque de cancer

Le papillomavirus humain (*Human Papillomavirus* - HPV) est un virus très répandu qui se transmet par voie sexuelle et orale ; on estime que plus de 80% des personnes sexuellement actives seront infectées par ce virus à un moment ou l'autre de leur vie. Il en existe plus de 100 types différents, mais seulement une douzaine d'entre eux – et plus particulièrement les types viraux 16 et 18 – peuvent être à l'origine de cancers. C'est essentiellement ces types dits « à haut risque oncogène » que ciblent les vaccins dont il est question dans cette étude.

Les infections par le HPV passent souvent tout à fait inaperçues et disparaissent spontanément en quelques mois ou années. Mais dans une certaine proportion des cas (que l'on estime à 5-15% chez les femmes), le virus reste présent pendant plus longtemps (infection persistante). Une infection persistante par des types de HPV à haut risque peut entraîner des lésions précancéreuses à l'endroit de l'infection. À leur tour, la plupart de ces lésions précancéreuses guérissent le plus souvent spontanément en quelques années, mais certaines évoluent vers un cancer. La période qui s'écoule entre le moment de l'infection et le développement d'un cancer est généralement d'au moins 20 ans.

Comme le virus HPV se transmet surtout par voie sexuelle, les cancers qu'il cause sont principalement localisés dans les zones ano-génitales : celui du col de l'utérus est le plus connu mais on sait que le HPV est également responsable d'une grande partie des cancers de la vulve, du vagin, du pénis et de l'anus. Ces dernières décennies, on a aussi découvert qu'il était responsable d'un nombre croissant de cancers de la gorge (oro-pharynx). Jusqu'à présent, les cancers liés au virus HPV ont surtout concerné les femmes, mais les hommes sont de plus en plus souvent touchés également, surtout les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH).

De façon générale, plus le nombre de partenaires sexuels est élevé, plus la probabilité d'être infecté par un virus HPV est importante.

Par ailleurs, certains types de HPV « à faible risque » peuvent causer des verrues particulières (condylomes) dans la région ano-génitale, tant chez les hommes que chez les femmes. Ces verrues sont, en fait, les manifestations les plus précoces et les plus courantes de l'infection par le virus HPV.

Chez les femmes, il est commun de pratiquer un dépistage du cancer du col de l'utérus à partir de l'âge de 25-30 ans. Jusqu'il y a peu, ce dépistage consistait à observer des cellules prélevées au niveau du col (par frottis) pour y détecter d'éventuelles lésions précancéreuses. Depuis quelques années, on y substitue de plus en plus souvent un test de détection de la présence de HPV à haut risque dans les cellules du col, car ce test est un prédicteur plus fiable du risque de cancer (voir Rapport KCE 238). Bien effectué, ce dépistage est très efficace mais, en Belgique, il ne touche pas suffisamment de femmes. Il est important de faire savoir que ce dépistage reste utile même chez les femmes qui sont vaccinées, car les vaccins n'offrent pas une protection totale.

1.2. Les vaccins anti-HPV

Trois vaccins contre le HPV sont actuellement disponibles en Belgique (voir Tableau 1). Ces vaccins n'offrent pas une protection contre tous les cancers liés au HPV, mais contre les principaux types connus pour leur potentiel oncogène élevé.

Le **Gardasil** et le **Cervarix** n'étaient initialement indiqués que pour la protection contre les cancers du col utérin chez les filles. Depuis 2011, les indications (accordées par l'Agence européenne du Médicament – EMA) se sont élargies progressivement à la prévention d'autres cancers (anus) et lésions précancéreuses (vulve, vagin, anus) ainsi qu'à la protection des garçons.

Tableau 1 – Vaccins HPV autorisés par l'Agence européenne du Médicament (EMA) et disponibles en Belgique

Nom et producteur	Types de HPV inclus	Date de la première autorisation EU	Indication: pour la prévention des	Schéma d'administration		Prix public en Belgique (par dose)
Cervarix® ou HPV2 (GSK)	16, 18	20/09/2007	Garçons et filles ≥9 ans : - Lésions précancéreuses du col, de la vulve, du vagin et de l'anus - Cancers du col et de l'anus	9-14 ans : 15+ ans :	2 doses 3 doses	68.86 €
Gardasil® ou HPV4 (MSD)	6, 11, 16, 18	20/09/2006	Garçons et filles ≥9 ans : - Lésions précancéreuses du col, de la vulve, du vagin et de l'anus - Cancers du col et de l'anus - Verrues ano-génitales	9-13 ans : 14+ ans :	2 ou 3 doses 3 doses	118.18 €
Gardasil 9® ou HPV9 (MSD)	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	10/06/2015	Garçons et filles ≥9 ans : - Lésions précancéreuses du col, de la vulve, du vagin et de l'anus - Cancers du col, de la vulve, du vagin et de l'anus - Verrues ano-génitales	9-14 ans : 15+ ans :	2 ou 3 doses 3 doses	134.45 €

Les European public assessment reports (EPAR) sont disponibles sur http://www.ema.europa.eu (Consultés le 08/11/2018). Les dernières remises à jour des EPAR consultés datent du 26/06/2018 (Cervarix), 27/06/2018 (Gardasil 9) et 23/08/2018 (Gardasil).

En outre, le Gardasil et le Gardasil 9 contiennent aussi les types 6 et 11, connus pour causer des verrues ano-génitales ; ces deux vaccins sont donc également reconnus pour cette indication. Plus récemment arrivé sur le marché, le **Gardasil 9** couvre cinq types de virus supplémentaires par rapport au Gardasil et a obtenu de l'EMA l'autorisation de prévention des cancers de la vulve et du vagin (les deux autres ne comportant que l'indication de protection contre les *lésions précancéreuses* dans ces deux localisations).

L'indication de protection contre les cancers du pénis et de l'oro-pharynx n'a pas été demandée à l'EMA jusqu'à présent, probablement en raison de la difficulté à produire des preuves d'efficacité. Cependant, la littérature internationale, ainsi que de nombreux pays, considèrent que les vaccins anti-HPV peuvent également protéger contre ces cancers.

Pour résumer, dans la suite de ce rapport, nous distinguerons :

- **« les indications EMA »:** cancer du col utérin et de l'anus, lésions précancéreuses de la vulve et du vagin + verrues ano-génitales pour HPV4 et HPV9. Toutefois, dans les évaluations économiques, nous avons également pris en compte les cancers de la vulve et du vagin.
- **« toutes les affections (actuellement identifiées comme) associées au HPV »** : lésions précancéreuses et cancers du col, de l'anus, de la vulve, du vagin, du pénis et de l'oro-pharynx + verrues ano-génitales pour HPV4 et HPV9

Comme certains autres vaccins, les vaccins anti-HPV ne protègent pas seulement les personnes vaccinées mais peuvent également avoir un effet sur les personnes non vaccinées. C'est ce qu'on appelle **l'effet indirect** (ou **effet de groupe**) : plus il y a de personnes vaccinées, moins le virus se transmet dans la population générale et moins il y a de risque d'être infecté, même sans être vacciné. Cet effet de groupe ne se produit que si la proportion de population vaccinée atteint un certain seuil.

1.3. La vaccination anti-HPV en Belgique

La vaccination contre le HPV a été recommandée pour la première fois en Belgique **en 2007** par le **Conseil supérieur de la santé (CSS), pour les filles âgées de 10 à 13 ans**. **En 2017, cet avis a été remis à jour en l'élargissant aux garçons** et en y incluant la prévention des cancers de la vulve, du vagin, de l'anus, du pénis et de l'oro-pharynx, ainsi que des verrues ano-génitales.

La recommandation actuelle du CSS est donc de vacciner les filles et les garçons de 9 à 14 ans, selon un calendrier en 2 doses espacées de 6 mois. Le CSS recommande également que la vaccination puisse être proposée, sur une base individuelle, aux femmes et hommes plus âgés (jusque 26 ans), aux hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (jusque 26 ans) ainsi qu'à tous les patients immunodéprimés, selon un schéma à 3 doses.

Plusieurs arguments en faveur de l'élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons reposent sur **des questions d'équité entre garçons et filles et de non-stigmatisation du comportement sexuel.** En effet, le vaccin uniquement offert aux jeunes filles désavantage les jeunes garçons alors que l'augmentation des cancers et des autres affections liées au HPV chez les hommes – et tout particulièrement les HSH – est aujourd'hui une réalité. De plus, la vaccination des jeunes filles offre une certaine **protection indirecte** à leurs futurs partenaires sexuels puisqu'elles transmettront moins le HPV. Par contre, les HSH ne bénéficieront pas de cette protection indirecte. Vacciner tous les garçons permet de protéger tous les futurs HSH avant le début de leur activité sexuelle, à un moment où ils n'ont pas encore eu de contact avec le virus et qui, de surcroît, est le moment où l'efficacité du vaccin est maximale.

En Belgique, les trois vaccins anti-HPV sont disponibles et remboursés par l'INAMI, mais uniquement pour les filles âgées de 12 à 18 ans au moment de la première administration, et pour un maximum de 3 doses (2 doses pour les filles de 12-14 ans pour Gardasil 9).

Les filles de 12-14 ans peuvent également être vaccinées gratuitement par les programmes de vaccination des communautés lorsqu'elles sont en 1ère ou 2ème année secondaire. Ces programmes sont organisés depuis 2010 en Communauté flamande (*Vlaamse gemeenschap* – VG), par l'agence *Zorg en Gezondheid* (AZG) et depuis 2011 en Fédération Wallonie-Bruxelles (FWB) par l'Office de la Naissance et de l'Enfance (ONE).

Actuellement (octobre 2018), ces programmes de vaccination comportent :

- En Communauté flamande : jusqu'en 2014 : 3 doses de Gardasil au cours de la 1e année du secondaire ; depuis 2014 jusque juillet 2018 : deux doses de Cervarix ; depuis juillet 2018 : deux doses de Gardasil 9. Les vaccins sont administrés gratuitement par les services de santé scolaire (*Centra voor Leerlingen Begeleiding* - CLB).
- En Fédération Wallonie-Bruxelles : jusqu'en 2014 : trois doses de Cervarix au cours de la 2e année du secondaire ; depuis 2014 : deux doses de Cervarix. Les vaccins sont administrés gratuitement par les Services de Promotion de la Santé à l'École.

Les vaccinations peuvent également être effectuées par un médecin choisi par la famille. La consultation chez le médecin doit alors être payée, mais le vaccin reste gratuit s'il est commandé par l'ONE ou l'AZG. Dans le cas contraire, il n'est que partiellement remboursé par l'INAMI et le ticket modérateur est de 11,90 € par dose. Aucune vaccination de rattrapage n'est organisée pour les filles au-delà de la 1re secondaire (VG) ou 2e secondaire (FWB) mais celles qui désirent être vaccinées peuvent demander à titre individuel le remboursement des vaccins à l'INAMI jusqu'à leurs 18 ans (voir ci-dessus).

La couverture vaccinale est très élevée en Flandre (91% en 2016) ; en Fédération Wallonie Bruxelles (FWB), elle était estimée entre 36% et 50% en 2017.

1.4. Questions de recherche

La publication de nouvelles recommandations par le CSS en 2017 a incité la Communauté flamande et la Fédération Wallonie-Bruxelles à réviser leurs programmes de vaccination contre le HPV. Comme les nouveaux appels d'offres pour les vaccins inclus dans leurs programmes de vaccination respectifs devaient avoir lieu en 2018 et 2019, toutes deux avaient besoin rapidement d'une **analyse économique** pour éclairer leur prise de décision (les avis du CSS ne comportant pas de volet économique). La présente étude vise donc à fournir ce type d'analyse en se basant sur la littérature économique existante.

Idéalement ce type d'analyse économique se base sur un modèle simulant la transmission sexuelle du HPV et la vaccination de cohortes successives de filles et de garçons. Toutefois, cet exercice complexe aurait nécessité au moins une année de travail supplémentaire. Il existait par ailleurs suffisamment d'études de qualité pour nous permettre de répondre à la majorité des questions posées

Les questions de recherche ont été définies comme suit, en concertation avec les entités fédérées (FWB et VG), les agences en charge des programmes de vaccination (ONE et AZG) et l'INAMI :

1. Quel est le rapport coût-efficacité d'une **vaccination universelle (filles et garçons) par rapport à la vaccination des filles seules**, dans les **« indications EMA »** et pour des taux de couverture similaires à ceux atteints en Belgique?

2. Quel est le rapport coût-efficacité d'une **vaccination universelle par rapport à la vaccination des filles seules,** pour protéger **contre tous les cancers associés au HPV** et pour des taux de couverture similaires à ceux atteints en Belgique?

3. Une augmentation de la couverture vaccinale **chez les filles seules** serait-elle plus coût-efficace que l'extension de la vaccination aux garçons?

4. Si la vaccination universelle est choisie, **quel serait le vaccin le plus coût-efficace** ?

5. Quel serait le **rapport coût-efficacité** de la vaccination universelle par rapport à celle des filles seules avec des prix de vaccin bas?

6. Quel est l'impact de la **durée de protection** du vaccin sur le rapport coût-efficacité ?

Certains pays ont mis en œuvre des programmes de vaccination ciblant spécifiquement les HSH mais ce type de programme n'a pas été considéré par les autorités sanitaires belges et n'est donc pas examiné dans le cadre de cette étude.

Dans la suite de cette synthèse, nous utiliserons les noms génériques HPV2, HPV4 et HPV9 pour remplacer les noms commerciaux Cervarix, Gardasil et Gardasil 9.

2. MORBIDITÉ ET MORTALITÉ DU HPV EN BELGIQUE

2.1. Cancers liés au HPV

Le Tableau 2 décrit le nombre de cas de cancers attribuables au HPV en 2015. On peut observer que :

- **Le nombre de cancers attribuables au HPV est de 1122 ;**
- Près de la moitié (44%) sont des cancers *autres* que des cancers du col utérin ;
- Près d'un quart (22%) concernent des hommes ;
- Les cancers de l'oro-pharynx sont 2,6 fois plus fréquents chez l'homme que chez la femme ;
- Le cancer de l'anus est 1,5 fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme ;
- L'âge moyen des cancers du col utérin (53 ans) est plus bas que celui des autres cancers potentiellement liés au HPV (entre 59 et 73 ans), ce qui signifie que ces derniers mettent plus de temps à se développer après l'infection par HPV.

Tableau 2 – Nombre de cancers attribuables au HPV (Registre du Cancer 2015) (d'après la littérature)[a]

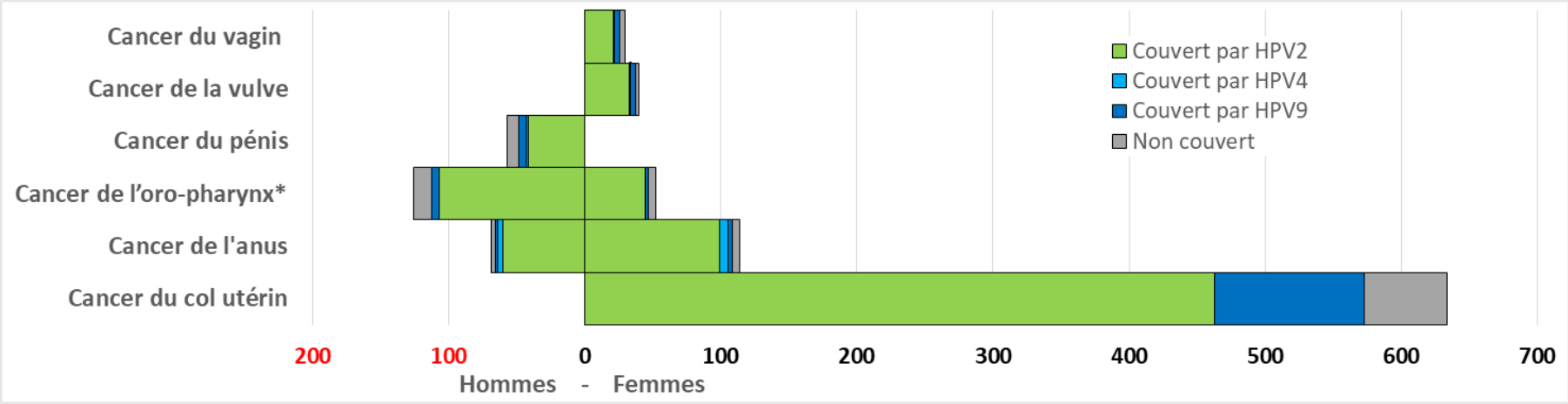
Type de cancers	Hommes	Femmes	% du total de ces cancers dus au HPV
Col utérin	-	634	100%
Anus	69	114	88%
Vulve	-	40	18%
Vagin	-	30	71%
Pénis	57	-	29-61%
Oro-pharynx	126	52	25%

La Figure 1 présente le nombre de cancers attribuables aux types de HPV présents dans les trois vaccins en Belgique, par sexe (pour l'année 2015). Le nombre total de cancers attribuables aux types de HPV inclus dans les vaccins HPV2, HPV4 et HPV9 est estimé à respectivement 869, 882 et 1019 cas. Les sept types de HPV contenus dans HPV9 qui ne sont pas présents dans HPV2 auraient donc causé 150 cancers supplémentaires, dont 110 cancers du col de l'utérus.

Entre 2004 et 2015, l'incidence globale des cancers du pénis, de l'anus et de l'oro-pharynx (attribuables ou non au HPV) a augmenté de 11 à 55% (selon le type de cancer et le sexe). Il est toutefois prématuré d'affirmer que cette augmentation de l'incidence de ces cancers est liée à une augmentation des infections à HPV.

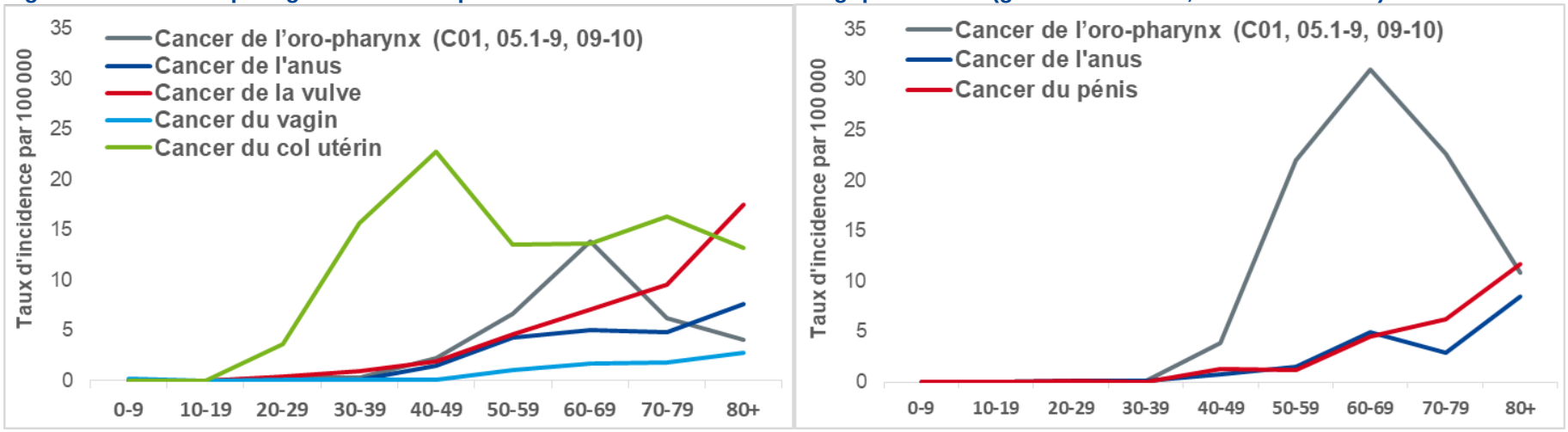
[a] Les nombres de cas attribuables au HPV ont été estimés sur la base des données du Registre du Cancer en y appliquant les proportions de ces cancers qui sont dus au HPV d'après les études belges ou européennes.

Figure 1 – Estimation du nombre de cancers attribuables au HPV en Belgique, par sexe et par type de vaccin[a]



*Source : Registre du Cancer et littérature, chiffres 2015. * ICD10: C01, 05.1-9, 09-10.*

Figure 2 – Incidence par âge des cancers potentiellement liés au HPV en Belgique en 2015 (gauche : femmes, droite : hommes)



Source : Registre du Cancer.

2.2. Description par type de cancer

2.2.1. Cancers du col utérin

Le Registre du Cancer rapporte 634 cas de cancer du col utérin en 2015, soit un taux d'incidence de 10 cas pour 100 000 femmes. Les taux d'incidence les plus élevés ont été observés chez les 35 à 50 ans et l'âge moyen au moment du diagnostic est de 53 ans (Figure 2). La survie à 5 ans est estimée à 68% (2011-2015).

Tous les cas de cancer du col utérin sont attribuables à une infection par HPV. Les types de HPV inclus dans les vaccins HPV2 et HPV4 ont été mis en évidence dans 73% des échantillons de cancers du col invasifs et ceux inclus dans HPV9 dans 90% des cas (étude belge de 278 cas). Ces proportions sont similaires à celles rapportées par une récente revue européenne.

2.2.2. Cancers de l'anus

Le Registre du cancer rapporte 209 cas de cancer de l'anus en 2015, dont près des deux tiers chez des femmes (130 cas contre 79 chez des hommes), soit des taux d'incidence de 1,6 et 1,1 cas pour 100 000 habitants respectivement. L'âge médian au moment du diagnostic est d'environ 64 ans pour les deux sexes et la survie à 5 ans après le diagnostic est de 69% (chiffres pour la Flandre uniquement).

L'incidence des cancers de l'anus est en augmentation dans de nombreux pays en raison de changements dans les comportements sexuels. En Belgique, cette incidence a augmenté de 31% chez les hommes et de 55% chez les femmes entre 2004 et 2015. Les taux de cancer anal sont particulièrement élevés chez les HSH selon les études dans d'autres pays, en particulier chez ceux infectés par le VIH, mais aucune donnée belge n'est disponible sur ce groupe à risque spécifique.

En Europe, environ 88% des cancers invasifs de l'anus seraient liés au HPV, sans différence notable entre les sexes, d'après une grande étude qui a analysé les cancers de plusieurs pays sur 25 ans. Les types de HPV inclus dans les vaccins HPV2, HPV4 et HPV9 sont présents dans respectivement 87%, 93% et 95% des tumeurs HPV-positives.

2.2.3. Cancers de la vulve

Le Registre du cancer rapporte 218 cas de cancer de la vulve en 2015, soit un taux d'incidence de 2,5 cas pour 100 000 habitants. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 72 ans et la survie à 5 ans après le diagnostic a été estimée à 66%,(chiffres pour la Flandre uniquement). L'incidence des cancers de la vulve a augmenté de 31% en Belgique entre 2004 et 2015.

En Europe, environ 18% des cancers invasifs de la vulve seraient liés au HPV d'après une grande étude internationale. Les types de HPV inclus dans les vaccins HPV2, HPV4 et HPV9 sont présents dans respectivement 84%, 84% et 94% des tumeurs HPV-positives.

2.2.4. Cancers du vagin

Le cancer du vagin est un cancer rare ; le Registre du cancer en rapporte 42 cas en 2015, soit un taux d'incidence de 0,5 cas pour 100 000 habitants. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 73 ans et la survie à 5 ans après le diagnostic a été estimée à 35% (chiffres pour la Flandre uniquement). L'incidence des cancers du vagin a diminué de 24% en Belgique entre 2004 et 2015.

En Europe, 71% des cancers invasifs du vagin seraient liés au HPV d'après une grande étude internationale. Les types de virus inclus dans les vaccins HPV2, HPV4 et HPV9 sont présents dans respectivement 71%, 73% et 87% tumeurs HPV-positives.

2.2.5. Cancers du pénis

Le cancer du pénis est également un cancer rare ; le Registre du cancer en rapporte 94 cas en 2015, soit un taux d'incidence de 1,3 cas pour 100 000 habitants. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 69 ans et la survie à 5 ans après le diagnostic a été estimée à 70% (chiffres pour la Flandre uniquement).

L'incidence des cancers du pénis est en augmentation dans plusieurs européens. En Belgique, elle n'a augmenté que de 17% entre 2004 et 2015. En Europe, 32% des cancers du pénis seraient liés au HPV d'après une grande étude internationale, mais une petite étude belge en a trouvé jusque 61%. Les types de virus inclus dans les vaccins HPV2, le HPV4 et le HPV9 sont présents dans respectivement 73%, 75% et 85% des tumeurs HPV-positives.

2.2.6. Cancers de l'oro-pharynx

Le Registre du cancer rapporte 710 cas de cancers de l'oro-pharynx en 2015, dont 71% chez des hommes. Cette incidence plus élevée pour les hommes (7,5 cas pour 100 000 habitants) que pour les femmes (2,9 pour 100 000 habitants) s'observe aussi dans d'autres pays européens. L'âge moyen au moment du diagnostic est d'environ 60 ans et la survie à 5 ans a été estimée à 45% (2004, chiffres pour la Flandre uniquement). En Belgique, entre 2004 et 2015, l'incidence de ces cancers a augmenté de 11% chez les hommes, mais de 40% chez les femmes.

La présence de HPV dans les cancers de l'oro-pharynx est variable selon les études et les pays (de 15 à 80%) et semble en augmentation. Les différences peuvent s'expliquer par l'influence d'autres facteurs de risque tels que le tabac et l'alcool, ainsi que par des différences dans les comportements sexuels. En Belgique, une étude sur 249 cas a conclu que 25% de l'ensemble de ces cancers étaient attribuables au HPV.

En Europe, les types de virus inclus dans les vaccins HPV2, HPV4 et HPV9 sont présents dans respectivement 85%, 85% et 90% des cancers oro-pharyngés.

2.3. Verrues ano-génitales

Il n'y a pas de chiffres précis pour les verrues ano-génitales en Belgique. Par extrapolation de chiffres européens à la population belge, on peut les estimer à **un total de 13 000 à 20 000 nouveaux cas par an,** à parts égales chez les femmes et chez les hommes. Les HSH y sont particulièrement exposés ; ils représenteraient à eux seuls environ 20% des cas rapportés par un réseau de médecins généralistes.

Les verrues ano-génitales apparaissent surtout chez les jeunes adultes (le pic d'incidence est avant 24 ans chez les femmes et entre 25 et 29 ans chez les hommes). Aucune mortalité ne leur est associée. Les types de HPV 6 et 11, qui sont présents dans les vaccins HPV4 et HPV9, sont en cause dans environ 95% des cas.

Avant l'introduction de la vaccination contre le HPV, l'incidence des verrues ano-génitales était en augmentation dans les pays européens. Depuis que des programmes de vaccination avec HPV4 (qui contient les types 6 et 11) sont organisés, on observe une diminution substantielle chez les hommes et les femmes, vaccinés et non vaccinés.

2.4. Autres complications de l'infection par HPV

L'infection par HPV est également associée à des **altérations de la fertilité**, et ce tant chez les hommes que chez les femmes. Chez les hommes, elle peut entraîner une altération de la qualité du sperme ; chez les femmes, elle est associée à des échecs de la fécondation in vitro, à des fausses couches ou à des ruptures prématurées des membranes. Cependant, on considère que le HPV n'est pas la cause principale de ces événements, mais plutôt un facteur de risque supplémentaire.

Enfin, pour être complet, on citera une tumeur rare et bénigne des voies respiratoires, la **papillomatose respiratoire récurrente**, mais qui ne figure pas parmi les indications reconnues par l'EMA.

2.5. Différences hommes-femmes dans les affections liées au HPV

De façon générale, on observe que les infections par le HPV (et le développement subséquent de cancers) montrent une évolution différente chez les hommes et les femmes. Ainsi, la proportion d'infections par le HPV est en moyenne plus élevée chez les hommes. Chez les femmes les infections sont les plus nombreuses chez les jeunes, puis diminuent avec l'âge, tandis que la proportion d'hommes infectés reste relativement stable avec l'âge. La raison pourrait en être que les hommes déclenchent une moindre réponse immunitaire, comme en témoignent leurs taux plus faibles d'anticorps anti-HPV après une infection. Il se pourrait également que la réponse immunitaire plus marquée des femmes les protège en partie contre les réinfections au cours de la vie.

Le délai entre l'infection et l'apparition d'un cancer est également différent selon le sexe. C'est ainsi que, chez les femmes, la fréquence du cancer du col de l'utérus culmine à 45 ans, tandis que chez les hommes, le cancer du pénis atteint son maximum de fréquence à 80 ans. De façon générale, les cancers autres que celui du col utérin se manifestent avec une latence plus grande après l'infection, chez les hommes comme chez les femmes.

Les HSH constituent le groupe le plus touché par les affections liées au HPV, en particulier ceux qui sont infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH). Par rapport aux hommes hétérosexuels, ils sont particulièrement exposés aux infections ano-génitales et orales dues au HPV, et aux maladies associées que sont les cancers de l'anus, du pénis et de l'oro-pharynx.

3. EFFICACITÉ ET SÉCURITÉ DES VACCINS

Cette partie de l'étude répond à deux objectifs : d'une part, vérifier si les estimations d'efficacité utilisées dans les évaluations économiques existantes sont cohérentes avec les publications les plus récentes et, d'autre part, informer les décideurs belges quant aux niveaux de protection et de sécurité des différents vaccins anti-HPV en termes de santé publique.

À l'heure actuelle, cinq grands essais randomisés et contrôlés (RCT) mesurant l'efficacité du vaccin contre les infections par HPV ou contre les lésions précancéreuses et les cancers chez des sujets jeunes ont été publiés.

Les détails de cette analyse peuvent être consultés dans le rapport scientifique ; nous ne présentons ici que nos conclusions.

3.1. Efficacité

À ce jour, il n'existe pas de données prouvant l'efficacité des trois vaccins anti-HPV contre les cancers *en tant que tels* car la durée du suivi des études existantes est encore de loin inférieure au délai d'apparition d'un cancer. Si l'on analyse ensemble les lésions précancéreuses avancées (grade 3) et les cancers, on obtient une efficacité aux alentours de 90%, du moins si l'on se limite aux seuls types de HPV contenus dans les vaccins. Cette efficacité est particulièrement élevée pour des populations « naïves » (càd n'ayant jamais été en contact avec le HPV).

Par contre, si l'on envisage le véritable fardeau du HPV, c'est à dire l'ensemble des lésions avancées dues à *tous* les types de HPV confondus (contenus dans les vaccins ou pas), l'efficacité des vaccins est alors bien plus faible, dépassant rarement 50%. Une exception : la grande efficacité du HPV2 contre les lésions précancéreuses avancées et les cancers du col utérin (voir 3.2) chez les sujets naïfs (93% pour HPV2 contre 46% pour HPV4). Il n'existe pas (ou peu) de données sur l'efficacité des vaccins anti-HPV contre les lésions précancéreuses du pénis et de l'oro-pharynx, ce qui explique qu'ils ne soient pas officiellement indiqués pour ces deux cancers. Les données disponibles suggèrent cependant une efficacité contre les

lésions précancéreuses du pénis (mais sur la base d'une seule étude portant sur peu de cas) et contre les infections persistantes de l'oro-pharynx.

L'efficacité des vaccins HPV4 et HPV9 contre les verrues ano-génitales causées par les types de HPV contenus dans les vaccins est élevée, dépassant 95%, chez les sujets naïfs.

3.2. Protection croisée

Les vaccins confèrent parfois un certain niveau de **protection contre des autres types que ceux inclus dans les vaccins eux-mêmes** ; c'est ce que l'on appelle la protection croisée.

Pour le cancer du col utérin, HPV2 et HPV4 fournissent tous deux un certain niveau de protection croisée contre les types de HPV à haut risque autres que ceux qu'ils contiennent, en particulier 31, 33 et 45 (qui sont inclus dans le vaccin HPV9), mais HPV2 semble plus efficace à cet égard. Cette meilleure protection croisée peut expliquer la meilleure efficacité de HPV2 contre les lésions précancéreuses avancées et les cancers du col provoqués par tous les types de HPV. Les premiers résultats concernant HPV9 ne semblent pas indiquer une meilleure protection croisée qu'avec HPV4.

Une étude montre aussi une protection croisée significative de HPV2 contre les infections anales persistantes chez les femmes, mais il n'existe pas de données pour les lésions précancéreuses. HPV4 ne montre pas de protection croisée chez les hommes contre des lésions de l'anus, du pénis et les verrues ano-génitales dues à des types HPV que ce vaccin ne contient pas.

En ce qui concerne les cancers oro-pharyngés, HPV2 ne semble pas efficace contre les infections persistantes dues à 17 autres types.

3.3. Durée de la protection

La durée de la protection a surtout été évaluée pour les cancers du col utérin puisque c'est là la première indication des vaccins anti-HPV. Les données montrent que l'efficacité de HPV2 et HPV4 contre les lésions précancéreuses reste stable durant au moins 4 ans (la durée de la plupart des études). La plus longue durée de suivi est actuellement de 8-10 ans tant pour HPV2 que pour HPV4 et la protection semble se maintenir. Pour HPV9, le plus long suivi est actuellement de 6 ans chez la femme.

Il n'est pas encore possible de se prononcer sur la durée de la protection chez les hommes, ni pour d'autres types de cancers, par manque de données sur une période suffisamment longue.

3.4. Sécurité

La sécurité des vaccins anti-HPV est considérée comme bonne dans l'état actuel des connaissances. Une toute récente (2018) méta-analyse de 109 études couvrant au total plus de 2,5 millions de personnes vaccinées a confirmé qu'il n'y avait pas de risque accru d'effets graves qui soit associé à la vaccination contre le HPV. La même conclusion a été formulée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2017. Comme pour tous les vaccins, un monitoring strict des signaux de sécurité reste toutefois indispensable, et il n'est jamais exclu de voir apparaître de nouveaux soupçons d'association avec l'une ou l'autre pathologie, comme cela a été le cas en 2015 (Danemark, France), qui nécessiteraient à nouveau des analyses en profondeur.

3.5. Effet indirect

Une méta-analyse (2015) de 20 études dans neuf pays, représentant en tout plus de 140 millions d'années-personnes de suivi, a évalué l'effet indirect de la vaccination des filles avec HPV2 ou HPV4 sur les garçons, les hommes et les femmes non vaccinés pendant 4 ans. Cette méta-analyse a ensuite été remise à jour en juillet 2016 en incluant 28 études supplémentaires.

- Dans les pays où les filles sont couvertes à plus de 50%, on observe une diminution significative des verrues ano-génitales chez les hommes de 15 à 39 ans et chez les femmes de 20 à 39 ans, ce qui suggère l'existence d'un effet indirect. Par contre, de façon inexplicable, on observe une augmentation du nombre de lésions cervicales précancéreuses avancées chez les femmes âgées de 20 à 39 ans.
- Dans les pays où la couverture des filles est <50%, on n'observe aucun effet significatif sur les verrues ano-génitales ou les infections par HPV-16 et 18. Ceci ne peut toutefois pas être considéré comme une absence d'effet indirect car celui-ci met plus de temps à se manifester lorsque la couverture est faible.

4. VACCINATION DES GARÇONS DANS D'AUTRES PAYS INDUSTRIALISÉS

Nous avons examiné les programmes de vaccination anti-HPV dans 14 pays industrialisés ; ils sont résumés dans le tableau 3 ci-dessous. On peut noter que de nombreux pays ont élargi la vaccination contre HPV aux garçons. Certains pays européens sont encore dans la phase de discussion, et seule la France a émis un avis négatif (en 2016). Les raisons invoquées en sont que la faible adhésion actuelle des jeunes Françaises à la vaccination HPV ne permet pas d'espérer une couverture vaccinale élevée chez les garçons, que les condylomes ne constituent pas un problème de santé publique (incidence modérée et absence de gravité) et que l'extension de la vaccination aux hommes hétérosexuels est très rarement une stratégie coût-efficace.

Nous avons également identifié 4 programmes de vaccination spécifiquement adressés aux HSH (Canada, France, Irlande, Royaume-Uni) ; ils sont également repris dans le tableau. La dernière mise à jour de ce tableau date de décembre 2018.

Les détails de cette comparaison internationale figurent dans le rapport scientifique.

Tableau 3 – Vaccination HPV des garçons dans d'autres pays industrialisés (mise à jour : décembre 2018)

Vaccination des garçons		Couverture des filles (%)^	Recommandation		Financement **		
			Date	Age	Date de début	Age	Vaccin
Garçons							
Australie		70-80	2011	12-13	2013	12-13	Gardasil 9
Canada	Québec	80	2012	9-26	2018	9-12*	Gardasil 9 + Cervarix§
	Autres provinces		2012	9-26	2013-2018*	9-12*	Gardasil 9
Autriche		60-65	2013	>9	2014	9	Gardasil 9
Italie		NF	2017	11	2015-2018*	11	Gardasil 9
Israël		NF	NF	NF	2015	13-14	Gardasil
Suisse		NF	2015	11-26	2016†	11-13	Gardasil
Nouvelle Zélande		NF	NF	NF	2017	9-26	Gardasil 9
Norvège		70-80	NF	NF	Automne 2018	12	Cervarix
Allemagne		~50	Juin 2018	9-14	Septembre 2018	-	Cervarix or Gardasil 9
Royaume-Uni		>85	Juillet 2018	12-13	Prochainement	-	(Gardasil)‡
Irlande		65% (2018)	Décembre 2018	12-13	2019	12-13	Gardasil 9
Danemark		NF	NF	NF	Prochainement	12	NF
Suède		80	-	-	Discussions en cours	-	-
Pays-Bas		60	-	-	Discussions en cours	-	(Cervarix)‡
France		17.2 (2014)	NF	NF	Discussions en cours	-	-
HSH							
Canada		80	Québec		2016	< 26	Gardasil 9
			Colombie britannique		NF	< 26	Gardasil 9
			Ile du Prince Edouard		NF	No limit	Gardasil 9
France		17.2 (2014)	2016	< 26	NF	< 26	Gardasil 9
Irlande		NF	NF	NF	2017	< 26	Gardasil
Royaume-Uni		>85	NF	NF	2018	< 45	Gardasil

** Dépend des provinces/régions. § Une dose de Gardasil 9 suivie d'une dose de Cervarix au Québec depuis 2018. † Tous les cantons suisses n'ont pas encore implémenté la vaccination des garçons. ‡ Vaccin actuellement administré aux filles. ^ Couverture des filles au moment de la recommandation. ** La vaccination est soit remboursée soit incluse dans un programme de vaccination organisé. NF: information non trouvée (not found).*

5. ANALYSE ÉCONOMIQUE

Dans la revue de la littérature économique, seules les études présentant des caractéristiques similaires à celles de la situation belge ont été retenues, c'est-à-dire :

- **La vaccination universelle est comparée à la vaccination des filles seules (stratégie de départ)**, comme c'est le cas en Belgique jusqu'à présent. Les comparaisons à une absence de vaccination n'ont pas été retenues car elles biaiseraient les études en faveur de résultats plus favorables. En effet, la vaccination actuelle (filles seules) permet déjà d'éviter un certain nombre de cas comparée à l'absence de vaccination, et la comparaison de la vaccination universelle à l'absence de vaccination déboucherait donc sur un bénéfice artificiellement gonflé.
- Pour chaque stratégie vaccinale que nous étudions, l'étude utilise **le même vaccin** chez les garçons et les filles. L'utilisation de vaccins différents par sexe n'est pas une option envisageable en Belgique, car cela poserait des problèmes organisationnels. De plus, cela réduirait potentiellement le pouvoir de négociation des entités fédérées belges puisque les volumes par type de vaccin seraient moindres. Par contre, le passage d'une vaccination des filles seules à une vaccination universelle avec un autre vaccin est une option envisageable, que nous avons examinée.
- L'impact clinique de la vaccination anti-HPV **ne se limite pas aux cancers du col de l'utérus**, conformément aux recommandations du CSS de 2017 de prendre en compte les autres cancers liés au HPV.
- Aucune vaccination de rattrapage n'est modélisée et **l'âge de la vaccination est compris entre 9 et 14 ans**. En effet, en Belgique, seules les filles de 11 à 14 ans sont actuellement vaccinées et le CSS recommande de l'étendre aux 9-14 ans.
- Les taux de couverture simulés chez les filles sont **similaires** (autant que possible) **aux taux observés en Flandre** (90%) **et en Fédération Wallonie / Bruxelles** (36-50%).

Au total, 15 évaluations économiques (dont 6 sponsorisées par l'industrie) ont été retenues. Les détails de la sélection et les caractéristiques des études se trouvent dans le rapport scientifique.

Qu'entend-on par rapport coût-efficacité en Belgique ?

Les rapports coût-efficacité différentiels (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio* - ICER) ou les coûts supplémentaires par QALY (Quality Adjusted Life Year – Année de vie pondérée par la qualité) gagné ne permettent pas de déterminer si une intervention est coût-efficace mais donnent uniquement son niveau relatif de coût-efficacité. Pour déclarer une intervention 'coût-efficace' de manière absolue, il faut disposer d'une valeur « seuil » de référence au-dessus de laquelle l'intervention ne serait pas considérée comme coût-efficace (car le coût supplémentaire pour gagner une unité d'effet (QALY) supplémentaire serait trop élevé – ce qui nécessiterait l'établissement d'une norme). Toutefois, la Belgique n'utilise pas un tel seuil. Néanmoins, afin de simplifier l'interprétation des résultats complexes de ce rapport, nous avons utilisé comme limite **la valeur d'ICER qui avait été estimée en 2007 pour la vaccination des filles de 12 ans en Belgique (33 000 € par QALY).** Cette valeur correspond au seuil standard britannique de NICE (entre 20 000 et 30 000 £ càd entre 22 500 € et 33 800 €).

5.1. Quel serait le rapport coût-efficacité d'une vaccination universelle (filles et garçons) par rapport à la vaccination des filles seules, *dans les « indications EMA » ?*

Pour rappel, les « indications EMA » utilisées dans ce rapport sont les cancers du col utérin et de l'anus, du vagin et de la vulve pour les 3 vaccins, ainsi que les verrues ano-génitales pour HPV4 et HPV9. Les cancers du pénis et de l'oro-pharynx ne sont pas pris en compte ici.

5.1.1. Pour une couverture des filles similaire à celle de la Communauté flamande

Lorsque l'on compare la vaccination universelle et la vaccination des filles seules **avec le même vaccin** (deux études indépendantes, couverture de 73 à 92%), l'extension de la vaccination aux garçons présente un rapport coût-efficacité bien supérieur à l'ICER de 2007 pour la vaccination contre le HPV des filles (voir encadré ci-dessus). Les ICER sont supérieurs à 118 000 € par QALY, que ce soit avec HPV2 ou HPV4. Nous n'avons pas trouvé de comparaison utilisant HPV9 dans les deux stratégies.

Lorsque la vaccination universelle se fait **avec un autre vaccin** (deux études où la vaccination universelle avec HPV9 est comparée à celle des filles seules avec HPV4), la vaccination universelle présente un ICER inférieur à 30 000 € par QALY (couverture de 70% chez les filles).

Toutefois, il s'agit de deux études sponsorisées par l'industrie, et les résultats positifs obtenus pour la vaccination universelle avec HPV9 sont plutôt imputables à l'utilisation du nouveau vaccin chez les filles qu'à l'addition de la vaccination des garçons. En effet, le changement de HPV2 ou HPV4 vers HPV9 chez les filles seules entraîne des ICER inférieurs à 5200 € par QALY. Aucune protection croisée n'a été prise en compte pour HPV2 et HPV4, ce qui, associé à d'autres hypothèses favorables, pourrait mener à une surestimation des résultats pour HPV9. À noter que nous n'avons pas procédé à un examen formel du rapport coût-efficacité de HPV9 par rapport à HPV2 et à HPV4 chez les filles seulement.

5.1.2. Pour une couverture des filles similaire à celle de la Fédération Wallonie-Bruxelles

Avec une faible couverture des filles (36%), similaire à celle qui est observée à Bruxelles et en Wallonie, le gain potentiel de la vaccination universelle est plus élevé, ce qui se traduit par des résultats plus favorables en termes de coût-efficacité.

En utilisant **le même vaccin** pour comparer la vaccination universelle et la vaccination des filles seules, une étude indépendante rapporte un ICER de 68 600 € par QALY pour une couverture de 47% des filles. Bien que ce coût soit important, il est beaucoup plus faible que ce que l'on observe avec des couvertures plus élevées. En outre, cette étude se base sur un schéma de 3 doses et sur des coûts de vaccin et d'administration très élevés (139-148 € par dose). Plusieurs études, y compris celle-ci, rapportent une baisse quasi proportionnelle de l'ICER lorsque les coûts de la vaccination sont diminués. En Belgique, les prix des vaccins obtenus par les Communautés sont souvent inférieurs à ceux pratiqués en officine (prix public) et les schémas ne comprennent que deux doses. Il est donc probable que, transposé au contexte belge, le résultat de cette étude soit en faveur de la vaccination universelle.

Lorsqu'une extension de la vaccination aux garçons est envisagée **avec un autre vaccin** (deux études sponsorisées par l'industrie où la vaccination universelle avec HPV9 est comparée à celle des filles seules avec HPV2 ou HPV4), la vaccination universelle présente un ICER inférieur à l'ICER de 2007 pour des taux de couverture des filles de 40-60%, avec des ICER de 12 350 à 24 500 € par QALY.

Bien que la vaccination universelle semble coût-efficace lorsque l'on a une couverture de 30 à 50% chez les filles seules, deux études indépendantes montrent **qu'il est encore plus intéressant d'améliorer la couverture chez les filles que d'étendre la vaccination aux garçons**. À titre d'illustration, l'une des deux études indique que la vaccination universelle avec HPV4 présente un ICER de 68 600 € par QALY à 47% de couverture dans les deux sexes, mais qu'en augmentant la couverture chez les filles seules à 73%, l'ICER passe à 19 500 € par QALY. Cette conclusion ne prend toutefois pas en compte les questions d'équité entre sexes.

Remarque importante : toutes les évaluations économiques de cette section se basent sur les prix officiels des vaccins, qui sont élevés. De plus, certaines études plus anciennes supposent un schéma de vaccination en trois doses, avec des coûts d'administration parfois élevés. Ceci peut mener à des évaluations défavorables du rapport coût-efficacité de la vaccination universelle. En Belgique, les vaccins sont intégrés aux programmes de vaccination des entités fédérées, les schémas ne comprennent que deux doses et les prix des vaccins obtenus par les Communautés sont souvent inférieurs à ceux pratiqués en officine (prix public). Par exemple, les données du site internet "*Tenders Electronic Daily*" de l'Union Européenne indiquent que suite à son appel d'offres en 2014, la Communauté flamande a obtenu un prix de 24,40 € (TVA incluse) par dose de HPV2. Par comparaison, le prix public par dose de HPV2 est de 69 €. **Il est donc probable que la vaccination universelle constitue une intervention coût-efficace, même lorsqu'elle est limitée aux « indications EMA ».**

5.2. Quel serait le rapport coût-efficacité d'une vaccination universelle par rapport à la vaccination des filles seules, pour protéger contre *toutes les affections liées au HPV ?*

Dans cette section, les cancers de l'oro-pharynx et du pénis sont ajoutés aux « indications EMA », de même que la papillomatose respiratoire récurrente, pour HPV4 et HPV9.

L'ajout des garçons au programme de vaccination **améliore le rapport coût-efficacité par rapport aux résultats obtenus pour les « indications EMA »,** ce qui est logique puisque les indications supplémentaires (cancers de l'oro-pharynx et du pénis) concernent principalement les hommes.

5.2.1. Pour une couverture des filles similaire à celle de la Communauté flamande

Avec une couverture de 80 à 90% chez les filles, la vaccination universelle avec HPV2 ou HPV4 peut être considérée comme coût-efficace (au sens où nous l'avons défini ci-dessus), avec des ICER allant de 3500 € à 39 000 € par QALY dans cinq études. Nous n'avons pas trouvé de comparaisons avec HPV9.

5.2.2. Pour une couverture des filles similaire à celle de la Fédération Wallonie-Bruxelles

Cinq études ont comparé la vaccination universelle par rapport à une vaccination des filles seules, avec le même vaccin et avec des couvertures de 25 à 60% chez les filles. L'extension de la vaccination aux garçons avec HPV2 ou HPV4 présente des ICER inférieurs à l'ICER de 2007 dans quatre études (de 7300 € à 23 600 € par QALY). La cinquième étude rapporte un ICER supérieur de 61 000 € par QALY à un taux de couverture de 50%, mais sur la base d'un schéma de 3 doses et d'un coût élevé de HPV2 (118 € par dose). Cet ICER diminuerait considérablement avec un schéma de 2 doses et un coût de vaccin plus faible, comme c'est le cas en Belgique.

5.3. Est-ce qu'une augmentation de la couverture vaccinale chez les filles seules serait plus coût-efficace que l'extension du vaccin aux garçons?

Nous avons trouvé quatre études examinant la question de l'amélioration de la couverture vaccinale des filles seules *versus* l'extension de la vaccination aux garçons (tout en maintenant le même taux de couverture chez les filles). Toutes les études portent sur HPV4. Pour des taux de couverture entre 30% et 80% chez les filles, les quatre études concluent qu'améliorer la couverture des filles est davantage coût-efficace que d'étendre la vaccination aux garçons (vaccination universelle), et ce, quelles que soient les indications considérées (« indications EMA » ou toutes les affections liées à HPV). Ceci n'exclut toutefois pas la possibilité que la vaccination universelle soit elle aussi coût-efficace, comme illustré plus bas.

Dans deux de ces études, l'extension de la vaccination aux garçons est moins efficace et coûte plus cher que l'amélioration de la couverture vaccinale des filles. Dans les deux autres, l'extension aux garçons est également plus coûteuse mais apporte des bénéfices de santé qui s'avèrent plus importants que ceux générés par l'amélioration de la couverture vaccinale des filles. Dans ces dernières études, augmenter la couverture vaccinale des filles seules en passant de 30 à 45% et de 82 à 92% est associé à des ICER de 7545 et 28 760 € par QALY, alors que les ICER pour la vaccination universelle sont plus élevés à 23 000 et 152 800 € par QALY.

Ceci signifie **qu'il est davantage coût-efficace d'augmenter la couverture vaccinale chez les filles seules.**

5.4. Si la vaccination universelle est choisie, quel serait le vaccin le plus coût-efficace ?

Quatre études (dont deux sponsorisées par l'industrie) ont examiné le rapport coût-efficacité du passage d'une vaccination universelle avec HPV4 à une vaccination universelle avec HPV9. Nous n'avons pas trouvé de comparaison similaire entre HPV2 et HPV9.

En supposant qu'il n'y ait pas de protection croisée, **toutes les études concluent qu'il est plus coût-efficace d'utiliser HPV9 au lieu de HPV4 dans la vaccination universelle** (ICER inférieur à 17 300 € par QALY). Deux études confirment en outre que si on suppose une protection croisée avec HPV4, l'utilisation de HPV9 au lieu de HPV4 dans la vaccination universelle reste coût-efficace. Dans ce cas toutefois, les bénéfices en santé obtenus avec HPV9 sont inférieurs par rapport à une situation où l'on suppose que HPV4 ne confère aucune protection croisée.

Dans ces études, la différence de prix entre les vaccins HPV9 et HPV4 variait de 11 à 26 € par dose. Cela correspond à la situation belge, où la différence de prix officielle est de 16 € (118 € pour HPV4 contre 134 € pour HPV9).

5.5. Quel serait le rapport coût-efficacité de la vaccination universelle par rapport à celle des filles seules avec des prix de vaccin bas ?

En Belgique, les prix des vaccins utilisés dans les programmes de vaccination (entités fédérées) sont généralement le fruit d'appels d'offres publics auxquels répondent les producteurs de vaccins et sont alors inférieurs aux prix officiels. Pour illustrer cela, nous avons extrait les résultats des études utilisant des prix de vaccins (et des coûts de vaccination) inférieurs aux prix officiels belges (qui sont de 69 € pour HPV2, 118 € pour HPV4 et 134 € pour HPV9).

Toutes les études explorées indiquent une grande sensibilité des ICER à des variations du prix des vaccins. Toutefois, bien que les ICER diminuent considérablement suite à une baisse de prix, les conclusions demeurent inchangées.

5.6. Quel est l'impact de la durée de protection du vaccin sur le rapport coût-efficacité ?

Cinq études ont examiné l'impact d'une réduction de la durée de la protection vaccinale (18-20 ans par rapport à toute la vie) sur les résultats en termes de coût-efficacité. Toutes concluent que la limitation de la durée de la protection à 18-20 ans n'augmente que modérément les ICER sans modifier les conclusions générales. Dans une étude, la réduction de la durée de la protection améliore le rapport coût-efficacité, ce qui n'est ni plausible ni justifié par les auteurs.

5.7. Questions auxquelles cette étude n'a pas pu répondre

Malgré les nombreuses évaluations économiques déjà publiées, il n'est pas possible de répondre à toutes les questions, notamment en raison de la rareté – à l'heure actuelle – des études coût-efficacité portant sur le récent HPV9.

Plus précisément, les comparaisons suivantes sont manquantes :

- Le rapport coût-efficacité d'une vaccination universelle avec HPV9 par rapport à une vaccination des filles uniquement avec HPV9. Cette comparaison serait très pertinente pour la Flandre qui vaccine les filles depuis juillet 2018 avec HPV9.
- Le rapport coût-efficacité d'une vaccination universelle avec HPV9 par rapport à une vaccination des filles uniquement avec HPV2. Cette comparaison serait très pertinente pour la Fédération Wallonie-Bruxelles, qui vaccine les filles avec HPV2 depuis 2011. La seule étude faisant cette comparaison se base sur un taux de couverture faible et ne considère que les « indications EMA ».

- Le rapport coût-efficacité d'une vaccination universelle avec HPV9 par rapport à une vaccination universelle avec HPV2.

Par ailleurs, il n'est pas possible d'extrapoler l'impact clinique (par ex. réduction des cas et des décès) des différentes stratégies au contexte belge, car ces résultats se basent sur une épidémiologie, des comparaisons et des indicateurs différents de ceux de notre pays et sont rapportés en nombres absolus de cas.

En dépit de ces limitations, nous avons pu utiliser les nombreuses autres comparaisons disponibles pour donner une idée cohérente des conditions dans lesquelles une vaccination universelle contre le HPV pourrait être coût-efficace en Belgique.

6. CONCLUSION

Plus de 1000 nouveaux cas de cancer sont imputables au HPV chaque année dans notre pays, dont un quart environ surviennent chez des hommes. Il faut également prendre en compte les verrues ano-génitales, dont le nombre estimé est de 13 000 à 20 000 par an (hommes et femmes confondus). Les vaccins anti-HPV se sont révélés efficaces pour prévenir les lésions précancéreuses de la plupart des cancers liés au HPV et leur sécurité semble établie. Cependant, aucun essai clinique n'a encore démontré une réduction de la fréquence des cancers chez les femmes vaccinées car le suivi est encore limité dans le temps (entre 6 et 10 ans). De même, il persiste encore des incertitudes sur l'effet indirect des programmes de vaccination sur les groupes non vaccinés.

Notre revue de la littérature économique suggère que le rapport coût-efficacité de l'extension de la vaccination des filles aux garçons dépend principalement des maladies prises en compte:

- si l'on considère **l'ensemble des maladies liées au HPV**, la vaccination universelle présente un ICER généralement inférieur à celui de la vaccination des filles seules (qui avait été estimé à 33 000 € en 2007). Cette conclusion est valable quelle que soit la couverture vaccinale chez les filles et quel que soit le vaccin utilisé (HPV2, ou HPV4 chez les filles et pour la vaccination universelle, ou HPV4 chez les filles et HPV9 pour la vaccination universelle). Aucune étude n'a évalué l'utilisation de HPV9 chez les filles et pour la vaccination universelle.
- si l'on considère **uniquement les « indications EMA »,** le rapport coût-efficacité dépend du vaccin utilisé et du taux de couverture des filles.
    - Quand ce taux est élevé, comme c'est le cas en Communauté flamande, la vaccination universelle présente des ICER supérieurs à ceux de la vaccination des filles seules (estimation 2007) s'il n'y a pas de changement de vaccin, c'est-à-dire si on utilise HPV2 ou HPV4 chez les filles et qu'on garde le même vaccin pour la vaccination universelle.

- Lorsque le taux de couverture des filles est faible, comme c'est le cas en Fédération Wallonie-Bruxelles (30 à 50%), et s'il n'y a pas de changement de vaccin, la vaccination universelle est plus coût-efficace que lorsque le taux de couverture des filles est élevé. Il est de plus probable que cette stratégie soit coût-efficace dans le contexte Belge avec des prix de vaccins plus bas et un schéma vaccinal de 2 doses.
- Pour les deux communautés, si le vaccin utilisé chez les filles (HPV2 ou HPV4) est remplacé par HPV9 pour la vaccination universelle, l'ICER est inférieur (pour des taux de couverture de 40 à 70% chez les filles) à celui estimé pour la vaccination des filles en 2007, mais il s'agit de deux études sponsorisées par l'industrie.

Dans la situation belge, avec un schéma vaccinal de 2 doses et des prix de vaccins plus bas, on ne peut exclure que la vaccination universelle atteindrait un ICER inférieur à celui estimé pour la vaccination des filles en 2007, quelles que soient les indications envisagées.

Lorsque le taux de couverture des filles est faible, comme en Fédération Wallonie-Bruxelles, augmenter ce taux de couverture chez les filles seules est toutefois plus coût-efficace qu'étendre la vaccination aux garçons, mais cette conclusion ne répond pas à la question de l'équité entre les sexes.

Il faut toutefois garder à l'esprit que les études prises en compte pour cette analyse économique n'ont pas simulé la morbidité et les coûts spécifiques au contexte belge.

Enfin, il faut souligner qu'à côté des questions cliniques et économiques analysées dans cette étude, la décision d'étendre le programme de vaccination aux garçons doit également tenir compte d'importantes questions de faisabilité et d'acceptabilité. En effet, comme les garçons ne sont actuellement pas concernés par le programme de vaccination en place, l'impact d'un passage à la vaccination universelle sur l'organisation de l'école et des services de santé sera substantiel. La question de l'acceptabilité d'une telle vaccination universelle est également préoccupante, car la vaccination actuelle des filles est déjà confrontée à de nombreuses réticences, en particulier en Wallonie où le taux de couverture est faible et les lobbies anti-vaccinaux plus actifs.

La prise de décision quant à une éventuelle adaptation des programmes de vaccination est du ressort des autorités concernées, qui peuvent prendre en compte ces différents aspects dans leurs contextes spécifiques. Ce rapport présente uniquement un état des lieux du rapport coût-efficacité de l'extension de la vaccination actuelle aux garçons et ne contient donc pas de recommandations.

COLOPHON

Titre :	Analyse coût-efficacité de la vaccination des garçons contre le virus HPV – Synthèse
Auteurs :	Nancy Thiry (KCE), Sophie Gerkens (KCE), Justien Cornelis (KCE), Vicky Jespers (KCE), Germaine Hanquet (KCE)
Coordinateur de projet :	Nathalie Swartenbroeckx (KCE)
Redaction synthèse :	Karin Rondia (KCE), Gudrun Briat (KCE)
Relecture :	Gudrun Briat (KCE), Christophe de Meester (KCE), Marijke Eyssen (KCE), Christophe Janssens (KCE), Christian Léonard (KCE), Céline Ricour (KCE), Karin Rondia (KCE)
Experts externes et Stakeholders :	Leila Arouma (CFWB), Clément Brasseur (ONE), Frédéric Calay (Fondation Registre du Cancer – Stichting Kankerregister), Paloma Carrillo (ONE), Isabel De Brabander (Stichting Kankerregister – Fondation Registre du Cancer), Iris De Schutter (Agentschap Zorg en Gezondheid), Gibert Donders (Femicare), Luc Maroy (RIZIV – INAMI), Mireille Merckx (CHIREC), Ingrid Morales (ONE), Tatiana Pereira (ONE), Geert Top (Agentschap Zorg en Gezondheid), Marc Vandenbruane (ITG), Sandra Van den Eynde (SENSOA), Lien van Walle (Stichting Kankerregister – Fondation Registre du Cancer), Dirk Wildemeersch (Agentschap Zorg en Gezondheid), Françoise Wuillaume (AFMPS – FAGG)
Validateurs externes :	Philippe Beutels (Universisteit Antwerpen), Oliver Damm (Universität Bielefeld, Germany), Béatrice Swennen (Université Libre de Bruxelles)
Remerciements :	Marc Arbyn (SCIENSANO), Frederic Callay (Fondation Registre du Cancer – Stichting Kankerregister), Stephan Devriese (KCE), and Liesbet Van Eycken (Stichting Kankerregister – Fondation Registre du Cancer)
Autres intérêts déclarés :	Tous les experts et stakeholders consultés pour ce rapport ont été sélectionnés en raison de leur implication dans le domaine de la vaccination HPV ou de son évaluation économique. A ce titre, il est possible que chacun d'eux présente, jusqu'à un certain point, un inévitable conflit d'intérêt. Appartenance à un groupe de parties prenantes pour lequel les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Mireille Merckx (Membre du Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie) Participation à une étude scientifique ou expérimentale en qualité d'initiateur, de chercheur principal ('principal investigator') ou de chercheur : Gilbert Donders (Pas en lien avec la présente étude) Consultance ou emploi dans une société, association ou organisation à laquelle les résultats de ce rapport peuvent apporter des gains ou des pertes : Mireille Merckx (Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie) Présidence ou fonction de responsable au sein d'une institution, d'une association, d'un département ou d'une autre entité pour lequel/laquelle les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Iris De Schutter (Cheffe du département prévention – Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid), Gilbert Donders (Président de l'International

Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynaecology et président du Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie interest, groupe 'infections'), Mireille Merckx (Membre du Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie), Ingrid Morales (Directeur Médical – Responsable du programme de vaccination de la FWB), Dirk Wildemeersch (Gouvernement Flamand – Maladies infectieuses et vaccination)

Autres intérêts possibles qui pourraient mener à un potentiel ou réel conflit d'intérêts : Philippe Beutels (« Une chaire de recherche de son groupe d'étude a été financée partiellement par GSK et Pfizer en 2017. Cette chaire a pour but la recherche méthodologique sur la modélisation des maladies infectieuses et est détenue par le Professeur Niel Hens. GSK n'a pas contribué à cette chaire en 2018")

Layout : Ine Verhulst

Disclaimer :

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**
- **Finalement, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration (voir http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise).**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**

Date de publication : 15 juillet 2019 (2nd print ; 1st print : 31 janvier 2019)

Domaine : Health Technology Assessment (HTA)

MeSH : Papillomavirus Infections; Papillomavirus Vaccines; Male; Female; Technology Assessment, Biomedical; Costs and Cost Analysis

Classification NLM : Papillomavirus Vaccines General QZ 204

Langue : Français

Format : Adobe® PDF™ (A4)

Dépot légal : D/2019/10.273/12

ISSN : 2466-6440

Copyright : Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-publications-du-kce.



Comment citer ce rapport ? Thiry N, Gerkens S, Cornelis J, Jespers V, Hanquet G. Analyse coût-efficacité de la vaccination des garçons contre le virus HPV – Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2019. KCE Reports 308Bs. D/2019/10.273/12.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.